

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps691>

Концентрация остеокальцина в сыворотке крови детей с краниосиностозами

А.В. Щербаков, Ю.Ф. Сташко, С.А. Ким, В.Е. Данилин, Г.В. Летягин, Е.В. Амелина

Федеральный центр нейрохирургии, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием стандартов обследования и поиском простых и безопасных методов диагностики краниосиностозов. Концентрация остеокальцина в сыворотке крови является важным маркером метаболизма костной ткани, на основании чего в данной статье его рассматривали в качестве кандидата на роль лабораторного маркера краниосиностозов.

Цель. Определить концентрацию остеокальцина в сыворотке крови пациентов с различными формами краниосиностозов.

Методы. В работу включены 94 ребёнка с краниосиностозами, прошедшие лечение в детском нейрохирургическом отделении ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск) в период с ноября 2018 г по март 2022 г. Критерии включения: возраст до 6 лет включительно, дети с синдромальными и несиндромальными формами краниосиностозов. Анализ данных проведён у детей в 2-х возрастных группах (до 6 мес. и старше 6 мес.) в связи с разными референсными значениями.

Результаты. У 8 из 60 детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет было выявлено повышение концентрации сывороточного остеокальцина, что составило 13,3% пациентов.

Заключение. У детей в возрасте до 6 лет не было выявлено корреляции между наличием краниосиностоза и повышенной концентрацией остеокальцина в сыворотке крови.

Ключевые слова: краниосиностоз; остеокальцин; лабораторная диагностика.

Как цитировать:

Щербаков А.В., Сташко Ю.Ф., Ким С.А., Данилин В.Е., Летягин Г.В., Амелина Е.В. Концентрация остеокальцина в сыворотке крови детей с краниосиностозами // Детская хирургия. 2024. Т. 28. № 2. С. 143–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps691>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps691>

Serum osteocalcin concentration in children with craniosynostosis

Aleksandr V. Shcherbakov, Yulia F. Stashko, Sergey A. Kim, Vasily E. Danilin, German V. Letyagin, Evgenia V. Amelina

Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The present study is an actual one because up to now there are no standards for craniosynostosis diagnostics and no simple and safe techniques for it. Osteocalcin concentration in the blood serum is an important marker of bone metabolism, that is why this parameter was chosen as a potential laboratory marker of craniosynostosis.

AIM: To determine osteocalcin concentrations in the blood serum of children with various forms of craniosynostosis.

METHODS: 94 children with craniosynostosis who were treated in the pediatric neurosurgical department of the Federal Center for Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk, Russia) from November 2018 to March 2022 were included in the trial. Inclusion criteria were: age up to 6 complete years, children with syndromic and non-syndromic forms of craniosynostosis. The obtained findings were analyzed in two age groups: up to 6 months and over 6 months because of different reference values.

RESULTS: 8 children out of 60, aged 6 months–6 years, had the increased osteocalcin concentration in the serum (13.3%).

CONCLUSION: No correlation has been revealed between craniosynostosis and increased serum osteocalcin concentrations in children under 6 years of age.

Keywords: craniosynostosis; osteocalcin; laboratory diagnostics.

To cite this article:

Shcherbakov AV, Stashko YuF, Kim SA, Danilin VE, Letyagin GV, Amelina EV. Serum osteocalcin concentration in children with craniosynostosis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2024;28(2):143–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps691>

ОБОСНОВАНИЕ

Краниосиностоз — это заболевание, проявляющееся врождённым отсутствием или преждевременным закрытием швов черепа, приводящим к деформации черепа. Преждевременный синостоз костей черепа приводит к ограничению роста черепа в области закрытого шва, следствием чего является развитие краниocereбральной диспропорции и возможное отставание ребёнка в психомоторном развитии. Распространённость синдромальных и несиндромальных краниосиностозов, по разным данным, составляет 3,1–4,3 на 10 000 новорождённых [1]. Долгое время считалось, что краниocereбральная диспропорция приводит только к косметическому дефекту. Однако многие исследования показали, что у этих пациентов имеются функциональные нарушения: повышение внутричерепного давления, развитие речевой дисфункции [2–4]. С целью минимизации последствий краниосиностоза требуется ранняя диагностика и хирургическое лечение данных пациентов.

