

Г.Т. Яхьяева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Маргиева^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор

Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: guzall_2404@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Несовершенный остеогенез характеризуется повышенной ломкостью костей наследственного характера с широким спектром клинических проявлений — от перинатально-летальной формы и тяжелых деформаций костей до самых легких типов течения. В большинстве случаев заболевание развивается вследствие аутосомно-доминантной мутации в гене коллагена I типа. В настоящее время подход к пациентам с несовершенным остеогенезом мультидисциплинарный. В качестве лечения с целью уменьшения числа переломов проводится медикаментозная терапия бисфосфонатами, а также активная реабилитация и хирургическая коррекция деформации костей. Более глубокое понимание патогенеза несовершенного остеогенеза может привести к разработке новых и эффективных терапевтических подходов, которые улучшат функциональный исход у пациентов.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, хрупкие кости, голубые склеры, частые переломы костей, коллаген, бисфосфонаты, RANKL, склеростин, дети.

(Для цитирования: Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 579–588. doi: 10.15690/pf.v12i5.1461)

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез является клинически и генетически гетерогенным наследственным заболеванием соединительной ткани, которое характеризуется повышенной ломкостью костей и восприимчивостью к переломам вследствие травм с несоответствующей силой. Другие клинические симптомы, такие как голубые склеры, низкий

рост, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания.

Первые научные описания болезни появились уже в 1788 г. [1], однако только в последние 10 лет отмечается значительный прогресс в понимании ее генетической и патогенетической основы.

G.T. Yakhyayeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, T.V. Margieva^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

New Aspects of Genetic Basis, Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Literature Review

Osteogenesis imperfecta is characterized by increased congenital brittleness of bones with a broad spectrum of clinical manifestations — from perinatal/lethal form and severe bone deformities to the mildest forms. In most cases, the disease is caused by autosomal-dominant mutation in the collagen 1 gene. At present, the approach to patients with osteogenesis imperfecta is multidisciplinary. Bisphosphonate drug therapy is conducted to reduce the incidence of fractures in the process of treatment, which also involves active rehabilitation and surgical correction of bone deformities. A more profound understanding of pathogenesis of osteogenesis imperfecta may lead to a development of new and effective therapeutic approaches capable of improving functional outcomes in patients.

Key words: osteogenesis imperfecta, brittle bones, blue sclerae, frequent bone fractures, collagen, bisphosphonates, RANKL, sclerostin, children.

(For citation: G. T. Yakhyayeva, L. S. Namazova-Baranova, T. V. Margieva. New Aspects of Genetic Basis, Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 579–588. doi: 10.15690/pf.v12i5.1461)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота возникновения несовершенного остеогенеза (6–7:100 000) [2], как и распространенность, варьирует в зависимости от типа заболевания, а также в связи с перинатальной смертностью младенцев, у которых была диагностирована летальная форма несовершенного остеогенеза. I и IV тип несовершенного остеогенеза составляют почти половину всех случаев болезни.

В 1979 г. Sillence и колл. была представлена информация о распространенности заболевания: 3,5; 1,6 и 1–2 на 100 000 населения для I, II и III типа, соответственно; для самого распространенного IV типа показатель определить не удалось, поскольку во многих случаях нозология остается недиагностированной [3]. Несовершенный остеогенез встречается в разных расовых и этнических группах с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. По оценке специалистов, в США распространенность несовершенного остеогенеза достигает 25 000–50 000 случаев [4].

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной заболевания является нарушение синтеза коллагена I типа: либо дефект в его первичной структуре, либо его недостаточное количество.

Синтез и созревание коллагена — сложный многоэтапный процесс, начинающийся в ядре клетки, завершающийся в межклеточном матриксе. Коллаген I типа — гетеротример, который состоит из двух $\alpha 1(I)$ и одной $\alpha 2(I)$ полипептидных цепей — $[\alpha-1(I)]_2\alpha-2(I)$. После трансляции про- $\alpha 1$ - и про- $\alpha 2$ -цепи переносятся в эндоплазматический ретикулум, где инициируется процесс образования тройной спирали проколлагена I типа. В процессе спирализации необходимо присутствие посттрансляционных белков (CRTAP, СурВ, РЗН1). Наличие мутации в генах *CRTAP*, *LEPRE1*, *PP1B*, кодирующих данные белки, приводит к развитию заболевания. После транспорта проколлагена I типа в комплекс Гольджи и последующего экзоцитоза в экстрацеллюлярный матрикс, отщепления C- и N-пропептидов образуется коллаген I типа. Наличие ковалентных связей (cross-linking) между коллагенами I типа способствует образованию множественных коллагеновых фибрилл, формирующих коллагеновые фибры — наиважнейший протеин органической части костной ткани [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время общепринята классификация Sillence и колл. (1979) [3], в которой предложено разде-

ление несовершенного остеогенеза на 4 группы в зависимости от клинических и рентгенологических данных пациентов (табл. 1).

- I тип — аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется легкой и средней степени тяжести заболевания, наличием голубых склер.
- II тип — чаще аутосомно-рецессивный тип наследования (реже доминантный), перинатально-летальный; в зависимости от рентгенологических данных подразделяется на подтипы IIA, IIB и IIC. Наблюдаются тяжелые деформации и укорочения конечностей. Респираторные осложнения часто приводят к летальному исходу.
- III тип — чаще аутосомно-рецессивный тип наследования (реже доминантный), прогрессивно деформирующий; характеризуется значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом.
- IV тип — аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется нормальными склерами и варьирующей клинической гетерогенностью.

Следует отметить, что возможны спорадические случаи болезни, мутации *de novo* и мозаицизм, что указывает на генетическую гетерогенность заболевания.

В 1983 г. впервые была описана генетическая [6] природа заболевания — делеция в гене коллагена *COL1A1* у пациента с летальной формой несовершенного остеогенеза. Причиной заболевания является нарушение первичной структуры коллагена I типа или его недостаточный синтез вследствие мутации в двух генах, кодирующих коллаген I типа — $\alpha 1$ - (*COL1A1*) и $\alpha 2$ -цепи (*COL1A2*). В настоящее время изучены более 1500 доминантных мутаций, приводящих к развитию патологии [http://www.le.ac.uk/ge/collagen/от 20 февраля 2015 г.], однако не у всех пациентов удается обнаружить генетический дефект [7, 8].

