СТЕНОЗ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ОСТЕОПЕТРОЗОМ II ТИПА

А.А.Вишневский

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4

Резюме

Представленное клиническое наблюдение пациента 41 года с аутосомно-доминантной формой остеопетроза II типа интересно не только с точки зрения сложности диагностики редкого генетического заболевания, осложнившегося стенозом позвоночного канала, но и определения тактики лечения. Больной проходил обследование и лечение у фтизиатров. Гистологическое исследование материала, полученного при трепанобиопсии, показало дистрофические изменения костной ткани и скудную инфильтрацию лимфоцитами; данных за туберкулезное поражение позвоночника выявлено не было. Учитывая выраженные неврологические нарушения на фоне компрессии спинного мозга, а также нестабильность позвоночника, больному было проведено паллиативное оперативное вмешательство (открытая биопсия с декомпрессией позвоночного канала, задняя ламинарная фиксация Th_{VIII–LII} и передняя фиксация Th_{VIII–XII} комбинированным титановым имплантом). Гистологическое исследование тканей, полученных при открытой биопсии, позволило заподозрить редкое заболевание и окончательно верифицировать диагноз после проведения генетической экспертизы.

Ключевые слова:

генетическое исследование, инфекционные спондилиты, мутация гена *CLCN7*, остеопетроз, паллиативное хирургическое лечение, тип наследования, туберкулезный спондилит

Оформление ссылки для цитирования статьи

Вишневский А.А. Стеноз позвоночного канала грудного отдела позвоночника у пациента с аутосомно-доминантным остеопетрозом II типа. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 126–135. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-13

Для корреспонденции

Вишневский Аркадий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, нейрохирург ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
E-mail: vichnevsky@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает благодарность руководителю лаборатории патологической анатомии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Наумовой Татьяне Александровне за предоставленные снимки гистологических исследований пациента.

Статья поступила 26.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-13

STENOSIS OF THE SPINAL CANAL OF THE THORACIC SPINE IN A PATIENT WITH AUTOSOMAL DOMINANT OSTEOPETROSIS TYPE 2

A.A.Vishnevskiy

Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2-4 Ligovskii pr.,
St. Petersburg 191036, Russian Federation

Abstract

The presented clinical observation of a 41-year-old patient with an autosomal dominant form of osteopetrosis type II is interesting not only from the point of view of the complexity of diagnosis of a rare genetic disease complicated by spinal stenosis, but also to determine the tactics of treatment. The patient was examined and treated by phthisiatricians. Histological examination of the material obtained with trepanobiopsy showed dystrophic changes in bone tissue and poor infiltration with lymphocytes; data for tuberculosis of the spine was not revealed. Taking into account the pronounced neurological disorders on the background of spinal cord compression, as well as the instability of the spine, the patient was carried out palliative surgery (open biopsy with decompression of the spinal canal, posterior laminar fixation of ThVIII—LII and anterior fixation of ThVIII—XII combined titanium implant). Histological examination of tissues obtained by open biopsy allowed to suspect a rare disease and finally verify the diagnosis after genetic examination.

Keywords:

genetic testing, infectious spondylitis, the CLCN7 gene mutation, osteopetrosis, palliative surgical treatment, inheritance, tuberculous spondylitis

For citation

Vishnevskiy A.A. Stenosis of the spinal canal of the thoracic spine in a patient with autosomal dominant osteopetrosis type 2. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 126–135. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-13

For correspondence

Arkadiy A.Vishnevskiy, MD, PhD, DSc, leading researcher, neurosurgeon, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2-4 Ligovskii pr., St. Petersburg 191036, Russian Federation
E-mail: vichnevsky@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

Acknowledgement. The author is grateful to Naumova Tatyana Aleksandrovna, the head of the pathological anatomy laboratory of the Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology for providing images of the patient's histological studies.

The article was received 26.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Остеопетроз (утолщение кости за счет увеличения слоя компактного вещества) – группа наследственных и спорадических заболеваний, в основе которых лежит нарушение костного ремоделирования, приводящего к диффузному остеосклерозу – избыточной минеральной плотности костной ткани, сочетающейся с очаговой резорбцией последней. Клинические проявления – повышенная ломкость костей и своеобразная неврологическая симптоматика.