В настоящее время в диагностике краниосиностозов применяют мультиспиральную томографию головного мозга и рентгенографию черепа, однако эти методы обладают высокой лучевой нагрузкой, нежелательной в детском возрасте. К. Rozovsky и соавт. описали методику ультразвукового исследования швов черепа у детей до 1,5 лет, демонстрирующую высокие показатели чувствительности [5–6]. Однако данный метод эффективен у детей в возрасте до 8–13 мес., кроме того, зависит от оператора. Эти ограничения пока не позволяют использовать его повсеместно.

Существует необходимость в поиске более безопасных и доступных методов диагностики краниосиностозов. В литературе описана взаимосвязь повышенной концентрации остеокальцина в сыворотке крови детей с вероятностью развития краниосиностоза [7]. Авторами было выявлено повышение данного показателя у 98% пациентов с краниосиностозами. Однако на тот момент не были разработаны референсные значения концентрации остеокальцина для детей разного пола и возраста.

Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием стандартов обследования и поиском простых и безопасных методов диагностики краниосиностозов. Остеокальцин является важным маркером метаболизма костной ткани, на основании чего его рассматривали в качестве кандидата на роль потенциального лабораторного маркера краниосиностозов. В связи с этой гипотезой была проведена данная исследовательская работа.

ЦЕЛЬ

Цель исследования — определить концентрацию остеокальцина в сыворотке крови пациентов с различными формами краниосиностозов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

В работу включены 94 ребёнка с краниосиностозами, прошедшие лечение в детском нейрохирургическом отделении ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск) в период с ноября 2018 г. по март 2022 г.

Критерии включения: возраст до 6 лет включительно, дети с синдромальными и несиндромальными формами краниосиностозов.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на обмен остеокальцина (рахит, болезнь Педжета, диффузный токсический зоб).

Описание вмешательства

Концентрация остеокальцина в сыворотке крови была проанализирована с учётом демографических показателей (пол, возраст), сопутствующих заболеваний, формы и локализации краниосиностозов, наличия множественных краниосиностозов. Концентрацию остеокальцина оценивали в сыворотке крови у всех пациентов на дооперационном этапе. Кровь забирали в вакуумные пробирки с активатором сгустка. Забор производили утром натощак после ночного голодания. Количественное определение остеокальцина проводили методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Elecsys cobas e 601 диагностическим набором реагентов Elecsys N-MID Osteocalcin (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия). Данный метод определяет стабильный средний N-терминальный фрагмент остеокальцина, а также остеокальцин, пребывающий в интактной форме.

Референсные значения у детей различаются в разных возрастных группах и в зависимости от пола. Детям в возрасте от 6 мес. до 6 лет референсные интервалы установлены производителем набора применяемых реагентов и составляют: для мальчиков 39–121 нг/мл, для девочек 44–130 нг/мл [8]. В связи с тем, что на данный момент референсные значения для детей в возрасте до 6 мес. не разработаны, анализ данных у 34 пациентов этого возраста проводился отдельно.

Статистический анализ

В работе данные представлены в виде «среднее/медиана (1;3 квартиль)». Для графического представления данных использовались диаграммы типа «ящик с усами», где представлены медиана, интерквартильный размах, наибольшее и наименьшее значение выборки, которые располагались в пределах расстояния в 1,5 значения интерквартильного размаха. Точками на графиках показаны отдельные концентрации остеокальцина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе концентрации остеокальцина у 60 детей (возраст от 6 мес. до 6 лет) отклонений ниже нормы не было зарегистрировано. Лишь у 8 (13,3%) детей этого возраста остеокальцин был выше референсных значений. На рис. 1 приведено распределение концентраций остеокальцина в зависимости от пола детей. Диаграммы располагались в пределах расстояния 1,5 значения интерквартильного размаха и выброса, хотя статистически значимых отличий не было получено. Было 43 (71,6%) мальчика и 17 девочек (28,4%).