В 2000 г. Glorieux и колл. наблюдали 7 пациентов, заболевание которых было отнесено к IV типу классификации. Однако, у детей были отмечены нехарактерные клинические признаки, такие как образование гиперпластических костных мозолей (ГКМ) и гистологические признаки, в связи с чем было предложено выделить V тип несовершенного остеогенеза. ГКМ обычно развиваются после перелома костей или остеотомии. По данным источников, в 65% случаев V тип несовершенного остеогенеза характеризовался образованием ГКМ, из них у половины пациентов локализация отмечена в бедренных костях. Генетическая причина заболевания у всех наблюдаемых также осталась нераспознанной [9].

Таблица 1. Классификация несовершенного остеогенеза по Sillence (1979; расширение в 1984 г.)

Тип	Общие признаки	Характерные признаки
I. Аутосомно-доминантный тип с голубыми склерами	В различной степени ломкость костей, голубые склеры, ранняя потеря слуха, незначительное отставание линейного роста	IA: нормальные зубы IB и IC: несовершенный дентиногенез
II. Перинатально-летальная форма. Рентгенологически характеризуется тяжелыми саблевидно-варусными деформациями бедренных костей и переломами ребер	Крайне высокая ломкость костей, перинатальная смерть	IIA: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с переломами IIB: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с единичными переломами IIC: тонкие длинные трубчатые кости с переломами, тонкие ребра
III. Прогрессивно-деформирующий тип с нормальными склерами	Ломкость костей — от средней до тяжелой степени; голубые склеры в младенчестве	Раннее начало кифосколиоза Возможен несовершенный дентиногенез
IV. Аутосомно-доминантный с нормальным цветом склер	Ломкость костей — от средней до тяжелой степени; деформации длинных трубчатых костей и позвоночника; нормальный цвет склер; отставание линейного роста — от незначительного до тяжелой степени	IVA: нормальные зубы IVB: несовершенный дентиногенез

Благодаря работам Glorieux и Rauch [10] оригинальная классификация Sillence была расширена: в нее вошли V тип с аутосомно-доминантным и VI, VII типы несовершенного остеогенеза с аутосомно-рецессивным путем наследования. При VI типе отмечались характерное гистологическое строение костной ткани, повышенное образование остеоида (вдвое больше, чем в норме), что свидетельствовало о значительном дефекте минерализации костной ткани. Среди клинических проявлений также наблюдались частые переломы костей, но с отсутствием голубых склер и несовершенного дентиногенеза. Мутации в генах *COL1A1/A2* не обнаружены [11]. VII тип был описан у 8 пациентов, у которых тяжесть заболевания варьировала от средней до тяжелой степени; кроме ломкости костей, голубых склер, деформации костей наблюдалась ризомелия, также с отсутствием генетической мутации [12].

В 2006 г. выявлены первые мутации неколлагеновых генов, ответственных за рецессивные варианты несовершенного остеогенеза:

- *CRTAP* (VII тип) — хрящассоциированный протеин [13];
- *LEPRE1* (VIII тип) — кодирует пролил-3-гидроксилазу-1 (P3H1) [14];
- *PPIB* (IX тип) — ген, ответственный за синтез белка СуРВ (циклофилин В) [15].

CRTAP, *LEPRE1* и *СуРВ* образуют внутриклеточный комплекс, который крайне важен для образования тройничной спирали коллагеновых цепей. Таким образом, было выявлено, что причина заболевания связана не только с дефектом коллагена, но также с нарушением его посттрансляционной модификации и с дефектом белков, участвующих в костном ремоделировании в целом.

Генетическая природа V типа заболевания оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях [16, 17] была описана точечная гетерозиготная мутация с.-14С>Т в области 5' нетранслируемого региона гена, кодирующего IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5), также называемого BRIL-белком (bone-restricted IFITM-like protein), участвующего в формировании остеобластов [18]. IFITM5/BRIL — мембранный белок, продуцируемый исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия которого наблюдается на ранних стадиях процесса созревания остеобластов. Вероятнее всего, данный белок участвует в формировании костной ткани в эмбриональном периоде. Также в исследованиях было описано, что IFITM5 участвует не только в формировании костной ткани, но также в формировании иммунной системы [19].

За последние годы выявлено более 20 новых мутаций, вызывающих несовершенный остеогенез (табл. 2) [5], включая изменения в генах *COL1A1/A2*, которые встречаются в 90% случаях. Таким образом, путем добавления последующих типов к существующей классификации их число достигло 15. Для облегчения диагностики клинические и рентгенологические признаки рецессивных типов заболевания, существенно не отличающиеся от аутосомно-доминантных IIB, III или IV типов несовершенного остеогенеза, было предложено рассматривать как подтипы, и обозначать IIB/III/IV-PPIB/SERPINH1/FKBP10/SP7/SERPINF1 связанные типы [20].

В 2009 г. на собрании Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International Committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) было предложено распределить типы несовершенного остеогенеза в 5 групп. Все вновь обнаруженные мутации, которые в дальнейшем увеличат генетическую гетерогенность заболевания, будут распределены как подтипы фенотипических групп.

В довершение к данной классификации была присоединена большая группа синдромов, которые также сопровождаются пониженной минеральной плотностью костей (множественные контрактуры суставов, например при синдроме Брука 1-го и 2-го типа) и имеют перекрестную клиническую картину с несовершенным остеогенезом (хрупкость костей, остеопороз) [21]. Считалось, что наследование этих болезней происходит аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путем, однако в 2013 г. в 5 семьях была описана мутация в гене *PLS3*, кодирующем пластин 3, наследуемая по X-сцепленному типу. Пластин 3 участвует в синтезе нитевидных актиновых пучков, важен для сохранения костной ткани. У гомозиготных мужчин наблюдались остеопороз и остеопоротические переломы, возникающие в раннем детстве; у гетерозиготных женщин клиническая картина варьировала от раннего начала переломов с остеопорозом до нормальной костной структуры с отсутствием переломов костей. У мужчин не наблюдались экстра-скелетные симптомы, в связи с чем данный тип несовершенного остеогенеза занесли в классификацию как подтип IV типа [22].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ несовершенного остеогенеза, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной заболевания. В исследовании установлено, что схожие фенотипические признаки костного ремоделирования могут наблюдаться и при других заболеваниях, с отсутствием каких-либо причинно-значимых мутаций в коллагене I типа, даже после проведения обширного геномного секвенирования ДНК [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Тип I. Недеформирующий тип с голубыми склерами — самая легкая и распространенная форма заболевания: составляет около 50% среди всех пациентов с несовершенным остеогенезом. Характеризуется легкой степенью хрупкости костей; эпизоды переломов отмечаются значительно реже. Деформации костей конечностей чаще всего умеренные или могут совсем отсутствовать. Деформации позвоночника обычно не характерны для данного типа, и если развивается сколиоз, то, вероятно всего, имеет идиопатический характер. Первые переломы костей возникают обычно с момента начала ходьбы, т.е. когда увеличиваются подвижность ребенка и осевая нагрузка на нижние конечности. Частота переломов значительно сокращается к моменту закрытия зон роста в костях и уменьшения темпа обмена веществ в костной ткани. Однако, переломы костей могут возобновиться к старческому возрасту вследствие возрастных и гормональных изменений костной ткани. Голубые склеры встречаются почти всегда (рис. 1). Рост ребенка обычно среднестатистического уровня или немного ниже для сво-