Остеопетроз врожденный системный (*osteopetrosis congenital systemica*), или «мраморная» болезнь (*morbus marmoreus*), – гетерогенная группа редких, генетически обусловленных костных дисплазий, проявляющихся диффузным (с поражением практически всего скелета) остеосклерозом с исчезновением трабекулярной структуры костной ткани на рентгенограммах.

Заболевание, признаки которого впервые были описаны в 1904 г. немецким рентгенологом Н.Е.Альберс-Шёнбергом, нередко называют синдромом или болезнью Альберс-Шенберга [1].

В «Нозологии и классификации генетических нарушений костно-суставной системы: пересмотр 2010 г.» (Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 revision) остеопетроз относят к группе скелетных дисплазий (Skeletal dysplasias – SKD), сопровождающихся увеличением денситометрической плотности [2, 3]. Заболевание выявляют и у женщин, и мужчин в любом возрасте – от младенческого до старческого.

Злокачественное течение «мраморной болезни» у детей, или «злокачественный детский остеопетроз», – ранняя форма заболевания, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу (Autosomal recessive osteopetrosis – ARO), почти в 50% случаев обусловлена мутациями в генах *TCIRG1* и *CLCN7* [4, 5]. Общая заболеваемость ранней формой остеопетроза составляет 1 случай на 250 000 населения [6].

Поздняя форма остеопетроза, имеющая аутосомно-доминантный тип передачи (Autosomal dominant osteopetrosis – ADO), встречается чаще – 1 случай на 20 000 населения [2, 7]. Большинство авторов описывают мутации в гене *CLCN7* в локусах V289L и A542V [3, 8–11].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца остаются неясными. В основе остеопетроза лежит нарушение баланса между образованием и резорбцией костной ткани вследствие уменьшения количества или неправильного функционирования остеокластов II типа. Высказано также предположение о наследственном дефиците карбоангидразы II [12].

Некоторые авторы считают реализацию остеорезорбции через трансформирующий фактор роста-β1 (transforming growth factor-β1) [13].

Вследствие дисбаланса ремоделирования костная ткань уплотняется и становится избыточной, но теряет упругость и становится хрупкой. При развитии диффузного остеосклероза происходит замещение внутрикостной полости трубчатых костей и губчатого вещества плоских костей соединительной тканью. Повышенная плотность хрупких костей часто приводит к патологическим переломам [2, 14].

Остеосклеротические изменения развиваются преимущественно за счет эндостальной ткани. При разрастании периоста на поверхности костей образуются участки не плотного (как в норме), а губчатого костного вещества. Вследствие закрытия костномозговых каналов возникает гипопластическая анемия, также развивается компенсаторное увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Губчатую ткань плоских костей (позвонки, ключицы, череп) замещает плотное костное вещество; вследствие этого процесса возможны увеличение размеров и деформация черепа, что может также стать причиной сдавления в костных каналах черепных нервов и, соответственно, прогрессирующего ухудшения зрения и слуха.

Клиническая картина

Клиническая картина остеопетроза зависит от генетической формы заболевания [15, 16].

ARO имеет тяжелое прогрессирующее течение и может проявляться уже внутриутробно. У новорожденных и грудных детей наблюдают прогрессирующую анемию, гепатоспленомегалию, гидроцефалию, а также сдавление черепных нервов (слепота, тугоухость) [3, 16]. Больные дети обычно не доживают до 10 лет; причиной смерти нередко бывает инфекция [2, 14–16].

ADO в ряде случаев протекает бессимптомно, а уплотнение костей выявляют при рентгенологическом исследовании по поводу другого заболевания («случайная находка»). Переломы (чаще – бедренной кости) возникают даже при незначительных травмах и нередко бывают единственным проявлением заболевания; в некоторых случаях присоединяется остеомиелит [11, 17].

Вследствие неравномерной перестройки кортикального слоя и образования шероховатостей на внутренней поверхности черепа могут возникать эпидуральные, реже – субдуральные кровоизлияния. В литературе имеются единичные сведения о переломах позвонков на фоне остеопетроза [18–22].