Распределение по возрасту пациентов было следующим: 35 (58,3%) пациентов в возрасте от 6 мес. до 1 г., 25 (41,7%) — в возрасте от 1 г. до 6 лет. У большинства детей был синостозирован один шов [52 ребёнка (86,7%)], множественные синостозированные швы (2 и более) отмечались у 8 (13,3%) пациентов. С учётом того, что концентрация остеокальцина несколько различается у мальчиков и девочек, анализ значений в зависимости от возраста проводился отдельно (рис. 2). Явной зависимости от возраста не выявлено. У девочек в возрасте до 1 г. средняя концентрация остеокальцина составила 102 нг/мл, медиана — 91 нг/мл; у девочек в возрасте 1 г. и старше средняя концентрация остеокальцина составила 96 нг/мл, медиана — 102 нг/мл; у мальчиков в возрасте до 1 г. средняя концентрация остеокальцина составила 91 нг/мл, медиана — 79 нг/мл; у мальчиков в возрасте 1 г. и старше средняя концентрация остеокальцина составила 85 нг/мл, медиана — 83 нг/мл.

У 8 (13,3%) детей концентрация остеокальцина зарегистрирована выше референсных значений. У 2 девочек концентрация остеокальцина составила 131 и 191 нг/мл; у 6 мальчиков — 132–172 нг/мл.

Концентрация остеокальцина наблюдалась в пределах 131–191 нг/мл, средняя составила $(155,1 \pm 21,6)$ нг/мл. Возраст пациентов: 7 (87,5%) детей из возрастной группы от 6 мес. до 1 г. и 1 (12,5%) ребёнок из группы от 1 г. до 6 лет.

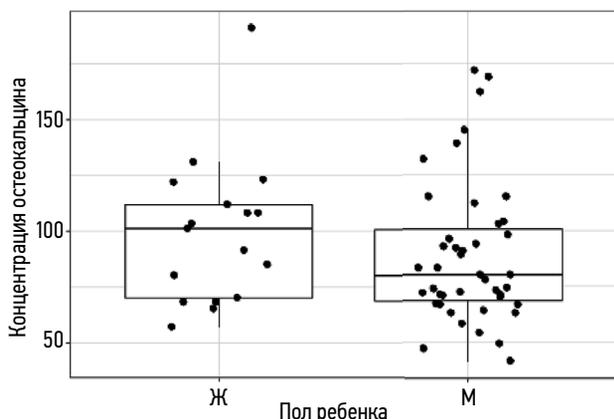


Рис. 1. Концентрация остеокальцина в сыворотке крови в зависимости от пола ребёнка: Ж — женский пол; М — мужской пол.
Fig. 1. Serum osteocalcin concentration depending on the sex of the child: Ж — female sex; М — male sex.

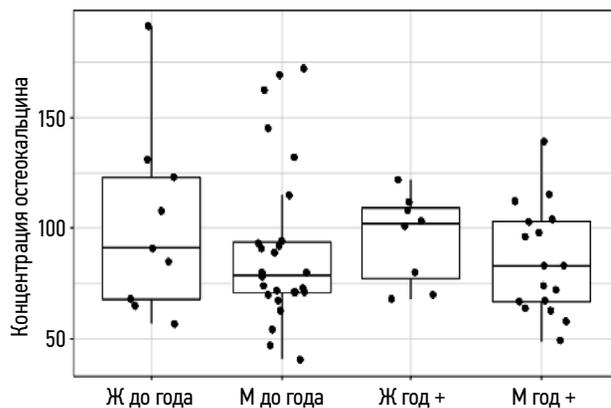


Рис. 2. Распределение концентрации остеокальцина в сыворотке крови в зависимости от возраста и пола ребёнка: Ж до года — девочки в возрасте до 1 г.; М до года — мальчики в возрасте до 1 г.; Ж год+ — девочки в возрасте от 1 г.; М год+ — мальчики в возрасте от 1 г.