Рис. 1. Голубые склеры



Таблица 2. Новая классификация несовершенного остеогенеза с причинно-значимыми мутациями

Название типов	Типы	Ген	MIM	Локус	Белок	Наследственность
Недеформирующий тип с голубыми склерами	I	COL1A1	#166200	17q21.33	Коллаген α -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166200	7q22.3	Коллаген α -2(I) цепь	АД
Вариабельный с голубыми склерами	IV	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген α -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген α -2(I) цепь	АД
-	-	WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT	АД
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	АР
-	-	SP7	#613849	12q13.13	Остерикс	АР
-	-	PLS3	-	Xq23	Пластин 3	X-сцепленный
С оксификацией межкостной мембраны предплечья	V	IFITM5	#610967	11p15.5	Интерферониндуцированный трансмембранный белок 5	АД
Прогрессивно-деформирующий	III	COL1A1	#259420	17q21.33	Коллаген α -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#259420	7q22.3	Коллаген α -2(I) цепь	АД
-	-	BMP1	#614856	8p21.3	Морфогенетический протеин кости 1	АР
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	FKBP10	#610968	17q21.2	Ген ядерного фактора каппа β (FKBP10)	АР
-	-	LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
-	-	PLOD2	#609220	3q24	Проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназа	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	АР
-	-	SERPINF1	#613982	17p13.3	Пигментный эпителийпроизводный фактор (PEDF)	АР
-	-	SERPINH1	#613848	11q13.5	Белок теплового шока 47 (HSP47)	АР
-	-	TMEM38B	#615066	9q31.1	Тримерный внутриклеточный катион, канал В (TRIC-B)	АР
-	-	WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT	АР
-	-	CREB3L1	-	11q11	Проколлаген I типа	АР
Перинатально-летальный	II	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген α -1(I) цепь	АД
-	-	COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген α -2(I) цепь	АД
-	-	CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящассоциированный белок (CRTAP)	АР
-	-	LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
-	-	PPIB	#259440	15q22.31	Циклофилин В (СуРВ)	-

Примечание. АД — аутосомно-доминантный путь наследования, АР — аутосомно-рецессивный путь наследования.

его возраста. Большая степень потери слуха [24]. Обычно первые симптомы проявляются в подростковом периоде. Несовершенный дентиногенез встречается очень часто. По данным анализа биопсии кожи выявляется снижение количества коллагена I типа. Структура коллагена в норме. Лечение бисфосфонатами не всегда показано; в основном направлено на максимализацию мобильности (подвижности), повышение массы костной ткани и развитие мышечной силы.

Тип II. Перинатально-летальный тип: все изменения со стороны скелета, суставов и другие системные

изменения внутренних органов очень тяжелые. При ультразвуковом исследовании на 18–20-й нед беременности обычно выявляются характерные признаки болезни будущего ребенка: укороченные и искривленные конечности, недостаточная оксификация мозговой и лицевой части черепа. Отмечаются признаки переломов ребер, которые приводят к их деформации и уплощению. Комбинация указанных признаков с загнутыми длинными трубчатыми костями (гармошкообразные) свидетельствует о крайне тяжелом подтипе — А — несовершенного остеогенеза II типа. Пациенты с менее

тяжелыми внешними проявлениями соответствуют подтипу В. При рождении дети имеют массу и длину тела, не превышающие 5-го перцентиля; бедра — в отведенной и в положении наружной ротации (поза лягушки). Склеры обычно темно-синего или серого цвета. Грудная клетка маленького размера, в связи с чем наблюдаются недостаточность пищеварения и дыхания (недоразвитые легкие); за счет болевого синдрома ограничена экскурсия грудной клетки, что также приводит к дыхательной недостаточности. Отмечаются чрезмерное потоотделение, бледность, беспокойство при прикосновении и ограничение движения конечностей из-за болевого синдрома вследствие множественных переломов. Обычно новорожденные с данным типом проживают несколько недель, смерть наступает вследствие сердечно-дыхательной недостаточности [25].

По опыту [5], применение у таких детей циклического внутривенного препарата памидроновой кислоты не показано в связи с тяжелой недостаточностью развития костей, лишаящей ребенка способности к выживанию, большинство из них умирает в течение нескольких недель с момента рождения (от дыхательных и сердечно-сосудистых осложнений), однако в любом случае терапия бисфосфонатами решается в индивидуальном порядке. Родителям ребенка с данным типом заболевания при планировании следующей беременности требуется консультация генетика.

III тип — прогрессивно-деформирующий — тяжелая форма несовершенного остеогенеза. Пациенты обычно уже рождаются со множественными переломами костей и деформациями, которые прогрессируют и приводят к стойким нарушениям всей биологической системы. Степень ломкости костей и количество переломов сильно варьируют. В целом такие дети рождаются ближе к своему гестационному сроку, имеют нормальные массо-ростовые показатели, хотя вследствие деформации конечностей при рождении может отмечаться укорочение длины тела (рис. 2). Голова, как правило, относительно больше размеров тела; наблюдается характерная треугольная форма лица вследствие недоразвития костей лицевой области черепа. Хотя пациенты и рождаются с голубыми склерами, но с возрастом, по наблюдениям, цвет склер становится менее интенсивным. Все пациенты обычно низкого роста (антропометрические показатели менее 3-го перцентиля). Часты случаи искривления позвоночника, его компрессионные переломы; с детского возраста прогрессивно развивается кифосколиоз и деформация грудной клетки [26].

Нарушения слуха не наблюдались и не описаны у детей с прогрессивно-деформирующим типом заболевания. Несовершенный дентиногенез встречается с различной степенью выраженности.