Таблица. Лабораторные и клинические проявления типов поздней формы остеопетроза, наследуемого по аутосомно-доминантному типу Table. Laboratory and clinical manifestations of types of late form of osteopetrosis inherited by autosomal dominant type		
Проявление	Тип остеопетроза	
Локализация очагов остеосклероза на рентгенограммах, в том числе:	I	II
кости черепа	Преимущественно свод черепа (утолщение)	Преимущественно основание черепа
позвоночник	Очаги отсутствуют	Концевые пластинки тел позвонков* («полосатый», «сэндвичный» позвоночник)
кости таза	Очаги отсутствуют	Крылья подвздошных костей*
Риск развития переломов	Низкий	Высокий
Уровень кислой фосфатазы крови	Не изменен	Повышен

Примечание: *мраморность по типу «кость в кости».

На основании некоторых рентгенологических, биохимических и клинических признаков выделяют два типа аутосомно-доминантного остеопетроза (таблица) [16].

Диагностика и лечение

Редкость заболевания и, как следствие, малое количество наблюдений и опубликованных исследований уменьшают возможность разработать научно-обоснованные рекомендации по ведению этих пациентов.

Тем не менее в согласованных рекомендациях международной рабочей группы по остеопетрозу от 2017 г. при установлении диагноза предлагается опираться на клинические проявления заболевания (поражение черепных нервов и челюстно-лицевой области, анемия, лейкопения) и характерную картину при использовании лучевых методов диагностики [16]. Так, компьютерная томография и сцинтиграфия скелета с ^{99m}Tc -MDP (радиоизотопный диагностический препарат технеций с молекулярной массой 99 метилendifосфонат) помогают оценить зоны поражения костно-суставной системы [16, 23, 24].

Генетическое тестирование добавляет важную информацию за счет выявления мутаций в гене *CLCN7*. При аутосомно-доминантном типе наследования высока вероятность наличия признаков остеопетроза и у родителей больного (их целесообразно обследовать клинически и рентгенологически). Дети больных могут иметь потомков, страдающих остеопетрозом, с вероятностью до 50%.

При биохимическом исследовании крови у взрослых пациентов уровень кальция и активность

щелочной фосфатазы в плазме обычно не изменены; у детей встречаются гипофосфатемия и умеренная гипокальциемия. Активность кислой фосфатазы в плазме обычно повышена.

Поскольку этиологического лечения не существует, при переломах пациентам выполняют паллиативные операции. В качестве консервативной терапии предлагаются лечение ингибиторами костной резорбции (угнетение активности остеокластов), гипербарическая оксигенация [20, 25].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Г., 41 г., поступил в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» (ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии») с жалобами на умеренную боль в грудном отделе позвоночника (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – до 3–4 баллов), усиливающуюся при перемене положения, слабость в нижних конечностях.

Anamnesis morbi: считает себя больным с июня 2016 г., когда на фоне относительного благополучия появилась боль в спине. В течение года периодически отмечал преходящую слабость в нижних конечностях, но к врачам не обращался и продолжал работать. В июле 2017 г. появилась выраженная слабость в ногах, перестал самостоятельно передвигаться. Лечился амбулаторно по месту жительства; диагноз: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника. При магнитно-резонансной томографии позвоночника от 10.09.2017 выявлена деструкция тел $\text{Th}_{\text{XI-XII}}$, спондилолистез Th_{XI} , осложненный паравертебральным и эпидуральным объемным процессом. При гистологическом исследовании

материала, полученного при трепанобиопсии от 15.09.2017, обнаружены дистрофические изменения костной ткани, скудная инфильтрация лимфоцитами. Данных за специфическое туберкулезное поражение не выявлено.

После проведения диагностической манипуляции слабость в нижних конечностях прогрессировала. Для дальнейшего лечения пациент был направлен в противотуберкулезный диспансер с диагнозом: туберкулезный спондилит, стеноз на уровне $\text{Th}_{\text{XI-XII}}$. В анализах крови данных за системный воспалительный ответ не выявлено: С-реактивный белок (СРБ) – отрицательный, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 13 мм/ч. Реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест) отрицательная. Тем не менее пациенту была назначена противотуберкулезная химиотерапия (I режим), на фоне которой сила в проксимальных отделах нижних конечностей возросла до 2–3 баллов. С диагнозом «туберкулезный спондилит $\text{Th}_{\text{X-XII}}$ » направлен в ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» для хирургического лечения.