Fig. 2. Distribution of serum osteocalcin concentration depending on the age and gender of the child: Ж до года — girls under 1 year of age; М до года — boys under 1 year of age; Ж год+ — girls aged 1 year and older; М год+ — boys aged from 1 year.

Среди этих пациентов синостоз единственного шва наблюдался у 7 (87,5%) детей, из которых: 1 (14,2%) ребёнок с метопическим, 4 (57,4%) — с сагиттальным, 1 (14,2%) — с лямбдовидным и 1 (14,2%) — с коронарным синостозом. У 1 (12,5%) пациента наблюдалось синостозирование двух швов — метопического и коронарного. На рис. 3 приведено сопоставление концентрации остеокальцина в сыворотке крови пациентов с одним швом и несколькими синостозированными швами в зависимости от пола ребёнка. Видно, что среди детей одного пола концентрации сопоставимы. Только у 1 (12,5%) пациента с несколькими

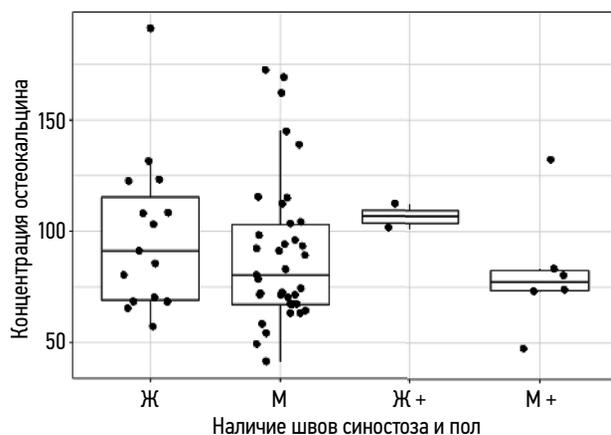


Рис. 3. Концентрация остеокальцина в сыворотке крови пациентов с синостозированием и без синостозирования швов черепа: Ж — девочки без синостозирования; М — мальчики без синостозирования; Ж+ — девочки с синостозированием; М+ — мальчики с синостозированием.

Fig. 3. Serum osteocalcin concentration of patients with synostosis and without synostosis of the skull sutures: Ж — girls without synostosis; М — boys without synostosis; Ж+ — girls with synostosis; М+ — boys with synostosis.

синостозированными швами наблюдалась повышенная концентрация остеокальцина.

Характеристика сопутствующей патологии пациентов: без сопутствующей патологии на момент поступления — 5 (62,5%), капиллярная гемангиома с врождённым пороком сердца — 1 (12,5%), арахноидальная киста в области полюса правой височной доли — 1 (12,5%), анемия лёгкой степени тяжести — 1 (12,5%).

В итоге из 60 детей повышение концентрации остеокальцина выявлено только у 8 (13,3%). Среди детей с множественными краниосиностозами только у 1 (12,5%) ребёнка выявлено повышение концентрации сывороточного остеокальцина. Хотя остеокальцин является биохимическим маркером костеобразования, который отражает процесс формирования кости, в нашей работе не выявлено связи между наличием краниосиностоза и повышенной концентрацией сывороточного остеокальцина. На основании полученных результатов можно предполагать, что повышенная концентрация остеокальцина в сыворотке крови не может служить достоверным маркером для выявления пациентов с синостозом швов черепа.

У 34 пациентов с краниосиностозом в возрасте до 6 мес., которые анализировались отдельно, средний возраст составил 3,6 мес., медиана — 4 мес. Было 27 (79,5%), мальчиков и 7 (20,5%) девочек. У всех детей был синостозирован только один шов: у 3 девочек — метопический, у 4 — сагиттальный, у 24 мальчиков — сагиттальный, у 2 — метопический и у 1 — левый коронарный. Средняя концентрация остеокальцина в сыворотке крови девочек составила 90 нг/мл, медиана — 103 нг/мл; в сыворотке крови мальчиков средняя концентрация — 82 нг/мл и медиана — 81 нг/мл.