При рождении у пациентов при рентгенологическом исследовании можно обнаружить генерализованную остеопению/остеопороз, множественные переломы, искривления и деформации костей. В течение недель-месяцев кости могут приобрести вид «плоских костей». Позвонок тонкие, остеопенические, прогрессивно искривляются с развитием платиспондии (рентгенодиагностический признак — увеличение поперечных размеров тел позвонков обычно в сочетании с уменьшением их высоты — бревиспондиией). Генетическая консультация при планировании беременности рекомендуется в обязательном порядке семьям, уже имеющим ребенка с данным типом несовершенного остеогенеза. Основная цель лечения — уменьшение эпизодов переломов костей; важно вовремя поставить диагноз и приступить

к лечению. Наряду с медикаментозной терапией необходима активная реабилитация за счет физических упражнений: максимальная мобильность и функциональность ребенка для увеличения массы костной ткани и мышечной силы. Оперативные вмешательства требуются при деформации костей конечностей. Предотвращение прогрессирования сколиоза и других деформаций позвоночника крайне важно, поскольку изменение конфигурации грудной клетки способствует нарушению ее экскурсии, работы легких, что приводит к воспалительным процессам и, соответственно, проблемам дыхательной системы.

IV тип. Клинически вариабельный. Характеризуется повторными переломами костей у пациентов, остеопорозом и различной степенью деформации длинных трубчатых костей (верхние и нижние конечности) и позвоночника. У ребенка переломы костей могут отсутствовать

Рис. 2 (А, Б). Тяжелые варусные деформации нижних конечностей с признаками остеопороза у пациента с III типом несовершенного остеогенеза

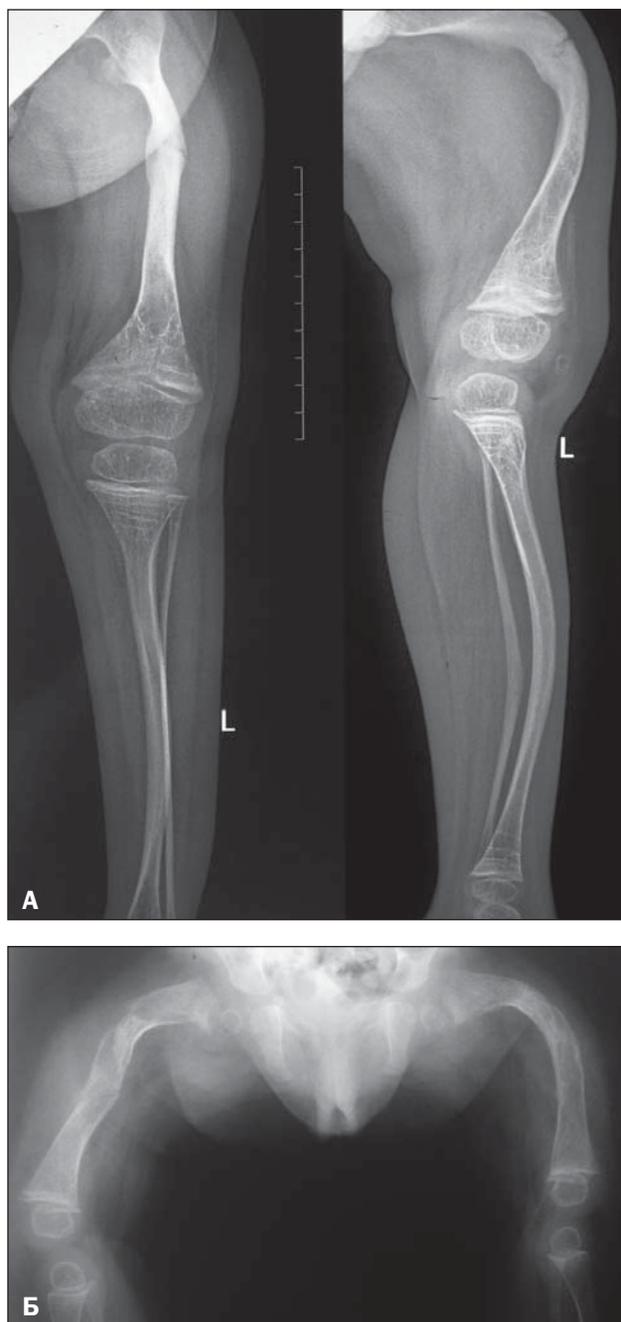


Рис. 3 Гиперпластические костные мозоли вследствие неоднократных переломов левой бедренной кости



Рис. 4. Внешний вид увеличенного в объеме левого бедра



до тех пор, пока он не начнет ходить. Число переломов может варьировать в зависимости от степени тяжести — от относительных, характерных для I типа несовершенного остеогенеза, до более тяжелых проявлений, схожих с заболеванием III типа. Наблюдается задержка роста, степень которой также варьирует от незначительной до тяжелой. Дугообразное искривление трубчатых костей встречается часто, однако степень его проявления меньше в сравнении с III типом. Цвет склер при рождении может иметь голубоватый оттенок, который приближается к нормальному (белому) в процессе роста ребенка. У пациентов с несовершенным дентиногенезом в 5 раз повышен риск развития базиллярной импрессии (30% пациентов с IV типом, из них у 16% болезнь носит асимптоматический характер) [27].

Основная цель лечения пациентов с IV типом также заключается в уменьшении эпизодов переломов костей.

Тип V — несовершенный остеогенез с гиперпластическими костными мозолями [28]. Его характерными признаками являются:

- оссификация межкостной (лучелоктевой) мембраны предплечья;
- дислокация головки лучевой кости;
- образование гиперпластических костных мозолей (рис. 3);
- метафизарные рентгеноплотные полосы;
- аутосомно-доминантное наследование (наблюдаются и спонтанные мутации);
- характерные гистологические изменения при костной биопсии: сетчатообразный и ламеллярный паттерн.

У всех пациентов с данным типом выявляют одну и ту же мутацию [29] в гене, кодирующем IFITM. Пациенты с V типом не имеют голубых склер. Хрупкость костей, а также деформации костей конечностей и позвоночника средней степени тяжести. Сколиоз может развиваться более чем у половины пациентов. Генерализованная слабость и гиперподвижность суставов не наблюдаются;

мягкие ткани, такие как кожа, сухожилия и фасции, более прочные и имеют нормальную текстуру, чем при других типах заболевания.