Anamnesis vitae. Контакт с инфекционными больными отрицал. Около 9 лет назад были удалены все зубы (съёмные зубные протезы). 3 года назад был

оперирован в ЛОР-клинике по поводу остеолита косточек среднего уха.

St. praesens: ходит с помощью костылей. Выраженная сутулость: кифоз нижнегрудного отдела позвоночника. Болезненность при пальпации остистых отростков $\text{Th}_{\text{XI-XII}}$ и при нагрузке по оси позвоночника (оценка по ВАШ – 4 балла). Поражены два позвоночно-двигательных сегмента – $\text{Th}_{\text{X-ThXII}}$. Индекс функциональной дееспособности поясничного отдела позвоночника (Oswestry disability index – ODI) – 86. Нестабильность позвоночника по шкале SINS (Spine Instability Neoplastic Score) – 15 баллов.

Неврологический статус. Очаговые симптомы со стороны черепных нервов отсутствуют. Изменения в неврологическом статусе по шкале Frankel [Frankel C.] – категория C; по классификации ASIA (American Spinal Injury Association) – двигательные функции – 78, чувствительные – 86. Симптомы Ласера (Lasegue E.C.) отрицательные. Мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей 2–3 балла (больше снижена справа), проводниковые нарушения с уровня Th_{XII} . Имеют место патологические стопные знаки; спастический синдром по шкале Эшфорта (Ashford S.) – 2 балла. Нарушений функций тазовых органов нет.

Рис. 1, А–F. Рентгенограммы (А, В), компьютерные томограммы (С, D) и магнитно-резонансные томограммы (Е, F) пациента П., 41 года. А, С, Е – фронтальные проекции, В, D, F – сагиттальные. Объяснения в тексте.

Fig. 1, A–F. Radiographs (A, B), computer tomograms (C, D) and magnetic resonance tomograms (E, F) of patient P., 41 years old. A, C, E – frontal projections, B, D, F – sagittal. Explanations in the text.

На рентгенограммах (рис. 1 А, В), компьютерных томограммах (рис. 1 С, D) и магнитно-резонансных томограммах (рис. 1 Е, F) позвоночника обнаружены: тотальная деструкция тел T_{XI-XII} и $1/3 T_{XI}$; в этой области расположено образование (абсцесс?), распространяющееся паравертебрально в обе стороны и содержащее секвестры. Спондилолистез T_{XII} III степени. Эпидуральное образование повышенной плотности (абсцесс?), сдавливающее спинной мозг. Эпиконус сужен до 3 мм.

Дифференциальную диагностику проводили между инфекционными спондилитами, обменными нарушениями и опухолевым поражением позвоночника. Изменения в анализе крови: повышение уровня СРБ до 8,6 мг/л, лимфопения (8%), нейтрофилез – $13,2 \times 10^9$; СОЭ – 30 мм/ч свидетельствовали в пользу инфекционного процесса.

Вместе с тем, прогредиентное подострое течение заболевания (более 2 лет), выявленный экзофитный

рост могли быть признаками доброкачественного новообразования позвоночника.

С учетом выраженных неврологических нарушений (глубокий нижний парапарез, тип С) на фоне компрессии спинного мозга, а также нестабильности позвоночника больному были одномоментно проведены открытая биопсия с декомпрессией позвоночного канала, задняя ламинарная фиксация $T_{VIII-LII}$ и передняя фиксация $T_{VIII-XII}$ комбинированным титановым имплантом Pyramesh с пастой ReproBone (Medtronic, США).

При гистологическом исследовании биоптата выявлено увеличение массы и нарушение архитектоники костного вещества. Костные клетки беспорядочно нагромождены и образуют характерные округлые слоистые структуры, неравномерно расположенные в областях энхондрального роста (рис. 2 А–С).

Рис. 2. А–С. Гистологические препараты биоптата (окраска гематоксилином и эозином) пациента П., 41 г. А (×100) – уплотнение костной ткани, очаговая петрификация. В (×200) – очаги рассасывания костной ткани, остеокласты. С (×200) – дистрофические изменения костной ткани, фиброз костного мозга, замещение его жировой тканью, остеокласты.

Fig. 2. А–С. Histological preparations of biopate (coloring with hematoxylin and eosin) of patient P., 41 g. А (×100) – densification of bone tissue, focal petrification. В (×200) – foci of bone resorption, osteoclasts. С (×200) – dystrophic changes in bone tissue, bone marrow fibrosis, replacement with its adipose tissue, osteoclasts.