На рис. 4 приведено распределение концентрации остеокальцина в сыворотке крови детей младше 6 мес. в зависимости от пола ребёнка. Видно, что наблюдается тенденция к более высокой концентрации остеокальцина у девочек, однако она была статистически незначима.

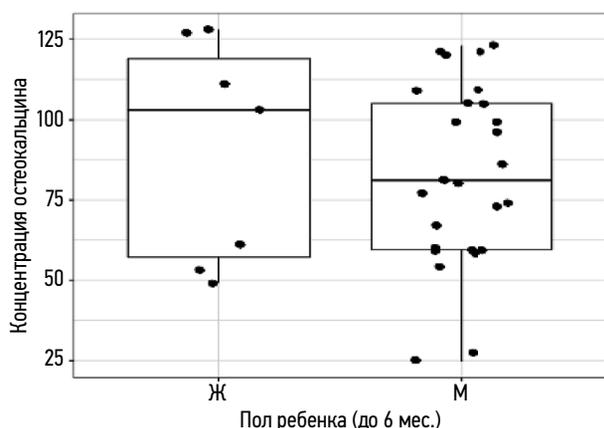


Рис. 4. Концентрация остеокальцина в сыворотке крови детей в возрасте до 6 мес. в зависимости от пола ребёнка: Ж — женский пол; М — мужской пол.

Fig. 4. Serum osteocalcin concentration in children under 6 months depending on sex: Ж — female sex; М — male sex.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеокальцин является чувствительным маркером метаболизма костной ткани. Его концентрация в сыворотке крови отражает метаболическую активность остеообластов. Так же известно, что остеобласты участвуют в патогенезе раннего синостозирования швов черепа. Высвобождение остеокальцина происходит на фоне остеосинтеза, а не резорбции костной ткани. Таким образом, он отражает состояние костного метаболизма и может использоваться как прогностический индикатор болезней костного обмена. Прямое влияние на синтез остеокальцина оказывают кальций-регулирующие гормоны (кальцитонин, паратиреоидный гормон) и витамин D. Повышенная концентрация остеокальцина отмечается при таких патологических состояниях, как остеопороз, опухоли костей, хроническая почечная недостаточность, болезнь Педжета, диффузный токсический зоб [9–11]. У детей его повышение связано с физиологическим явлением — скачком роста. Это стало основанием для пересмотра референсных значений для разных возрастных групп. Снижение концентрации остеокальцина в сыворотке крови отмечается при дефиците соматотропина, гиперкортицизме, терапии глюкокортикоидами, так как снижается активность остеообластов [12]. Доказано, что измерение костных маркеров предпочтительнее изучать в сыворотке крови [13–15].

Концентрация остеокальцина является важным маркером метаболизма костной ткани при физиологических и патологических состояниях [16]. Измерение данного показателя в сыворотке крови активно используется в диагностике различных заболеваний костной ткани и нарушения остеогенеза [13]. Физиологически сывороточный остеокальцин повышен у детей, особенно в течение первого года жизни и в период полового созревания, когда изменение концентрации связано с ускорением физического развития. Повышение или понижение концентрации остеокальцина при последовательных измерениях может указывать на вхождение ребёнка в ускоренную или замедленную стадию скачка роста [17–18]. Кривая концентрации остеокальцина в сыворотке параллельна кривой скорости роста с более высокими значениями в детстве и в подростковом возрасте, которые позже снижаются до значений для взрослых. Остеокальцин является высокоспецифичным, надёжным и полезным маркером для оценки скачка роста. Учитывая, что концентрации остеокальцина в первый год жизни зависят от активного роста ребёнка, это ставит под сомнение специфичность остеокальцина при краниосиностозах. Есть мнение, что использование отдельных маркеров костного метаболизма с диагностическими целями крайне нежелательно из-за низкой чувствительности и специфичности [19–21]. Использование нескольких маркеров образования и резорбции костной ткани позволяют существенно повысить их прогностическую ценность [22].