Гиперпластические костные мозоли и межкостная оссификация. В норме костные мозоли образуются на поверхности костных сегментов в процессе заживления после переломов или остеотомии. При V типе костные мозоли в избыточном количестве нарастают в местах переломов, однако встречались сообщения о случаях образования костных мозолей без предшествующих переломов костей, приводящих к деформации оси конечностей, а также возникающих спонтанно. Так, у одного пациента наблюдали образование 9 гиперпластических костных мозолей после 35 переломов нижних конечностей. Гиперпластические мозоли чаще всего поражают длинные трубчатые, в частности бедренные, кости (рис. 4). Рентгенологически подобные образования необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юстакортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы. Компьютерная и магнитно-резонансная томография помогают в постановке диагноза. Лечение соответствует таковому при других типах несовершенного остеогенеза (внутривенные введения бисфосфонатов). Требуется обязательное ортопедическое сопровождение пациента: деформации костей конечностей вследствие переломов и развития гиперпластических костных мозолей приводят к нарушению оси конечности и изменению механики ее работы. Оперативные вмешательства требуют особой осторожности в связи с высоким риском образования гиперпластических мозолей после остеотомии, однако следует учитывать и риск перелома в месте образования деформации конечности и замещения нормальной костной ткани гиперпластическими костными мозолями.

VI тип. Несовершенный остеогенез с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 2002 г. F. Glorieux [11] впервые описал группу пациентов, которых изначально классифицировали по IV типу заболевания, однако младенцы рождались с нормальными антропометрическими данными, первые переломы отмечались в возрасте 4–18 мес жизни, а их количество превышало показатели при IV типе. У пациентов отсутствовал несовершенный дентиногенез; почти у половины из них наблюдалась гипермобильность суставов. Диагноз был выставлен на основе проведенной биопсии: отсутствовали ламеллярный паттерн строения костной ткани и минерализованная часть остеоида. При других типах несовершенного остеогенеза также наблюдается низкое содержание остеоида, однако сохраняется его нормальная толщина с высоким уровнем костного ремоделирования. Данный тип заболевания развивается вследствие мутации в гене *SERPINF1*, кодирующем белок серпин F1, который ингибирует остеопротегерин — блокатор рецепторов RANK. Активатор рецептора NF-κB (RANK), лиганд RANKL и блокирующий рецептор остеопротегерин (OPG) считаются регуляторами дифференцировки остеокластов. При отсутствии белка остеопротегерина происходит массивная активация остеокластов путем активации RANKL и разрушение костной ткани. Стандартная терапия бисфосфонатами малоэффективна. В настоящее время в лечении VI типа заболевания применяются моноклональные антитела к RANKL — деносумаб.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не существует общепринятого этиологического и патогенетического лечения несовершенного остеогенеза, используемые варианты терапии ограничиваются исключительно симптоматическими методами.

Лечение, как было упомянуто выше, направлено на предотвращение или снижение частоты переломов костей, возникающих вследствие низкой минеральной плотности костной ткани, деформации и искривления костей.

Пациенты с несовершенным остеогенезом требуют обязательного мультидисциплинарного подхода. Необходимо взаимодействие врачей — педиатров, имеющих знания в области костной патологии у детей, хирургов-ортопедов, реабилитологов, эндокринологов, стоматологов и сурдологов, психологов-педагогов.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения несовершенного остеогенеза считается терапия бисфосфонатами.

Бисфосфонаты

В 1987 г. J.P. Devogelaer и др. впервые продемонстрировали улучшение клинической и рентгенологической картины у 12-летнего пациента с несовершенным остеогенезом после применения памидроновой кислоты в течение года [30]. После накопления положительного опыта применения бисфосфонатов они стали «золотым» методом лечения у детей с клиническими признаками значительного снижения минеральной плотности костной ткани.

Бисфосфонаты (P–C–P) по химической структуре являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов (P–O–P), характеризуются быстрым и прочным соединением с кристаллами гидроксиапатита в костной ткани [31], где преимущественно накапливаются в зонах активного костного ремоделирования [32].

Бисфосфонаты подразделяют на две группы (классы) по содержанию в молекуле азотного остатка в боковой цепи R2. При этом аминобисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем «простые» бисфосфонаты — наличие азотистого основания усиливает антирезорбтивный эффект в 10–10 000 раз [33, 34].

Механизм действия бисфосфонатов 1-го поколения, не содержащих азотную группу (этидронат, клондронат и тилудронат), основан на эндоцитозе остеокластами бисфосфоната, связанного с кристаллами гидроксиапатита костей, которые интрацеллюлярно внедряются в молекулу только что сформировавшегося аденозинтрифосфата в клетках остеокласта. Накапливание негидролизированных аналогов аденозинтрифосфата приводит к апоптозу остеокластов, что обеспечивает подавление резорбции костной ткани.

В отличие от бисфосфонатов 1-го поколения препараты 2-го и 3-го поколения (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота) имеют в своем составе азотистое основание. Попадая в остеокласт, соединения подавляют активность данных клеток через нейтрализацию фарнезилпирофосфатсинтетазы, фермента мевалонат-холестеринового пути [35]. Антирезорбтивное действие разных аминобисфосфонатов возрастает именно в зависимости от способности препятствовать мевалонат-холестериновому ферментному пути. Подавление фарнезилпирофосфатсинтетазы нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью, и ускоряет апоптоз клетки. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования, особенно в начале лечения, в пользу формирования костной ткани. Помимо этого, в механизме действия отдельных препаратов играет роль уменьшение геранилгеранил-дифосфата, требующегося для синтеза белков остеокластов и регуляции местного кровоснабжения кости [36].

F. Glorieux с колл. при лечении 30 детей (в возрасте от 3 до 16 лет) с тяжелыми проявлениями несовершенного остеогенеза впервые продемонстрировали, что циклические введения памидроновой кислоты (3-дневные циклы с периодичностью каждые 2–4 мес в году в дозе 9 мг/кг в год) приводят к снижению частоты переломов, уменьшению процессов костной резорбции, нарастанию минеральной плотности костной ткани и увеличению размеров тел позвонков [37]. Важно, чтобы лечение было назначено достаточно рано — до наступления необратимых деформаций — и проводилось непрерывно в течение длительного периода времени (весь период роста) [38].

Неридронат из группы аминобисфосфонатов — единственный зарегистрированный препарат (в Италии), в показаниях к применению которого указаны несовершенный остеогенез и болезнь Педжета. В отличие от других бисфосфонатов неридронат может назначаться как внутривенно, так и внутримышечно [39], разрешен к применению у детей с грудного возраста.

В контролируемых исследованиях у подростков с несовершенным остеогенезом, принимавших неридронат, результаты эффективности терапии были схожие с результатами лечения памидронатом [40, 41]. В проспективном исследовании эффективности терапии неридронатом у младенцев с несовершенным остеогенезом продемонстрированы более высокие показатели физического развития и редкие эпизоды переломов костей в группе пациентов, у которых к лечению приступили сразу же после рождения, чем в группе детей, у которых терапия была начата после 6 мес жизни [42].

Безопасность другого представителя группы бисфосфонатов золедроновой кислоты, или золедроната, доказана в исследованиях, а ее эффективность проявляется в виде клинического и денситометрического улучшения, как и у памидроновой кислоты [43]. При этом инфузия бисфосфонатом проводится около 45 мин в течение одних суток, что является преимуществом в плане сокращения коечного дня, меньшего психологического стресса и делает золедронат препаратом выбора [44].

Пероральные бисфосфонаты имеют очевидные преимущества перед парентеральными формами, по крайней мере у пациентов, которые по возрасту уже в состоянии глотать таблетки. Однако, у пероральных форм бисфосфонатов низкая степень всасываемости и высокий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В одном из последних исследований, где была доказана эффективность пероральной формы ризедроната у детей в возрасте от 4 до 15 лет, принимали участие 147 пациентов с несовершенным остеогенезом: в лечении 97 из них использовали ризедронат, 50 составили группу плацебо. Пероральная терапия ризедронатом по истечении одного года повышала минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и снижала риск первичных и повторных клинических переломов у детей с несовершенным остеогенезом; кроме того, данный препарат в целом хорошо переносился пациентами [45].

По результатам данных последнего Кохрейновского систематического обзора (14 исследований, 819 участников) показано, что пероральные бисфосфонаты и их внутривенные формы повышают минеральную плотность костной ткани у детей с несовершенным остеогенезом. Остается пока невыясненным вопрос, какая именно форма приема препарата больше влияет на снижение частоты переломов. Оптимальная продолжительность лечения и периодичность их курсов до конца не установлены, а окончательный вывод можно будет сделать после дальнейших исследований и накопления данных [46].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Препараты, замедляющие процессы разрушения костной ткани

В конце 2011 г. в России был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального остеопороза — деносумаб [47], который представляет собой полностью человеческие антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора $\kappa\beta$ (RANKL), относящегося к лигандам семейства фактора некроза опухоли. Препарат обладает высокой специфичностью и высоким сродством к RANKL. Как известно, костная резорбция осуществляется за счет экспрессии RANKL под воздействием так называемых прорезорбтивных и кальцитропных факторов в стромальных клетках костного мозга и остеобластах, а также в мезенхимальных стволовых клетках, активированных Т лимфоцитах, синовиальных фибробластах. Этот лиганд связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках остеокластического ряда, что приводит к созреванию остеокластов и их активному функционированию. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопротеин — остеопротегерин, который действует как ловушка для RANKL, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, а приводит к торможению дифференцировки и созревания остеокластов. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и остеопротегерином. Деносумаб, подобно остеопротегерину, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности остеокластов, связывая RANKL и предотвращая его взаимосвязь с RANK.

В сентябре 2012 г. был представлен первый доклад [48] по использованию деносумаба при лечении тяжелых форм несовершенного остеогенеза у детей с мутацией в гене *SERPINF1*, который вызывает VI тип заболевания. При данном типе несовершенного остеогенеза наблюдается полная потеря функциональной активности гена *SERPINF1*, что ведет к активации остеокластов через RANK/RANKL пути. У пациентов с VI типом несовершенного остеогенеза терапия бисфосфонатами малоэффективна в связи с повышенным количеством неминерализованного остеоида в костной ткани, что ухудшает соединение бисфосфонатов с поверхностью костных тканей. Таким образом, снижается цитотоксический эффект препарата на остеокласты.

В одном из наблюдений у 4 пациентов мужского пола не были найдены мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*; при проведении полного геномного секвенирования обнаружена редкая мутация в *SERPINF1*, а при костной биопсии — характерные гистоморфометрические признаки, характерные для VI типа несовершенного остеогенеза (повышенное количество остеоида и большое число остеокластов). Проводились инъекции деносумаба (1 мг/кг массы тела) в течение 3 мес. Тяжелых побочных эффектов не наблюдалось, уровни костной резорбции снизились. Эти данные продемонстрировали новый терапевтический подход к лечению несовершенного остеогенеза VI типа.

Один из новых агентов с антирезорбционным эффектом является оданацатиб — селективный ингибитор катепсина К, играющий ключевую роль в деградации органической матрицы костной ткани. В ходе резорбции костной ткани в фазе цикла ремоделирования действия остеокластов можно разделить на два этапа: 1) секреция H^+ , что создает кислую среду и способствует растворению минеральной части костей (гидроксиапатита); 2) секреция протеолитических ферментов, приводящих к деградации органической матрицы (в основном коллагена I типа). Катепсин К является наиболее важным из этой группы

ферментов. Экспрессия катепсина К регулируется RANKL, паратиреоидным гормоном, витамином D, различными интерлейкинами. Врожденное отсутствие данного фермента ведет к пикнодисостозу, при котором наблюдается повышенная минеральная плотность костей. Молекулы селективного ингибитора катепсина К подавляют процесс разрушения костной ткани только в резорбционных лакунах, не влияя на функцию остеокластов, тем самым не снижают темп костного ремоделирования. В настоящее время оданацатиб находится в III фазе клинических испытаний у женщин с постменопаузальным остеопорозом, в I и II фазе исследований этот препарат уже доказал свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость [49, 50].

Препараты, усиливающие образование костной ткани

Гормон роста положительно влияет на костную ткань, воздействуя на пластинки эпифиза трубчатых костей и усиливая их продольный рост, а также стимулирует образование остеобластов, активирует синтез коллагена и хондроитинсульфата. На основании этих данных была изучена возможность применения гормона роста в лечении несовершенного остеогенеза. По данным исследований, у пациентов с умеренной степенью тяжести несовершенного остеогенеза, получавших лечение соматотропином, в краткосрочной перспективе наблюдалось значительное увеличение линейной скорости роста, улучшение содержания минеральных веществ в губчатой кости позвоночника [51]. При гистоморфометрическом исследовании подвздошной кости отмечалось повышение процессов костного ремоделирования. Однако, учитывая, что при несовершенном остеогенезе процесс ремоделирования усилен, лишняя стимуляция костеобразования дискутабельна.

Комбинированная терапия гормоном роста с бисфосфонатами также показала положительные результаты [52], особенно у детей с количественными дефектами коллагена I типа. Однако, учитывая небольшую выборку пациентов, у которых оценивалась эффективность препаратов, вопрос о применении гормона роста у детей с несовершенным остеогенезом и его влиянии на частоту переломов костей остается открытым.

Другим препаратом, стимулирующим остеобласты, является рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон терипаратид. В настоящее время имеются данные о его применении у взрослых с несовершенным остеогенезом. Минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника и шейки бедра значительно увеличивалась у пациентов, получавших терипаратид, по сравнению с пациентами в группе плацебо [53]. Положительные результаты терапии у взрослых делают терипаратид достойным «кандидатом» для лечения у детей. Однако, при исследовании у животных, которым вводились ежедневные инъекции препарата в течение двух лет, отмечался большой процент развития неоплазии (остеосаркомы). Таким образом, терипаратид требует дальнейших исследований для оценки эффективности и безопасности при его долгосрочном использовании [54].

В клинических испытаниях находятся другие биологические препараты, наиболее многообещающими из которых являются моноклональные антитела к склеростину.

Склеростин — небольшой белок, экспрессируемый геном *SOST* в остеоцитах, основной функцией которого является ингибирование образования остеобластов в костной ткани. На мысль, что ингибирование склеростина может быть полезно в лечении пациентов с остеопо-

розом и скелетными нарушениями, связанными с низкой костной массой, навели данные о патогенезе редких генетических заболеваний костей склеростозисе [55] и болезни Ван Бухема. Их причиной являются мутации в гене *SOST*, в результате чего наблюдается дефицит склеростина, фенотипически характеризующийся повышенной минеральной плотностью костной ткани и низким риском переломов. Моноклональные антитела к склеростину, в том числе ромосозумаб, блосозумаб и BPS804, продвинулись ко II фазе клинических испытаний. Подобно доклиническим исследованиям на животных, в клинических испытаниях у здоровых мужчин и постменопаузальных женщин в возрасте 45–59 лет наблюдалось дозозависимое увеличение маркеров костного образования (костной фракции щелочной фосфатазы и остеокальцина) как при внутривенном, так и подкожном введении препарата [56]. Дальнейшая оценка эффективности и безопасности этого препарата ожидается в III фазе контролируемого исследования [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несовершенный остеогенез — молекулярно-генетически и клинически гетерогенное заболевание. Учитывая вышеперечисленные аспекты заболевания, разработка

новых методов диагностики и современных препаратов для лечения остеопороза является очень сложным процессом. Многочисленные препараты для борьбы с остеопорозом применяются у взрослого контингента пациентов, и даже те лекарственные средства, которые продемонстрировали свою эффективность и безопасность, представляют сложную задачу при назначении их в детском возрасте, поскольку остается неясным их влияние на растущий скелет ребенка. Не менее важными остаются вопросы о длительности применения, долгосрочных эффектах на костную ткань и организм в целом.

Учитывая генетическую природу заболевания, нарушения первичной структуры коллагена, ни один из вышеперечисленных методов лечения не сможет полностью устранить прогрессирование заболевания; идеальной терапией было бы целенаправленное специфическое лечение генетических мутаций. Клеточная терапия, генная терапия и их сочетание представляют собой новый подход в лечении несовершенного остеогенеза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, которые необходимо обозначать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ekman O.J. Dissertatio medica descriptionem et casus aliquot osteomalaciae sistens. Upsaliae. *J Edman*. 1788.
- Steiner R.D., Adsit J., Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington. 1993.
- Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr; 16 (2): 101–116.
- Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*. 2007 Sept; 5 (Issue 3): 91–97.
- Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Part A. *Am J Med Genet*. 2014; 164A: 1470–1481.
- Chu M.L., Williams C.J., Pepe G., Hirsch J.L., Prockop D.J., Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature*. 1983 Jul 7–13; 304 (5921): 78–80.
- Wallis G.A., Sykes B., Byers P.H., Mathew C.G., Viljoen D., Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. *J Med Genet*. 1993 Jun; 30 (6): 492–496.
- Cheung M.S., Azouz E.M., Glorieux F.H., Rauch F. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. *Skeletal Radiology*. 2008 May; 37 (Issue 5): 465–467.
- Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.
- Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1377–85.
- Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002 Jan; 10.1359/jbmr.2002.17.1.30.
- Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., Roughley P.J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfect type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002 Jul; 31 (1): 12–8.
- Barnes A.M., Chang W., Morello R., Cabral W.A., Weis M., Eyre D.R., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N., Uveges T.E., Ashok A., Flor A.W., Mulvihill J.J., Wilson P.L., Sundaram U.T., Lee B., Marini J.C. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355 (26): 2757–64.

- Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M., Scott M.A., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N.V., Rosenbaum K.N., Tiffit C.J., Bulas D.I., Kozma C., Smith P.A., Eyre D.R., Marini J.C. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet*. 2007 Mar; 39 (3): 359–65. Epub 2007 Feb 4.
- Van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H., Nikkels P.G.J., Pierasma S.R., Fratantoni S.A., Jimenez C.R., Huizer M., Morsman A.C., Cobben J.M., van Rooij M.H.H., Elting M.W., Verbeke J.I.M.L., Wijnen L.C.D., Shaw N.J., Hogler W., McKeown C., Sistermans E.A., Dalton A., Meijers-Heijboer H., Pals G. PPIB Mutations Cause Severe Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2009; 85: 521–527.
- Cho T.J., Lee K.E., Lee S.K., Song S.J., Kim K.J., Jeon D., Lee G., Kim H.N., Lee H.R., Eom H.H., Lee Z.H., Kim O.H., Park W.Y., Park S.S., Ikegawa S., Yoo W.J., Choi I.H., Kim J.W. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–8. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005. Epub 2012 Aug 2.
- Semler O., Garbes L., Keupp K., Swan D., Zimmermann K., Becker J., Iden S., Wirth B., Eysel P., Koerber F., Schoenau E., Bohlander S.K., Wollnik B., Netzer C. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 349–57. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011. Epub 2012 Aug 2.
- Kasaai B., Gaumond M.-H., Moffatt P. PMC3650367 Regulation of the Bone-restricted IFITM-like (Bril) Gene Transcription by Sp and Gli Family Members and CpG Methylation. *J Biol Chem*. 2013 May 10; 288 (19): 13278–13294.
- Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab*. 2011 May; 29 (3): 279–90. Doi: 10.1007/s00774-010-0221-0. Epub 2010 Sep 14.
- van Dijk F.S., Cobben J.M., Kariminejad A.A., Maugeri P.G.J., Nikkels R.R., van Pals R.G. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011; 2: 1–20.
- Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow G., Lachman R., LeMerrer M., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Rimoin D.L., Robertson S., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Unger S., Zabel B., Superti-Furga A. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision. *Am J Med Genet*. 2011 May; 155 (5): 943–968. Published online 2011 Mar 15. Doi: 10.1002/ajmg.a.33909.