На фоне проведенного лечения отмечалось увеличение мышечной силы в нижних конечностях до 3–4 баллов; по классификации ASIA двигательные функции – 88, чувствительные – 101.

Генетическое исследование выявило мутацию в гене *CLCN7*. Выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный у пациента остеопетроз в значительной мере можно считать случайной находкой.

Даже соблюдение стандарта обследования (трепанобиопсия при выявлении деструкции грудных позвонков) не позволило врачам вовремя верифицировать заболевание. Тем не менее отказываться от гистологической верификации не стоит; как альтернативу необходимо проводить открытую биопсию.

В план обследования также следовало включить сцинтиграфию скелета с ⁹⁹технецием или ⁶⁷галлием, позитронно-эмиссионную томографию, что позволило бы выявить дополнительные локусы костных поражений [24, 25].

Трепанобиопсия не только не позволила установить этиологию заболевания, но и привела к ухудшению неврологического статуса.

«Хирургическая пауза» составила более года от начала заболевания.

Выявленные при МРТ деструктивные изменения позвонков с экзофитным ростом и стенозом позвоночного канала в грудном отделе врачи трактовали как туберкулезный спондилит, и пациенту была назначена противотуберкулезная терапия.

При подобных клинических проявлениях и результатах лучевой диагностики инфекционные спондилиты необходимо дифференцировать не только от опухолевых и опухолеподобных заболеваний, но и от остеосклеротических метастазов (в частности, при аденокарциномах предстательной и молочной желез), болезни Педжета (Paget J.), миелофиброза, болезни Эрдейма–Честера (Erdheim J., Chester W.) (нелангергансовый гистиоцитоз неизвестной этиологии), серповидноклеточной болезни, гипервитаминоза D, гипопаратиреоза и др.

Генетическое тестирование (мутация в гене *CLCN7*) позволило исключить как наследственные остеосклерозирующие дисплазии (нейропатический инфантильный остеопетроз, инфантильный остеопетроз с почечно-канальцевым ацидозом и др.), пикнодизостоз, остеопойкилии (синдром Бушке–Оллендорфф – Buschke A., Ollendorff H.), так и прогрессирующие диафизарные дисплазии (болезнь Камурати–Энгельманна – Samurati M., Engelmann G.) и врожденное нарушение развития костей (OSCS – osteopathia striata with cranial sclerosis) [18].

Верифицированный диагноз также позволяет провести некоторые профилактические мероприятия у родственников пациента.

Представленный клинический случай интересен не только с точки зрения сложности диагностики, но и определения тактики лечения. Поскольку этиологического лечения при остеопетрозе не существует, пациенту были выполнены паллиативное хирургическое вмешательство и открытая биопсия.

Список литературы

1. Albers-Schonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. Munch Med Wochenschr. 1904. 5, 51:365.
2. Якупова Э.В., Красавцева Т.Н., Махонин В.Б., Байрамгулов Р.Р., Степанова Р.Н., Халилова А.И. Остеопетроз (обзор литературы и описание собственных наблюдений). Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006;5(1):40-3.
3. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone. 2008 Jan;42(1):19-29. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.029
4. Senel K, Ugur M, Erdal A, Özdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. Rheumatol Int. 2002 Jul;22(3):116-8. DOI: 10.1007/s00296-002-0200-4
5. Bonapace G, Moricca M, Talarico V, Graziano F, Pensabene L, Miniero R. Identification of two novel mutations on *CLCN7* gene in a patient with malignant osteopetrosis. Ital J Pediatr. 2014 Nov 20;40:90. DOI: 10.1186/s13052-014-0090-6
6. Gillani S, Zaheer Abbas Z. Malignant Infantile Osteopetrosis. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017 Apr-Jun;29(2):350-352.
7. Rajathi M, Austin RD, Mathew P, Bharathi CS, Srivastava KC. Autosomal-dominant osteopetrosis: an incidental finding. Indian J Dent Res. 2010 Oct-Dec;21(4):611-4. DOI: 10.4103/0970-9290.74234.
8. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the *CLCN7* chloride channel gene. Hum Mol Genet. 2001 Dec 1;10(25):2861-7.