Ограничения исследования

В нашем исследовании отсутствует контрольная группа пациентов без краниосиностозов. Это затрудняет анализ объективности использования нового референсного интэрвала для нашей страны и климата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании повышение концентрации сывороточного остеокальцина выявлено у 13.3% детей с краниосиностозами в возрасте от 6 мес. до 6 лет. У детей до 6 лет не выявлено корреляции между наличием краниосиностоза и концентрацией остеокальцина в сыворотке крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: А.В. Щербаков — концепция

и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Ю.Ф. Сташко — сбор и обработка материала; В.Е. Данилин — концепция и дизайн исследования; С.А. Ким — концепция и дизайн исследования, редактирование; Г.В. Летагин — редактирование; Е.В. Амелина — статистическая обработка.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The publication had no sponsorship.

Competing interests. The authors claim that there is no conflict of interest in the article.

Authors' contribution. All authors confirm compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: A.V. Shcherbakov — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, Yu.F. Stashko — collection and processing of material, V.E. Danilin — concept and design of the study, S.A. Kim — concept and design of the study, editing, G.V. Letyagin — editing, E.V. Amelina — statistical processing.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boulet S.L., Rasmussen S.A., Honein M.A. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003 // *Am J Med Genet.* 2008. Vol. 146, N 8. P. 984–991. doi: 10.1002/ajmg.a.32208
- Panchal J., Amirshaybani H., Gurwitsch R., et al. Neurodevelopment in children with single-suture craniosynostosis and plagiocephaly without synostosis // *Plast Reconstr Surg.* 2001. Vol. 108, N 6. P. 1492–1498; discussion 1499–1500. doi: 10.1097/00006534-200111000-00007
- Magge S.N., Westerveld M., Pruzinsky T., Persing J.A. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development // *J Craniofac Surg.* 2002. Vol. 13, N 1. P. 99–104. doi: 10.1097/00001665-200201000-00023
- Bristol R.E., Lekovic G.P., Rekeate H.L. The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure // *Semin Pediatr Neurol.* 2004. Vol. 11, N 4. P. 262–267. doi: 10.1016/j.spen.2004.11.001
- Rozovsky K., Udjus K., Wilson N., et al. Cranial ultrasound as a first-line imaging examination for craniosynostosis // *Pediatrics.* 2016. Vol. 137, N 2. P. e20152230. doi: 10.1542/peds.2015-2230
- Pogliani L., Zuccotti G.V., Furlanetto M., et al. Cranial ultrasound is a reliable first step imaging in children with suspected craniosynostosis // *Child's Nervous System.* 2017. Vol. 33, N 9. P. 1545–1552. EDN: RAZTKG doi: 10.1007/s00381-017-3449-3
- Овчинников С.Н. Роль остеокальцина в диагностике краниосиностозов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 26 с.
- National Reference Laboratory [Интернет]. Режим доступа: www.aruplab.com. Дата обращения: 15.12.2023.
- Gundberg C.M., Lian J.B., Gallop P.M., Steinberg J.J. Urinary-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: Studies in osteoporosis and Paget's disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 1983. Vol. 57, N 6. P. 1221–1225. doi: 10.1210/jcem-57-6-1221
- Garrel D.R., Delmas P.D., Malaval L., Tourniaire J. Serum bone GLA-protein: A marker of bone turnover in hyperthyroidism // *J Clin Endocrinol Metab.* 1986. Vol. 62, N 5. P. 1052–1055. doi: 10.1210/jcem-62-5-1052
- Léger J., Thizon de Gaulle I., Czernichow P. Déminéralisation osseuse et élévation des concentrations sériques d'ostéocalcine chez les jeunes enfants atteints d'hyperthyroïdie // *Ann Pediatr (Paris).* 1993. Vol. 40, N 7. P. 404–409.
- Kim H.J., Zhao H., Kitaura H., et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast // *J Clin Invest.* 2006. Vol. 116, N 8. P. 2152–2160. doi: 10.1172/JCI28084
- Crofton P.M., Kelnar C.J. Bone and collagen markers in paediatric practice // *Int J Clin Pract.* 1998. Vol. 52, N 8. P. 557–565.
- De Ridder C.M., Delemarre-van de Waal H.A. Clinical utility of markers of bone turnover in children and adolescents // *Curr Opin Pediatr.* 1998. Vol. 10, N 4. P. 441–448. doi: 10.1097/00008480-199808000-00020
- Schonau E., Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism—problems and perspectives in paediatrics // *Horm Res.* 1997. Vol. 48, Suppl. 5. P. 50–59. doi: 10.1159/000191329
- Akesson K. Biochemical markers of bone turnover. A review // *Acct Orthop Scand.* 1995. Vol. 66, N 4. P. 376–386. doi: 10.3109/17453679508995567
- Lee A.J., Hodges S., Eastell R. *Annals of clinical biocemistry: An international journal of biochemistry in medicine.* Measurement of osteocalcin // *Ann Clin Biochem.* 2000. Vol. 37, Pt. 4. P. 432. doi: 10.1177/000456320003700402
- Kanbur N.O., Derman O., Sen T.A., Kinik E. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty // *Int J Adolesc Med Health.* 2002. Vol. 14, N 3. P. 235–244. doi: 10.1515/ijamh.2002.14.3.235
- Van Coeverden S.C., Netelenbos J.C., de Ridder C.M., et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys

and girls // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002. Vol. 57, N 1. P. 107–116. EDN: BADUEV doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01573.x

20. Chen C.J., Chao T.Y., Janckila A.J., et al. Evaluation of the activity of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b in normal Chinese children--a novel marker for bone growth // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 18, N 1. P. 55–62. doi: 10.1515/jpem.2005.18.1.55

REFERENCES

1. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet*. 2008;146(8):984–991. doi: 10.1002/ajmg.a.32208

2. Panchal J, Amirshaybani H, Gurwitsch R, et al. Neurodevelopment in children with single-suture craniosynostosis and plagiocephaly without synostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(6):1492–1498; discussion 1499–1500. doi: 10.1097/00006534-200111000-00007

3. Magge SN, Westerveld M, Pruzinsky T, Persing JA. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development. *J Craniofac Surg*. 2002;13(1):99–104. doi: 10.1097/00001665-200201000-00023

4. Bristol RE, Lekovic G, Rekeate HL. The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11(4):262–267. doi: 10.1016/j.spen.2004.11.001

5. Rozovsky K, Udjus K, Wilson N, et al. Cranial ultrasound as a first-line imaging examination for craniosynostosis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152230. doi: 10.1542/peds.2015-2230

6. Pogliani L, Zuccotti GV, Furlanetto M, et al. Cranial ultrasound is a reliable first step imaging in children with suspected craniosynostosis. *Child's Nervous System*. 2017;33(9):1545–1552. EDN: RAZTKG doi: 10.1007/s00381-017-3449-3

7. Ovchinnikov SN. *The role of osteocalcin in the diagnosis of craniosynostosis in children* [dissertation abstract]. Moscow, 2006. 26 p. (In Russ.)

8. *National Reference Laboratory* [Internet]. Available from: www.aruplab.com. Accessed: 15.12.2023.

9. Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM, Steinberg JJ. Urinary-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: Studies in osteoporosis and Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1221–1225. doi: 10.1210/jcem-57-6-1221

10. Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, Tournaire J. Serum bone GLA-protein: A marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(5):1052–1055. doi: 10.1210/jcem-62-5-1052

11. Léger J, Thizon de Gaulle I, Czernichow P. Déminéralisation osseuse et élévation des concentrations sériques d'ostéocalcine chez les jeunes enfants atteints d'hyperthyroïdie. *Ann Pediatr (Paris)*. 1993;40(7):404–409. (In French)

21. Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R., Holland C.V. Serum cross laps: Pediatric reference intervals from birth to 19 years of age // *Clin Chem*. 2002. Vol. 48, N 4. P. 671–673.

22. Rauch F., Georg M., Stabrey A., et al. Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: Pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children // *Clin Chem*. 2002. Vol. 48, N 2. P. 315–322.

12. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2152–2160. doi: 10.1172/JCI28084

13. Crofton PM, Kelnar CJ. Bone and collagen markers in paediatric practice. *Int J Clin Pract*. 1998;52(8):557–565.

14. De Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA. Clinical utility of markers of bone turnover in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 1998;10(4):441–448. doi: 10.1097/00008480-199808000-00020

15. Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res*. 1997;48(Suppl 5):50–59. doi: 10.1159/000191329

16. Akesson K. Biochemical markers of bone turnover. A review. *Acta Orthop Scand*. 1995;66(4):376–386. doi: 10.3109/1745367950899567

17. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Annals of clinical biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 4):432. doi: 10.1177/000456320003700402

18. Kanbur NO, Derman O, Sen TA, Kinik E. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty. *Int J Adolesc Med Health*. 2002;14(3):235–244. doi: 10.1515/ijamh.2002.14.3.235

19. Van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM, et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):107–116. EDN: BADUEV doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01573.x

20. Chen CJ, Chao TY, Janckila AJ, et al. Evaluation of the activity of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b in normal Chinese children--a novel marker for bone growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(1):55–62. doi: 10.1515/jpem.2005.18.1.55

21. Crofton PM, Evans N, Taylor MR, Holland CV. Serum cross laps: Pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin Chem*. 2002;48(4):671–673.

22. Rauch F, Georg M, Stabrey A, et al. Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: Pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children. *Clin Chem*. 2002;48(2):315–322.

ОБ АВТОРАХ

* **Щербаков Александр Владимирович**;
адрес: Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 132/1;
ORCID: 0000-0001-6057-4805;
eLibrary SPIN: 5176-3229;
e-mail: sherba1984@mail.ru

Сташко Юлия Федоровна;
ORCID: 0009-0008-1342-9232;
e-mail: j_stashko@neuronsk.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexander V. Shcherbakov**, MD;
address: 132/1 Nemirovich-Danchenko street, 630087 Novosibirsk, Russia;
ORCID: 0000-0001-6057-4805;
eLibrary SPIN: 5176-3229;
e-mail: sherba1984@mail.ru

Yulia F. Stashko, MD;
ORCID: 0009-0008-1342-9232;
e-mail: j_stashko@neuronsk.ru

Ким Сергей Афанасьевич;
ORCID: 0000-0002-9957-8122;
eLibrary SPIN: 4794-3568;
e-mail: s_kim@neuronsk.ru

Данилин Василий Евгеньевич;
ORCID: 0000-0002-7115-0159;
eLibrary SPIN: 9336-4966;
e-mail: v_danilin@neuronsk.ru

Летягин Герман Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5564-6130;
eLibrary SPIN: 6437-0871;
e-mail: g_letyagin@neuronsk.ru

Амелина Евгения Валерьевна, канд. физ.-мат. наук;
ORCID: 0000-0001-7537-3846;
eLibrary SPIN: 8814-0913;
e-mail: amelina.evgenia@gmail.com

Sergey A. Kim, MD;
ORCID: 0000-0002-9957-8122;
eLibrary SPIN: 4794-3568;
e-mail: s_kim@neuronsk.ru

Vasily E. Danilin, MD;
ORCID: 0000-0002-7115-0159;
eLibrary SPIN: 9336-4966;
e-mail: v_danilin@neuronsk.ru

German V. Letyagin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5564-6130;
eLibrary SPIN: 6437-0871;
e-mail: g_letyagin@neuronsk.ru

Evgenia V. Amelina, MD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics);
ORCID: 0000-0001-7537-3846;
eLibrary SPIN: 8814-0913;
e-mail: amelina.evgenia@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author