22. van Dijk F. S., Zillikens M. C., Micha D., Riessland M., Marcelis C. L., de Die-Smulders C. E., Milbradt J., Franken A. A., Harsevoort A. J., Lichtenbelt K. D., Pruijs H. E., Rubio-Gozalbo M. E., Zwertbroek R., Moutaouakil Y., Egthuijsen J., Hammerschmidt M., Bijman R., Semeins C. M., Bakker A. D., Everts V., Klein-Nulend J., Campos-Obando N., Hofman A., Meerman G. J., Verkerk A. J., Uitterlinden A. G., Maugeri A., Sistermans E. A., Waisfisz Q., Meijers-Heijboer H., Wirth B., Simon M. E., Pals G. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17; 369 (16): 1529–36. Doi: 10.1056/NEJMoa1308223. Epub 2013 Oct 2.
23. Venturi G., Tedeschi E., Mottes M., Valli M., Camilot M., Viglio S., Antoniazzi F., Tato L. *Clin Genet*. 2006 Aug; 70 (2): 131–9.
24. Kuurila K., Kaitila I., Johansson R., Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Oct; 111 (10): 939–46.
25. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Am J Med Genet*. 1984 Feb; 17 (2):407–23.
26. Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*. 2015 Aug; 46 (8): 1440–6. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.
27. Mercedes Rios-Rodenas, Joaquin de Nova, Maria-Pilar Gutierrez-Diez, Gonzalo Feijoo, Maria-Rosa Mourelle, Mario Garcilazo, and Ricardo Ortega-Aranegui. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. *J Clin Exp Dent*. 2015 Feb; 7 (1): e153–e158. doi: 10.4317/jced.52126
28. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF, Fassier F, Bishop NJ. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.
29. Tae-Joon Cho, Kyung-Eun Lee, Sook-Kyung Lee, Su Jeong Song, Kyung Jin Kim, Daehyun Jeon, Gene Lee, Ha-Neui Kim, Hye Ran Lee, Hye-Hyun Eom, Zang Hee Lee, Ok-Hwa Kim, Woong-Yang Park, Sung Sup Park, Shiro Ikegawa, Won Joon Yoo, In Ho Choi, and Jung-Wook Kim. A Single Recurrent Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Causes Osteogenesis Imperfecta Type V. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005
30. Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B., Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a children suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol*. 1987; 16 (5): 360–363. [PubMed].
31. Monti E., Mottes M., Fraschini P., Brunelli P.C., Forlino A., Venturi G., Doro F., Perlini S., Cavarzere P., Antoniazzi F. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 367–381. Published online 2010 Sept. 7. PMID: PMC2940745.
32. Drake M.T., MD, PhD, Clarke B.L., MD, Khosla S., MD. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep; 83 (9): 1032–1045. Doi: 10.4065/83.9.1032.
33. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998; 19: 80–100. [PubMed].
34. Russell R.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2006; 1068: 367–401. [PubMed].
35. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrohen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins including RAS. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 581–9.
36. Bergstrom J.D. et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373: 231–41.
37. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998; 339: 947–952. [PubMed].
38. Andiran N., Alikasifoglu A., Gonc N., Ozon A., Kandemir N., Yordam N. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Jan; 21 (1): 63–72.
39. Gatti D., Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., Adami S. Clinical development of neridronate: potential for new applications. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 139–147. Doi: 10.2147/TCRM.S35788.
40. Semler O., Beccard R., Palmisano D., Demant A., Fricke O., Schoenau E., Koerber F. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76 (5): 321–7. Doi: 10.1159/000331128. Epub 2011 Sep 27.
41. Gatti D., Antoniazzi F., Prizzi R., Braga V., Rossini M., Tato L., Viapiana O., Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 May; 20 (Issue 5): 758–763.
42. Antoniazzi F., Zamboni G., Lauriola S., Donadi L., Adami S., Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006 Aug; 149 (2): 174–179.
43. Barros E.R., Saraiva G.L., de Oliveira T.P., Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25 (5–6): 485–91.
44. Vuorimies I., Toiviainen-Salo S., Hero M., Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfect. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75 (5): 346–53. Doi: 10.1159/000323368. Epub 2011 Feb 2.
45. Bishop N., Adami S., Faisal S., Arundel P., Burren C.P., Devogelaer J.-P., Hangartner T., Hosszu E., Lane J.M., Lorenc R., Makitie O., Munns C.F., Paredes A. et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct; 382 (Issue 9902): 1424–1432. Doi:10.1016/S0140-6736(13)61091-0.
46. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;7: CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub3
47. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза. *Современная ревматология*. 2012; 3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/denosumab-pervyy-genno-inzhenernyy-preparat-dlya-lecheniya-osteoporoza> (дата обращения: 07.09.2014).
48. Semler O., Netzer C., Hoyer-Kuhn H., Becker J., Eysel P., Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfect type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012 Sep; 12 (3): 183–8.
49. Eisman J.A., Bone H.G., Hosking D.J., McClung M.R., Reid I.R., Rizzoli R. et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (2): 242.
50. Bone H.G., McClung M.R., Roux C., Recker R.R., Eisman J.A., Verbruggen N. et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010; 25 (5): 937–47.
51. Antoniazzi F., Bertoldo F., Mottes M., Valli M., Sirpresi S., Zamboni G., Valentini R., Tato L. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfect with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr*. 1996 Sep; 129 (3): 432–9.
52. Antoniazzi F., Monti E., Venturi G., Franceschi R., Doro F., Gatti D., Zamboni G., Tato L. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol*. 2010 Sep; 163 (3): 479–87. Doi: 10.1530/EJE-10-0208. Epub 2010 Jun 30.
53. Orwoll E.S., Sandesh C.S. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta Published February 3, 2014 Citation Information. *J Clin Invest*. 2014; 124 (2): 491–498. Doi: 10.1172/JCI71101.
54. Vahle J., Sato M., Long G., Young J., Francis P., Engelhardt J. et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002; 30: 312–321. [PubMed].
55. Balemans W., Ebeling M., Patel N., van Hul E., Olson P., Dioszegi M., Lacza C., Wuyts W., van den Ende J., Willems P., Bueno M., Ramos F.J., Tacconi P., Dikkers F.G., Stratakis C., Lindpaintner K., Vickery B., Foerzler D., van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001; 10 (5): 537–543. Doi: 10.1093/hmg/10.5.537.
56. Costa A.G., Bilezikian J.P., Lewiecki E.M. Update on romosozumab: a humanized monoclonal antibody to sclerostin. 2014 May; 14 (5): 697–707. Doi:10.1517/14712598.2014.895808.
57. Clarke B.L. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. 2014 Jul; 78 (3): 199–204. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.016. Epub 2014 May 2.