9. Wang C, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, Hu YQ, et al. The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families. *J Bone Miner Metab.* 2012 May;30(3):338-48. DOI: 10.1007/s00774-011-0319-z
10. Zheng H, Shao C, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Two novel mutations of CLCN7 gene in Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab.* 2016 Jul;34(4):440-6. DOI: 10.1007/s00774-015-0682-2.
11. Liu YP, Lin XH, Yan MY, Lin BQ, Zhuo MY. Debridement in chronic osteomyelitis with benign osteopetrosis: A case report. *Exp Ther Med.* 2016 Nov;12(5):2811-2814. DOI: 10.3892/etm.2016.3706
12. Alsharidi A, Alsuwaida A. Carbonic anhydrase II deficiency: report of a novel mutation. *CEN Case Rep.* 2016 May;5(1):108-112. DOI: 10.1007/s13730-015-0205-y
13. Xiaohong D, Jin LX, Zheng ZW, Yanli Z, Ying H, Tieli Y, Hongwen D. Deficiency of ATP6V1H Causes bone loss by inhibiting bone resorption and bone formation through the TGF- β 1 Pathway. *Theranostics.* 2016 Sep 13;6(12):2183-2195. DOI: 10.7150/thno.17140
14. Armstrong DG, Newfield JT, Gillespie R. Orthopedic management of osteopetrosis: results of a survey and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1999;19(1):122-32.
15. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet. J Rare Dis.* 2009;20:4P5. DOI:10.1186/1750-1172-4-5
16. Calvin C, Wu CC, Econs MJ, Di Meglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard P, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3111-3123. DOI: 10.1210/jc.2017-01127.

References

1. Albers-Schonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr.* 1904. 5, 51:365.
2. Yakupova EV, Krasavtseva TN, Makhonin VB, Bairamgulov RR, Stepanova RN, Khalilova AI. Osteopetrosis (review of literature and report of cases). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2006;5(1):40-3. (In Russian).
3. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone.* 2008 Jan;42(1):19-29. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.029
4. Senel K, Ugur M, Erdal A, Özdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. *Rheumatol Int.* 2002 Jul;22(3):116-8. DOI: 10.1007/s00296-002-0200-4
5. Bonapace G, Moricca M, Talarico V, Graziano F, Pensabene L, Miniero R. Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant osteopetrosis. *Ital J Pediatr.* 2014 Nov 20;40:90. DOI: 10.1186/s13052-014-0090-6
6. Gillani S, Zaheer Abbas Z. Malignant Infantile Osteopetrosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017 Apr-Jun;29(2):350-352.

17. Jayachandran S, Kumar MS. A paradoxical presentation of rickets and secondary osteomyelitis of the jaw in Type II autosomal dominant osteopetrosis: Rare case reports. *Indian J Dent Res.* 2016 Nov-Dec;27(6):667-671. DOI: 10.4103/0970-9290.199603
18. Katsevman GA, Turner RC, Lucke-Wold BP, Sedney CL, Bhatia S. Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS): review of the literature and case report demonstrating challenges of spinal fusion after trauma. *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Jun;158(6):1115-20. DOI: 10.1007/s00701-016-2794-4.
19. Rathod AK, Dhake RP, Borde MD. Traumatic multiple cervical spine injuries in a patient with osteopetrosis and its management. *Eur Spine J.* 2017 May;26(Suppl 1):229-235. DOI: 10.1007/s00586-017-5083-x
20. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The Incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2011 Sep;31(6):655-60. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31822889c9
21. Mohapatra B, Kishen T, Diwan AD. Multiple lumbar pedicle fractures in osteopetrosis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Apr 15;35(8):E311-5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c39082
22. Suzuki S, Awaya G. Stress fracture of the vertebral arch in osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Dec;(213):232-6.
23. Matrane AE, Issami S, Bissis MA. Marble bone disease: the role of SPECT/CT hybrid imagin. *Arch Pediatr.* 2016 Jul;23(7):714-8. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.04.009
24. Zheng LC, OuYang XL, Liu GC, Zhang WJ, Zhang XM. Tc-99m-MDP imaging of osteopetrosis. Case report. *Medicine.* 2015;94(22):e929 DOI: 10.1097/MD.0000000000000929
25. Ramkishan D, Narsimulu SY. De conservative Vs operative management of long bone fractures in osteopetrosis: long term study in 12 yrs period. *J. Evolution Medical Dental Science.* 2016;5(69):5003-6. DOI: 10.14260/jemds/2016/1136

