

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Некоммерческое акционерное общество Медицинский университет, г. Семей,
Республика Казахстан

Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л.

Резюме. Неполноценное формирование кости, в том числе её недостаточная минерализация в периоде детства имеет много общих механизмов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). На сегодняшний день выявляется наибольшая встречаемость сочетаний дисплазии соединительной ткани с остеопорозом и остеопенией, что вызывает необходимость системного подхода в лечении таких сочетанных проявлений.

Цель исследования – анализ эффективности и создание системного подхода в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей.

Материалы и методы. Проведено обследование 160 пациентов в возрасте 3-16 лет. Контингент детей, участвовавший в исследовании, представлен двумя равными группами по 80 детей в каждой. Возрастно-половой состав исследуемых групп был одинаков.

Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие НДСТ на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани. Лабораторное исследование крови включало измерение концентрации 25-гидроксивитамина D, кальция и магния, в моче определяли уровень гликозаминогликанов (ГАГ). Всем пациентам выполнена ультразвуковая денситометрия пяточной кости. Под диспансерным наблюдением дети находились в течение двух лет.

В первой (сравнения) группе пациентам предлагалось пройти шестимесячный курс лечения препаратами витамина D3 и кальция (в стандартных дозах, с учетом возраста). После периода обязательного курса лечения (6 мес.) рекомендовались профилактические дозы.

Вторая (основная) группа пациентов получала препарат хондроитинсульфата натрия, препарат кальция, витамина D3 и препарат магния – период лечения составил 3 месяца, перерыв 6 месяцев, затем повторный курс 3 месяца, далее поддерживающая доза весь период наблюдения.

Результаты исследования. Результаты денситометрии показали, что величина t-критерия возрастала значительно быстро в основной группе, чем в первой группе. Достоверных различий с контрольной группой не наблюдалось через 18 и 24 месяца терапии. По частоте нормализации содержания минеральной плотности костной ткани (МПКТ) статистически значимые различия ($\chi^2=11,90$, $p=0,015$), отмечались через 24 месяца у основной группы пациентов. Значимых различий содержания в крови уровня кальция и метаболита витамина D выявить не удалось. Тем не менее, по содержанию магния в крови через 6 месяцев у пациентов второй группы по сопоставлению с первой группой, были установлены значимые различия, которые прослеживались весь этап наблюдения. Показатель выделения ГАГ был снижен только у детей второй группы весь этап наблюдения (24 месяца) при сравнении с группой контроля.

Выводы: 1) Применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани содействует нарастанию минеральной плотности кости у более 20% детей и полного восстановления минерального состава кости в течение 2-х лет.

2) Системный подход в терапии способствует стабилизации патогенетических механизмов выраженности НДСТ, положительно влияет на состояние соединительной ткани и её нормального формирования в случае назначения соответствующего лечения.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; минеральная плотность костной ткани; комплексное лечение; витамин D; кальций; магний; гликозаминогликаны.

COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH A COMBINATION OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND A DECREASE IN BONE MINERAL DENSITY

Semey Medical University, Republic of Kazakhstan

D.O. Akhmetzhanova, R.L. Ivanova

Inadequate bone formation, including its lack of mineralization during childhood, has many mechanisms in common with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). To date, the greatest occurrence of combinations of connective tissue dysplasia with osteoporosis and osteopenia is revealed, which necessitates a systematic approach to the treatment of such combined manifestations.

The study aims to analyze the effectiveness and create a systematic approach for treating undifferentiated connective tissue dysplasia and osteopenic syndrome in children.

Materials and methods. Examination of 160 patients aged 3-16 years was conducted. The contingent of children participating in the study is represented by two equal groups of 80 children each. The age and sex composition of the study groups were the same.

The criterion for the inclusion of patients in the study was the presence of UCTD against the background of a decrease in bone mineral density. The laboratory blood test included measuring the concentration of 25-hydroxyvitamin D, calcium, and magnesium, and the level of glycosaminoglycans (GAGs) in the urine. All patients underwent ultrasound densitometry of the calcaneus. Children were under dispensary supervision for two years.

In the first (comparison) group, patients were offered to undergo a six-month course of treatment with vitamin D3 and calcium preparations (in standard doses, considering age). After a period of mandatory treatment (6 months), prophylactic doses were recommended.

The second (main) group of patients received sodium chondroitin sulfate, calcium, vitamin D3 and magnesium - the treatment period was 3 months, a break of 6 months, then a repeated course for 3 months, then a maintenance dose for the entire observation period.

Research results. *The results of densitometry showed that the value of the t-criterion significantly increased rapidly in the main group than in the first group. No significant differences in the control group were observed after 18 and 24 months of therapy. In the frequency of normalization of the content of bone mineral density (BMD), statistically significant differences ($\chi^2 = 11.90$, $p = 0.015$) were observed after 24 months in the main group of patients. It was impossible to identify significant differences in blood levels of calcium and vitamin D metabolite. Nevertheless, according to the content of magnesium in the blood after 6 months in patients of the second group, compared with the first group, significant differences were established, which were traced throughout the stage of observation. The GAG release rate was reduced only in children of the second group during the entire follow-up period (24 months) compared with the control group.*

Conclusions: *1) The use of a systemic approach for treating patients with UCTD against the background of a decrease in bone mineral density contributes to an increase in bone mineral density in more than 20% of children and a complete restoration of bone mineral composition within 2 years.*

2) A systematic approach to therapy contributes to the stabilization of the pathogenetic mechanisms of the severity of UCTD, has a positive effect on the state of the connective tissue and its normal formation if appropriate treatment is prescribed.

Key words: *undifferentiated connective tissue dysplasia; bone mineral density; complex treatment; vitamin D; calcium; magnesium; glycosaminoglycans.*

Онтогенез соединительной ткани регулируется блоком генов, которые кодируют входящие в ее состав белки и ферментные комплексы, выполняющие синтез небелковых компонентов [1,2]. Патология формирования соединительной ткани связана, в большинстве случаев, с проявлением синдрома НДСТ [3,4].

Встречаемость НДСТ в настоящее время возрастает стремительными темпами [5,6,7], вероятно, это связано, как с воздействием неблагоприятных экологических факторов, так и с более качественной диагностикой и регистрацией данной патологии.

Становление соединительной и костной ткани сопряжено, как с общностью происхождения, так и с действием единых патогенетических механизмов [8,9]. Существует мнение о том, что нарушение плотности костной ткани у детей на фоне дисплазии соединительной ткани будет значимо выше, а клиническое течение – тяжелее. Данное суждение подтверждено в ряде опубликованных в недавнее время научно-исследовательских работах [10,11].

Применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у маленьких

пациентов, в полном объеме, ранее не предлагалось.

Цель исследования – анализ эффективности и создание системного подхода в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 160 детей, возраст 3-16 (средний возраст $10,6 \pm 1,1$) лет (мальчика – 62; девочек – 98). Контингент детей, участвовавший в исследовании, представлен двумя равными группами по 80 детей в каждой. Возрастно-половой состав исследуемых групп был одинаков.

Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие НДСТ (не менее 4-х признаков) на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани не менее, чем на 25 перцентилей от возрастной нормы и успешное проведение лечения в течение 6 месяцев. Исключены из проекта пациенты с явными проявлениями ДСТ, хроническими, онкологическими, соматическими и инфекционными заболеваниями, которые могут приводить к развитию остеопороза.

Информированное добровольное согласие было подписано всеми участниками.

Признаки НДСТ регистрировались согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [12].

В крови у детей проводили измерение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) [13], уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Методом количественного определения (колориметрическим методом с окрезолфтаlein-комплексом) выявляли концентрацию кальция, уровень фосфора определяли молибдатным UV-методом.

Метод ИФА (тест-систем ЗАО «БиоХим Мак») использовали для определения уровня 25(OH)D в крови. Результаты уровня концентрации витамина D оценивали по следующим критериям: 30-75 нг/мл – оптимальное содержание; 21-29 нг/мл – недостаточность; 0-20 нг/мл – дефицит [14].

При помощи аппарата Sunlight 2000 осуществляли денситометрию пяточной кости. Системный подход в лечении НДСТ проводился с учетом группы исследования.

В первой (сравнения) группе - 80 пациентам (мальчиков – 32; девочек – 48; средний возраст $10,7 \pm 1,0$ лет), предлагалось пройти шестимесячный курс лечения препаратами витамина D3 и кальция Д3 Никомед (в стандартных дозах, с учетом возраста). После периода обязательно-

го курса лечения (6 мес.) рекомендовались профилактические дозы.

Вторая (основная) группа - 80 пациентов (мальчиков – 30; девочек – 50; средний возраст $10,5 \pm 1,1$ года) получала препарат хондроитинсульфата натрия, препарат кальция, витамина D3 и препарат магния – период лечения составил 3 месяца, перерыв 6 месяцев, затем повторный курс 3 месяца, далее поддерживающая доза весь период наблюдения.

Группа контроля представлена - 50 условно здоровыми детьми 4-15 (в среднем $10,9 \pm 0,9$) лет, I и II групп здоровья, показатель МПКТ был в пределах 10 перцентилей от возрастных установленных норм.

Всем детям, участвовавшим в данном проекте, было рекомендовано соблюдение диеты с включением продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминные комплексы.

Под диспансерным наблюдением дети находились в течение двух лет.

Учёт результатов исследования проведен при помощи компьютерной статистической программы (SPSS версии 20).

Для исключения недостоверных показателей, которые не вошли в данное исследование, применялся критерий Романовского, следовательно, результаты были сгруппированы по значимым параметрам. Для расчета показателей применяли параметрическую статистику (критерий Стьюдента), непараметрические методы (Манна-Уитни, Вилкоксона), учитывали сопряженность таблиц при помощи точного критерия Фишера, χ^2 , а также использовали равенство дисперсий и нормальность распределения выборки. Критерий уровня значимости считался равный $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты диагностики МПКТ у всех групп детей, включенных в исследование, демонстрирует рисунок 1.

Хочется отметить, что в группе относительно здоровых детей (I и II групп здоровья), содержание МПКТ весь период наблюдения существенно не изменялось и соответствовало возрастной норме.

В исследуемых группах пациентов, после начала соответствующей терапии, было произведено измерение МПКТ. Были получены следующие результаты, которые выявили возрастание на 8,6% от исходного ($p > 0,05$) t-критерия в группе сравнения и рост на 14,3% ($p > 0,05$) в течение 2-х лет. Выявленные данные имели достоверную разницу с референсной группой с 25,5% при первом обследовании ($p = 0,01$) до 13,9% через 2 года ($p > 0,05$).

По результатам денситометрии - уровень t-критерия нарастал быстрым темпом у пациентов основной группы. Через 1 год увеличение

среднего параметра над установленным, до начала терапии, достигло 14,1% ($p>0,05$), а через 2 года составило 22,5% ($p=0,037$). Следует отметить, что отсутствовала достоверность различий с группой контроля через 1,5 года и 2 года.

Вместе с тем, у детей с проявлениями НДСТ на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани, проходившие различные курсы лечения, статистически значимых различий обнаружено не было.

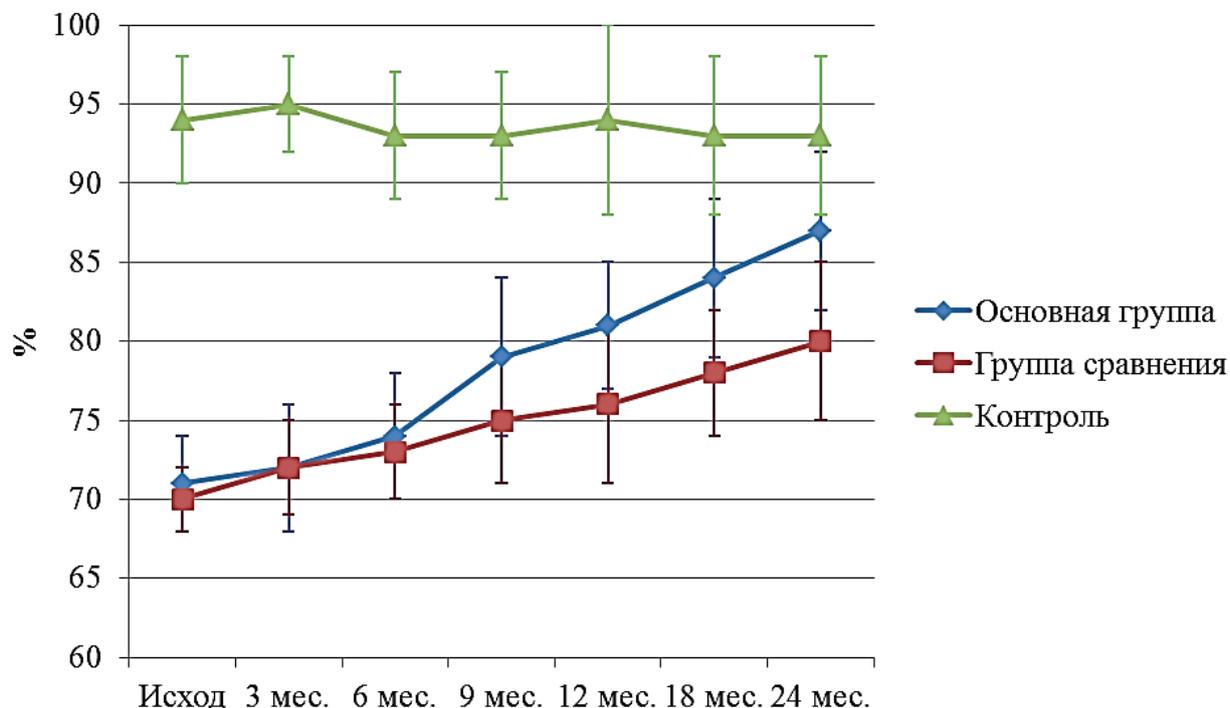


Рисунок 1 – Результаты денситометрии

Анализ полученных данных в двух исследуемых группах, которые были распределены с учетом степени проявления изменений мине-

ральной плотности костной ткани и получали определенный вариант лечения за весь период наблюдения, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Разделение пациентов по степени снижения МПКТ

Исследуемые группы пациентов		Периоды наблюдения								
		1-й месяц			1 год			2 года		
		>25%	10-25%	<10%	>25%	10-25%	<10%	>25%	10-25%	<10%
Основная	абс.	80	-	-	37	41	2	14	49	17
	%	100	-	-	46,2	51,3	2,5	17,5	61,3	21,2
Сравнения	абс.	80	-	-	49	31	-	34	41	5
	%	100	-	-	61,3	38,7	-	42,5	51,3	6,2

У пациентов обеих групп, которые в течение 1 года получали рекомендуемое лечение, достоверных различий с учетом снижения МПКТ определено не было. Хочется отметить, что истинные отличия определялись у пациентов второй (основной) группы ($\chi^2=11,90$, $p=0,015$) через 2 года рекомендованной терапии.

Изменение содержания уровня витамина D на фоне применения препаратов, происходило стремительными темпами по сравнению с контрольной группой. Статистической разницы на фоне лечения не выявлялось, а также с контролем с момента первого обследования (3 месяца) и до конца наблюдения (рис. 2).

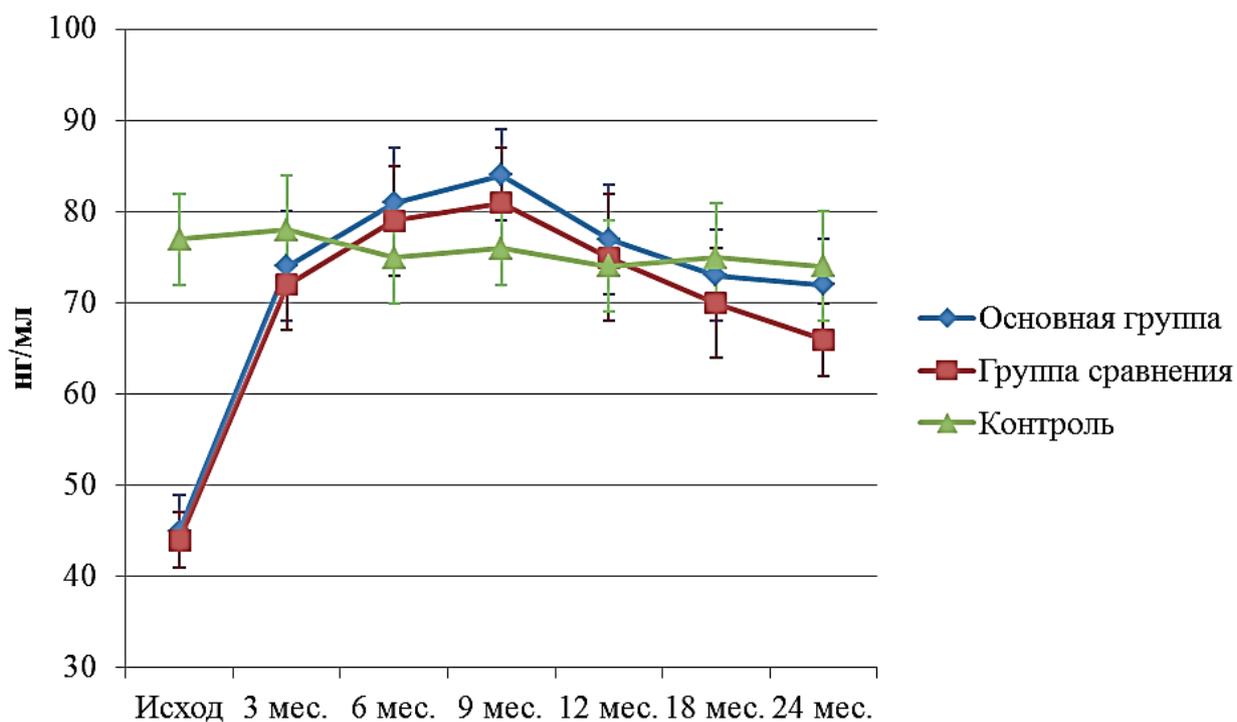


Рисунок 2 – Концентрация метаболита 25(OH)D в крови у детей

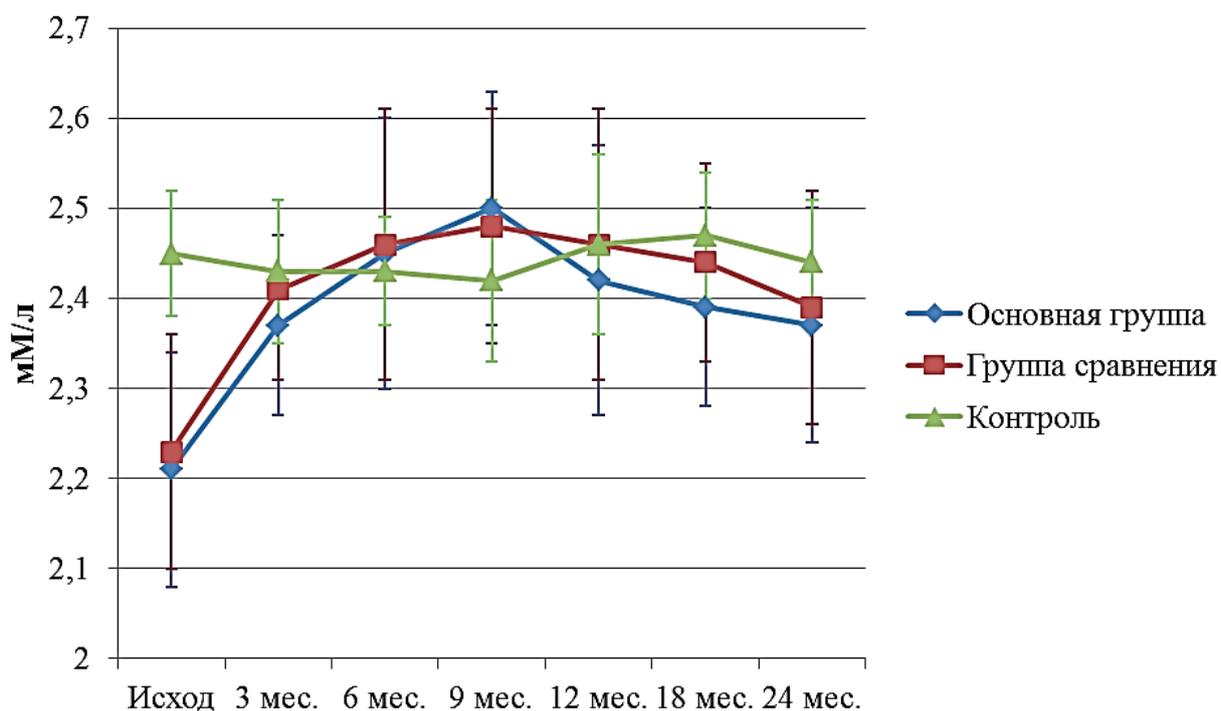


Рисунок 3 - Концентрация кальция в сыворотке крови у детей

Концентрация уровня кальция в крови соответствовала параметрам концентрации метаболита витамина D. Значимые различия с показателем контроля выравнивались уже через 3

месяца, в срок 6 и 9 месяцев регистрировалось увеличение над уровнем контрольной группы. Изученный показатель приходил в норму к концу первого года терапии у всех детей.

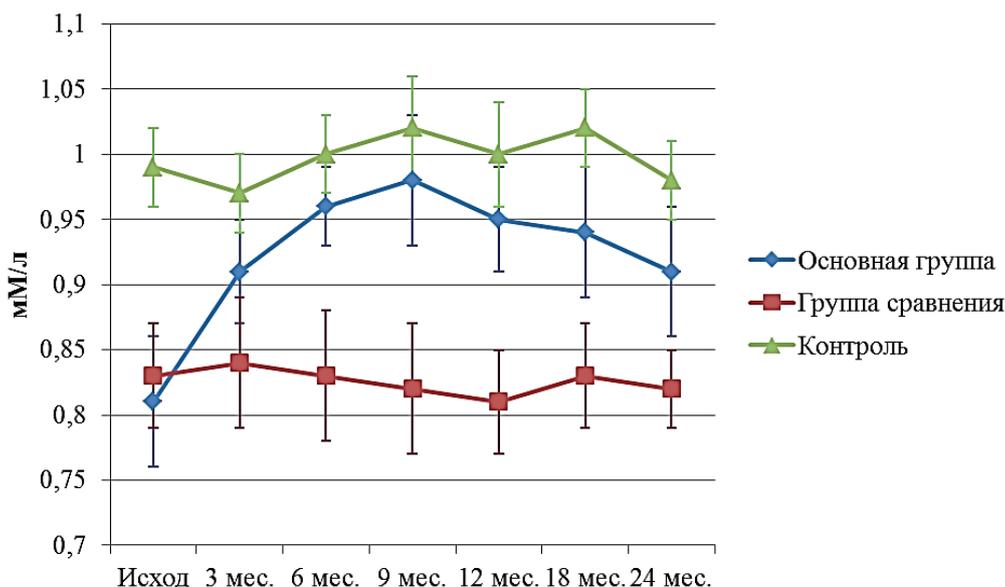


Рисунок 4 – Концентрация магния в сыворотке крови у детей

Анализ полученных данных показал, что содержание магния в крови детей основной группы превышало показатели обеих подгрупп детей с НДСТ на фоне остеопенического синдрома и не имело существенных вариативных изменений. После 3-х месячного курса терапии значи-

мые изменения уже не регистрировались при сравнении с контролем. Через 6 месяцев были выявлены значимые различия между группами детей с патологией (на 15,7%, $p=0,033$), сохранявшиеся весь период наблюдения.

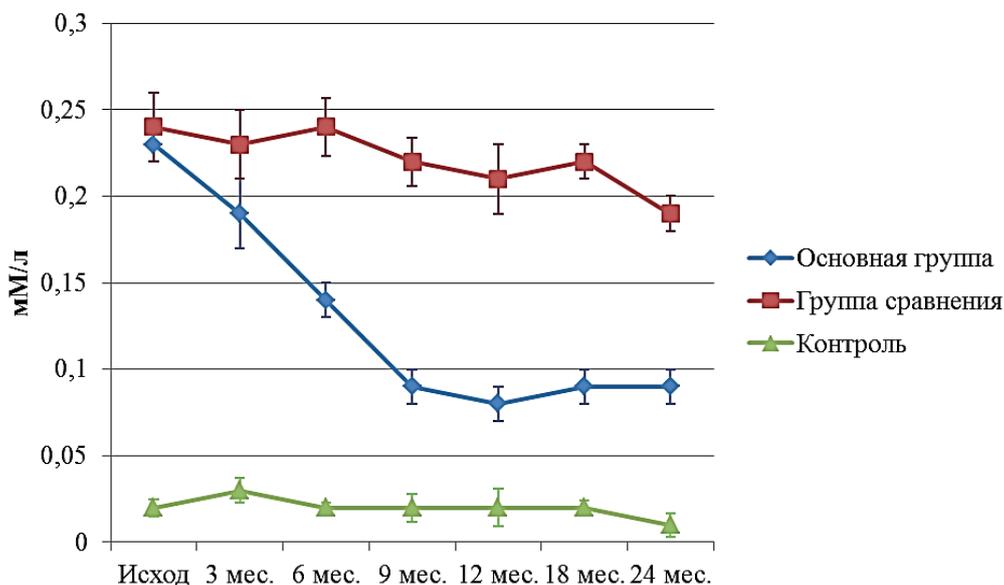


Рисунок 5 – Экскреция ГАГ с мочой у детей

Установлено, что экскреция гликозаминогликанов с мочой была снижена только у детей основной группы. Выявленные изменения обнаруживались после 6 месяцев и даже до 9 месяцев, вместе с тем, различия с исходным показателем в этот срок составили 60,9% ($p<0,001$), а с показателем группы сравнения – 59,1% ($p<0,001$). Повышение содержания указанного показателя над контролем определялось весь период наблюдения. Анализ представленных материалов позволил допустить, что патогене-

тические механизмы дисплазии соединительной ткани сохраняются в активном состоянии.

Заключение

Полученные результаты в ходе проведенной работы и данные многих исследователей, доказывают наибольшую встречаемость остеопенического синдрома у детей с НДСТ [15].

Предложен эффективный системный подход в лечении НДСТ, который объединял коррекцию нарушений минерального обмена

(кальция и магния одновременно), а также комплекс дополнительных методов воздействия.

Результативность предложенного комплекса терапии НДСТ была подтверждена увеличением содержания кальция в крови и его усвоением костной тканью. По мнению многих исследователей, выявленные изменения могут отражать улучшение условий формирования соединительной ткани [16,17] и, соответственно, способствовать уменьшению выраженности морфофункциональных нарушений в течение предстоящей жизни.

Таким образом, применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани содействует нарастанию минеральной плотности кости у более 20% детей и полного восстановления минерального состава кости в течение 2-х лет. Системный подход в терапии способствует стабилизации патогенетических механизмов выраженности НДСТ, положительно влияет на состояние соединительной ткани и её нормального формирования в случае назначения соответствующего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Anthony S., Munk R., Skakun W., Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(3):164-72. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00173>
2. Gunnarsson R, Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(1):95-111. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>
3. Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G.F., Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016; 9:9:55-65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>
4. Malfait F., De Paere A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802:129-43. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9
5. Рубанова Н.А., Кокора Е.М., Короткова О.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани в Ставропольском крае. *Мед. Вестн. Северного Кавказа.* 2013; 8(2) : 14-16.
6. Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани - актуальная проблема современного акушерства. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2014; (3): 4-8.
7. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани. *Медицина и образование в Сибири.* 2011; (2): (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478)
8. Stasi A.V. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013; 104(4):455-70.

9. Пасиешвили Л.М., Андруша А.Б. Особенности костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при отдельных формах недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Крымский терапевтический журнал.* 2012; (1):78-82.

10. Шупина М.И., Нечаева Г.И. Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач.* 2014; (4):38.

11. Горбунова В.Н., Кадурина Т.Н., Белоног О.Л., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Часть II. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2011; (4) : 112-121.

12. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. *Здоровье ребенка.* 2010; 5 (26):131133.

13. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., Curhan G.C. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. *Hypertension.* 2007; 49:1063-1069.

14. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ.* 2009; (7):477-479.

15. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., Волошина Е.А., Староверов Ю.И., Шабалов Н.П. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (5) :73-77.

16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал.* 2008; 16 (1):1-10.

17. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва - Тверь - Санкт Петербург. 2013; 482 с.

References

1. Anthony S., Munk R., Skakun W., Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(3):164-72. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00173>
2. Gunnarsson R, Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(1):95-111. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>
3. Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G.F., Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016; 9:9:55-65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>

4. Malfait F., De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802:129-43. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9

5. Rubanova N.A., Kokora E.M., Korotkova O.V. The prevalence of connective tissue dysplasia in the Stavropol Territory. *Honey. Vestn. North Caucasus.* 2013; 8 (2): 14-16. (In Russ.)

6. Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N. Connective tissue dysplasia is an urgent problem of modern obstetrics. *Mother and child in Kuzbass.* 2014; 3: 4-8. (In Russ.)

7. Dedova V.O., Docenko N.Ya., Boev S.S., Shekhunova I.A., Gerasimenko L.V. Prevalence of connective tissue dysplasia. *Medicine and education in Siberia.* 2011; (2) (In Russ.) http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478

8. Stasi A.V. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013; 104(4):455-70.

9. Pasieshvili L.M., Andrusha A.B. Features of bone metabolism, connective tissue metabolism and bone mineral density in certain forms of non-differentiated connective tissue dysplasia. *Crimean therapeutic journal.* 2012; 1: 78-82. (In Russ.)

10. Shupina M.I., Nechaeva G.I. Prevention of bone mineral density disorders in adolescents with connective tissue dysplasia. *Therapist.* 2014; 4: 38. (In Russ.)

11. Gorbunova V.N., Kadurina T.N., Belonog O.L., Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. Hereditary connective tissue disorders in pediatric orthopedic practice. Part II. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiologists and Reanimatology.* 2011; 4: 112-121. (In Russ.)

12. Nesterenko Z.V. Classification concepts of connective tissue dysplasia. *Child health.* 2010; 5 (26): 131-133. (In Russ.)

13. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., Curhan G.C. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. *Hypertension.* 2007; 49:1063-1069.

14. Shvarc G.YA. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. *Breast cancer.* 2009; 7: 477-479. (In Russ.)

15. Arsent'ev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S., Voloshina E.A., Staroverov YU.I., Shabalov N.P. Study of bone mineral density in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2010; 89 (5): 73-77. (In Russ.)

16. Gromova O.A., Torshin I.YU. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium action. *Russian medical journal.* 2008; 16 (1): 1-10. (In Russ.)

17. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and Prospects: Russian Collection of Scientific Papers with International Participation. Ed. S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, E.A. Nikolaevoj. Moscow - Tver - St. Petersburg, 2013; 482 s. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ахметжанова Динара Оралгазыевна, доктор PhD, заведующий кафедрой детской хирургии и ортопедии, педиатрии имени Тусуповой Д.М., Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей» 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103
Тел. +7 (222) 531-395
E-mail: dina.0483@mail.ru

Информация об авторах

Иванова Райфа Латыфовна, профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней, доктор мед. наук, профессор, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей» 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103
Тел. +7 (222) 52-22-51
E-mail: irl-08-36@mail.ru

Authors' information

Akhmetzhanova Dinara Oralgazyevna, PhD, Head of the Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Pediatrics named after D.M. Tusupovoy, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University» 071400, Republic of Kazakhstan, Semey, st. Abai Kunanbaev, 103
Tel. +7(222) 531-395, E-mail: dina.0483@mail.ru

Ivanova Raifa Latyfovna, Professor of the Department of Rheumatology and Non-communicable Diseases, Dr. med. Sciences, Professor, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University» 071400, Republic of Kazakhstan, Semey, st. Abai Kunanbaev, 103
Tel. +7 (222) 52-22-51
E-mail: irl-08-36@mail.ru

Поступила в редакцию 22.09.2021

Принята к публикации 16.10.2021

Для цитирования: Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л. Системный подход в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 46-53.

Citation: Akhmetzhanova D.O., Ivanova R.L. Complex treatment of children with a combination of undifferentiated connective tissue dysplasia and a decrease in bone mineral density. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 46-53. (In Russ.)