7. Rajathi M, Austin RD, Mathew P, Bharathi CS, Srivastava KC. Autosomal-dominant osteopetrosis: an incidental finding. *Indian J Dent Res.* 2010 Oct-Dec;21(4):611-4. DOI: 10.4103/0970-9290.74234.
8. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet.* 2001 Dec 1;10(25):2861-7.
9. Wang C, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, Hu YQ, et al. The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families. *J Bone Miner Metab.* 2012 May;30(3):338-48. DOI: 10.1007/s00774-011-0319-z
10. Zheng H, Shao C, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Two novel mutations of CLCN7 gene in Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab.* 2016 Jul;34(4):440-6. DOI: 10.1007/s00774-015-0682-2.

11. Liu YP, Lin XH, Yan MY, Lin BQ, Zhuo MY. Debridement in chronic osteomyelitis with benign osteopetrosis: A case report. *Exp Ther Med*. 2016 Nov;12(5):2811-2814. DOI: 10.3892/etm.2016.3706
12. Alsharidi A, Alsuwaida A. Carbonic anhydrase II deficiency: report of a novel mutation. *CEN Case Rep*. 2016 May;5(1):108-112. DOI: 10.1007/s13730-015-0205-y
13. Xiaohong D, Jin LX, Zheng ZW, Yanli Z, Ying H, Tielin Y, Hongwen D. Deficiency of ATP6V1H Causes bone loss by inhibiting bone resorption and bone formation through the TGF- β 1 Pathway. *Theranostics*. 2016 Sep 13;6(12):2183-2195. DOI: 10.7150/thno.17140
14. Armstrong DG, Newfield JT, Gillespie R. Orthopedic management of osteopetrosis: results of a survey and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1999;19(1):122-32.
15. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet. J Rare Dis*. 2009;20:4P5. DOI:10.1186/1750-1172-4-5
16. Calvin C, Wu CC, Econs MJ, Di Meglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard P, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3111-3123. DOI: 10.1210/jc.2017-01127.
17. Jayachandran S, Kumar MS. A paradoxical presentation of rickets and secondary osteomyelitis of the jaw in Type II autosomal dominant osteopetrosis: Rare case reports. *Indian J Dent Res*. 2016 Nov-Dec;27(6):667-671. DOI: 10.4103/0970-9290.199603
18. Katsevman GA, Turner RC, Lucke-Wold BP, Sedney CL, Bhatia S. Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS): review of the literature and case report demonstrating challenges of spinal fusion after trauma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Jun;158(6):1115-20. DOI: 10.1007/s00701-016-2794-4.
19. Rathod AK, Dhake RP, Borde MD. Traumatic multiple cervical spine injuries in a patient with osteopetrosis and its management. *Eur Spine J*. 2017 May;26(Suppl 1):229-235. DOI: 10.1007/s00586-017-5083-x
20. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The Incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2011 Sep;31(6):655-60. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31822889c9
21. Mohapatra B, Kishen T, Diwan AD. Multiple lumbar pedicle fractures in osteopetrosis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Apr 15;35(8):E311-5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c39082
22. Suzuki S, Awaya G. Stress fracture of the vertebral arch in osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Dec;(213):232-6.
23. Matrane AE, Issami S, Bsis MA. Marble bone disease: the role of SPECT/CT hybrid imagin. *Arch Pediatr*. 2016 Jul;23(7):714-8. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.04.009
24. Zheng LC, OuYang XL, Liu GC, Zhang WJ, Zhang XM. Tc-99(m)-MDP imaging of osteopetrosis. Case report. *Medicine*. 2015;94(22):e929 DOI: 10.1097/MD.0000000000000929
25. Ramkishan D, Narsimulu SY. De conservative Vs operative management of long bone fractures in osteopetrosis: long term study in 12 yrs period. *J. Evolution Medical Dental Science*. 2016;5(69):5003-6. DOI: 10.14260/jemds/2016/1136

Информация об авторе:

Вишнеvский Аркадий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, нейрохирург ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about author:

Arkadiy A.Vishnevskiy, MD, PhD, DSc, ведущий научный сотрудник, нейрохирург Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation