

DOI: 10.15690/pf.v15i3.1902

О.Н. Игнатович<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1</sup>, Г.Т. Яхяева<sup>1</sup>,  
Н.В. Журкова<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, А.А. Пушкин<sup>1</sup>, И.А. Кротов<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

## Несовершенный остеогенез: особенности диагностики

### Контактная информация:

Игнатович Ольга Николаевна, врач-аспирант отделения нефроурологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии  
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 18.04.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Несовершенный остеогенез — редкое генетически опосредованное заболевание соединительной ткани, характеризующееся частыми переломами, возникающими как у детей, так и у взрослых вследствие повышенной хрупкости костей. В настоящее время известно, что генетической основой заболевания являются мутации в 20 генах, из них COL1A1 и COL1A2 ответственны за 90% случаев развития патологии. Однако, диагностика несовершенного остеогенеза основана главным образом на клинических и рентгенологических данных. Вспомогательное значение могут иметь некоторые лабораторные показатели крови и мочи, низкая специфичность которых ограничивает их широкое использование. Нерешенной проблемой остается и своевременная дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза. В настоящее время стандарт ведения больных с несовершенным остеогенезом подразумевает мультидисциплинарный подход с привлечением таких специалистов, как педиатр, эндокринолог, хирург-ортопед, специалисты по реабилитации, стоматолог, генетик, социальный работник/психолог, что позволяет выполнить необходимое обследование пациента, выставить точный диагноз и вовремя начать адекватную терапию.

**Ключевые слова:** дети, несовершенный остеогенез, переломы, остеопороз, остеопетроз, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, маркеры, костное ремоделирование.

(Для цитирования: Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушкин А.А., Кротов И.А. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 224–232. doi: 10.15690/pf.v15i3.1902)

### НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

#### Краткая характеристика

Несовершенный остеогенез является генетически детерминированным заболеванием, которое в большинстве случаев характеризуется нарушением выработки коллагена I типа (качественным или количе-

ственным) [1]. У детей с несовершенным остеогенезом наблюдаются структурные изменения скелетной ткани, которые прогрессируют до постоянно рецидивирующих переломов даже после незначительной травмы и/или выраженных деформаций длинных трубчатых костей и осевого скелета, приводящих, как следствие, к низко-

Olga N. Ignatovich<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Tea V. Margieva<sup>1, 3</sup>, Guzal T. Yakhyaeva<sup>1</sup>,  
Natalia V. Zhurkova<sup>1</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Ivan A. Krotov<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov first Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disease of connective tissue, the main manifestation are fractures that are developing due to increased bone fragility in both children and adults. Currently, it is known that the genetic basis of the disease in 90% of cases are violations in the genes COL1A1 and COL1A2. Diagnosis of this disease is mostly based on clinical and radiological data; some laboratory parameters of blood and urine can provide additional information but, due to the low specificity, these tests are not widely used in clinical practice when diagnosing the bone pathology. Separate extensive problem is the realization of timely differential diagnosis followed by the establishment of correct diagnosis and development of the right tactics. Currently, the standard of management of patients with OI is a multidisciplinary approach that allows to perform the necessary examination of a child, to make an accurate diagnosis, and start the therapy in time. A practitioner should have sufficient knowledge about the disease and be able to apply it practically to realize the treatment tactics.

**Key words:** bone fractures, osteoporosis, osteopetrosis, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, markers of bone turnover.

(For citation: Ignatovich Olga N., Namazova-Baranova Leyla S., Margieva Tea V., Yakhyaeva Guzal T., Zhurkova Natalia V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Krotov Ivan A. Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature. *Pediatricskaya farmakologiya* — Pediatric pharmacology. 2018; 15 (3): 224–232. doi: 10.15690/pf.v15i3.1902)

рослости [2]. Типичными внескелетными проявлениями болезни являются невысокий рост, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, прогрессирующее снижение слуха, поражение соединительной ткани связочного аппарата [3].

К настоящему времени описаны мутации в 20 генах, которые приводят к развитию симптомов несовершенного остеогенеза. В 90% случаев заболевание вызвано наличием мутаций в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих  $\alpha 1(I)$  и  $\alpha 2(I)$  цепи проколлагена, которые образуют коллаген I типа [4]. При этом наиболее распространенный тип мутаций связан с заменой глицина на другую аминокислоту в одной из  $\alpha$ -цепей, входящей в состав тройной спирали коллагена ( $\alpha 1$ - или  $\alpha 2$ -цепи). Помимо *COL1A1* и *COL1A2*, мутации в других 18 генах были охарактеризованы как связанные с развитием несовершенного остеогенеза, но встречались достаточно редко [5]. Вместе с тем важно подчеркнуть, что диагноз несовершенного остеогенеза может быть установлен клинически с помощью рентгенологического исследования. Проведение генетического анализа требуется лишь в некоторых случаях [1, 6], например при подозрении на жестокое обращение с детьми, а также для пренатальной диагностики несовершенного остеогенеза и планирования беременности.

Международным фондом остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) [7] и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) [8] с целью прогнозирования риска возможных переломов и оценки изменения костных показателей в ответ на проводимую терапию остеопороза рекомендуется определять маркеры костеобразования и костной резорбции. В нескольких исследованиях было отмечено, что наличие повышенных значений показателей костной резорбции у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани коррелирует с риском возникновения переломов [9–12].

### Эпидемиология

Заболеваемость несовершенным остеогенезом составляет примерно 1 случай на 10–20 тыс. живорожденных [13, 14]. Однако, при легком течении болезнь часто остается недиагностированной в силу слабой выраженности клинических проявлений. Таким образом, фактическая распространенность заболевания может быть выше [13]. Несовершенный остеогенез одинаково часто регистрируется у мальчиков и девочек, а также у представителей различных рас [13, 15].

Возраст пациента при манифестации симптомов несовершенного остеогенеза (в частности, переломов) широко варьирует. Пациенты с легкими формами болез-

ни могут не иметь переломов в детском возрасте, либо переломы могут наблюдаться в младенчестве и купироваться или значительно сократиться по достижении пубертатного периода с последующим возобновлением в более старшем возрасте [15]. У пациентов с тяжелыми формами заболевания переломы отмечаются уже во внутриутробном периоде [16, 17].

### Классификация

Изначально несовершенный остеогенез был разделен на основании клинических и рентгенологических признаков на 4 типа [18]:

- тип I — самая мягкая форма, которая, как правило, характеризуется наличием голубых склер;
- тип II (перинатально-летальный) — наиболее тяжелая форма с характерными укорочениями и выраженными деформациями костей конечностей; к летальному исходу, как правило, приводят респираторные нарушения;
- тип III (прогрессивно деформирующий) — тяжелая форма с грубыми деформациями костей и выраженным сколиозом;
- тип IV — промежуточный фенотип, отличительными чертами которого являются голубые склеры, клиническая гетерогенность.

Типы V, VI и VII были добавлены к списку фенотипов несовершенного остеогенеза позже [1], когда под наблюдение попали пациенты с некоторыми специфическими клиническими проявлениями болезни, но без соответствующих мутаций в генах, кодирующих коллаген I типа [19, 20].

Черепно-лицевые и стоматологические нарушения более выражены при III и IV типах несовершенного остеогенеза, в то время как при I типе почти нет аномалий развития черепа и зубов [1]. Черепно-лицевые аномалии при III и IV типах включают конкретные изменения формы лицевого и мозгового черепа, такие как треугольное лицо, выступающие бitemпоральные кости черепа, выдающаяся лобная кость [21]. Зубные аномалии и аномалии формирования зубного аппарата включают в себя несовершенный дентиногенез, латеральный открытый прикус, неправильный прикус, непрорезывание, задержку и/или ускоренное прорезывание зубов [22].

Международным комитетом номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International Committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) выделено 5 групп заболевания с использованием арабской цифровой системы, которая указывает на объединяющие фенотипические характеристики, а индивидуальные (характерные для определенного типа) изменения по-прежнему сохранили свое оригинальное римское обозначение (табл. 1) [23].

**Таблица 1.** Международная номенклатура конституциональных нарушений скелета (Международный конгресс генетики человека, ICHG; 2009) [19]

**Table 1.** International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (International Congress of Human Genetics, ICHG; 2009)

Новая классификация несовершенного остеогенеза (клинический тип)	Фенотип
1 (I)	Легкий, недеформирующий
2 (II)	Тяжелый, перинатально-летальная форма
3 (III, VI, VIII, IX, X, синдром Брука тип 1)	Умеренно тяжелый, прогрессивно деформирующий
4 (IV, VII, XI, XII, XIII)	Среднетяжелый
5 (V, синдром остеопороза-псевдоглиомы, идиопатический ювенильный остеопороз, синдром Брука тип 1 и 2)	Среднетяжелый, кальцификация межкостной мембраны предплечья

Клинически выделяют 13 типов несовершенного остеогенеза: I–V типы имеют преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, VI–XIII — аутосомно-рецессивный [23]. При аутосомно-доминантном типе наследования дефект находится в генах *COL1A1* и/или *COL1A2* [24]. Несовершенный остеогенез I типа характеризуется наличием дефекта в гене *COL1A1*, что приводит к снижению количества вырабатываемого коллагена I типа [25]; к его качественным изменениям при II–IV типах приводят мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2* [26]. Мутация в гене *IFITM5* при несовершенном остеогенезе V типа приводит к нарушениям регуляции минерализации костей [20, 27, 28].

Из рецессивных форм несовершенного остеогенеза тип VI возникает вследствие мутации в гене *SERPINF1*, приводящей к дефекту минерализации костной ткани [29]; типы VII (ген *CRTAP*), VIII (ген *LEPRE1*) и IX (ген *PP1B*) являются результатом дефекта процесса 3-гидроксилирования коллагена [30]. Причиной несовершенного остеогенеза X и XI типов является мутация в генах *SERPINH1* и *FKBP10* [31]. Мутация в гене *SP7* отвечает за проявления несовершенного остеогенеза XIII типа, отличающегося нарушением дифференцировки остеобластов [32].

Таким образом, генетические дефекты при несовершенном остеогенезе трансформируются в дефекты синтеза коллагена, структуры его цепей, обработки и посттрансляционной модификации коллагена, его правильного сворачивания в тройную спираль и сшивания. Также имеют место дефекты минерализации костной ткани и дифференцировки остеобластов.

### Этиопатогенез

Молекула коллагена I типа состоит из трех полипептидных цепей (двух  $\alpha 1$  и одной  $\alpha 2$ ), которые образуют тройную спиральную структуру [33]. Для правильного формирования тройной спирали цепи коллагена должны иметь в своем составе остаток глицина в каждой третьей позиции (X-Y-Gly). Наиболее типичной причиной развития несовершенного остеогенеза, приводящей к аномалии в последовательности цепи коллагена, является точечная мутация, которая влияет на остаток глицина в генах *COL1A1* или *COL1A2* [34, 35]. При наличии такой мутации клетки вырабатывают смесь нормального и аномального коллагена [34], в результате чего фенотип болезни может варьировать от легкого до летального в зависимости от того, какая из двух цепей ( $\alpha 1$  или  $\alpha 2$ ) затронута, от расположения участка, в котором возникает замещение в тройной спирали, и от того, на какую аминокислоту происходит замена глицина. Волокна коллагена обеспечивают эластичность костей и ориентированы в определенном направлении с находящимися между ними кристаллами гидроксиапатита, которые обеспечивают механическую ригидность и прочность [34].

Степень гистологических изменений в кости коррелирует с клинической тяжестью несовершенного остеогенеза. При легких типах болезни (качественный дефект коллагена) количество остеокластов и остеоцитов в норме, костные трабекулы тонкие и неорганизованные; при электронной микроскопии остеобласты имеют деформированный эндоплазматический ретикулум (возможно, из-за накопления неполноценных молекул проколлагена), а коллагеновые волокна уменьшены в диаметре [36, 37]. При тяжелых типах (количественный дефект коллагена) световая микроскопия костной ткани демонстрирует наличие гиперостеоцитоза и уве-

личенные васкулярные каналы кости, а также истончение кортикального слоя кости и дезорганизацию пластин роста [37]. Электронная микроскопия выявляет плохо сохранившиеся остеобласты и коллагеновые пучки различного диаметра: описанные изменения особенно выражены при более тяжелых и летальных формах несовершенного остеогенеза [38].

У пациентов, имеющих меньшее количество и/или худшее качество коллагена I типа, в отличие от здоровых людей, отмечаются костные деформации и повышенная ломкость костей скелета, а также другие внескелетные проявления (голубые склеры, несовершенный дентиногенез, отосклероз и т.д.) [39]. Эпифиз и ростковая зона костей имеют тенденцию к расширению и неоднородности с дезорганизацией пролиферативных и гипертрофических зон, а также потерей типичного столбчатого строения [40]. Также заметно истончение зоны кальцинированного хряща наряду с дефицитом первичного губчатого вещества в метафизах и задержкой вторичной оссификации в эпифизе [38, 40].

### Клинические особенности

Для облегчения диагностики в отдельный список были выведены наиболее характерные особенности несовершенного остеогенеза:

- 1) наследственный анамнез по несовершенному остеогенезу или рецидивирующим переломам;
- 2) переломы костей при минимальной травме или без нее в отсутствие других факторов, таких как жестокое обращение с детьми или другая известная патология костной ткани;
- 3) невысокий рост или ниже, чем предполагалось, в сравнении с ростом других членов семьи, не затронутых данной патологией;
- 4) голубые склеры;
- 5) несовершенный дентиногенез;
- 6) прогрессирующая потеря слуха (чаще в постпубертатном периоде);
- 7) слабость связок и другие проявления дисплазии соединительной ткани;
- 8) множественные переломы в течение длительного периода времени и различной стадии заживления: наиболее часто переломам подвергаются длинные трубчатые кости (конечности), но также могут быть вовлечены ребра и череп; метафизарные переломы костей, характерные также для жестокого обращения с детьми, наблюдаются у небольшого числа детей с несовершенным остеогенезом;
- 9) «рыбьи» позвонки как следствие компрессионных переломов позвоночника наблюдаются преимущественно у пациентов более взрослого возраста;
- 10) вормиевы (дополнительные) кости, определяющиеся в области швов черепа, размером до 4–6 мм в диаметре или более с тенденцией к расположению в виде мозаики, присутствуют у 60% детей с несовершенным остеогенезом;
- 11) ацетабулярные протрузии, при которых впадина тазобедренного сустава является слишком глубокой, и вертлужная впадина выпячивается в полость таза, вызывая внутрибрюшное выпячивание вертлужной впадины и нарушение походки;
- 12) низкая плотность костной ткани, обнаруживаемая при рентгенографическом исследовании, в особенности денситометрии. Отмечена корреляция между минеральной плотностью костной ткани и риском развития переломов [41, 42].

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

### Пренатальная диагностика

Несовершенный остеогенез II и III типов может быть диагностирован пренатально, поскольку дети с этой патологией обычно уже имеют внутриутробные переломы, которые можно визуализировать ультразвуковым методом [43]. Увеличение прозрачности шейного пространства и толщины воротниковой складки может быть первым (неспецифическим) эхографическим признаком несовершенного остеогенеза II типа [43]; сонографические признаки обнаруживаются уже на 14-й нед гестации [26] в виде пониженной эхогенности костей плода с последующим выявлением множественных переломов на различных стадиях заживления и деформаций длинных трубчатых костей, ребер и черепа [44]. Эхографические признаки, такие как деформации длинных трубчатых костей с/без их укорочения, признаков переломов, остеопении, обычно определяются с 18-й нед гестации при III типе и изредка после 20-й нед при IV типе несовершенного остеогенеза [26].

Ультразвуковая пренатальная диагностика может быть подтверждена лабораторными исследованиями, а также путем биопсии ворсинок хориона с культивированием клеток, демонстрирующим наличие продукции аномального коллагена I типа в виде посттрансляционной супермодификации проколлагена на электрофорезе, или ворсинок хориона/амниоцентеза с целью получения фетальной ДНК для молекулярного анализа генов, участвующих в развитии несовершенного остеогенеза [26].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской организации контроля молекулярного тестирования (European Molecular Genetics Quality Network, EMQN), первым шагом к ранней диагностике несовершенного остеогенеза является молекулярный анализ генов COL1A1/2, а после вторичной оценки и подтверждения диагноза — анализ ДНК других причинных генов [45].

Пренатальная или предимплантационная генетическая диагностика с возможностью прерывания беременности или исключения имплантации эмбриона, несущего патогенную мутацию, возможна в случае выявления уже известных патологических вариантов мутаций генов [45].

### Постнатальная диагностика

Диагностика несовершенного остеогенеза основана на данных, полученных при сборе анамнестических сведений, результатах обзорной рентгенографии (выявление остеопении, остеопороза и/или переломов,

определение их давности, стадии репарации; выявление деформаций длинных трубчатых костей, наличие добавочных костей черепа), остеоденситометрии (оценка минеральной плотности костной ткани); данных лабораторной диагностики (определение сывороточной концентрации витамина D, кальция, фосфора, паратгормона и щелочной фосфатазы) и специфических биохимических показателей обмена костной ткани [24]. Изначально важно исключить метаболические причины остеопороза и переломов. Общей для всех типов несовершенного остеогенеза клинической особенностью является хрупкость костей, однако нередко развиваются и другие костные и внескостные патологические изменения.

### Лабораторные маркеры

В последние годы маркеры костного метаболизма все чаще используются при изучении состояния костной ткани. Исследование маркеров костной резорбции и костеобразования целесообразно применять параллельно с исследованием баланса кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и витамина D в крови. Кроме того, они должны быть доступными для рутинного определения, чтобы отличать патологические состояния от высоких темпов костного обмена у здоровых детей или ответа на проводимую антирезорбтивную терапию, например при остеопорозе. Важно, чтобы клиницисты умели интерпретировать результаты исследования маркеров костного обмена и понимали их диагностическую значимость. Международным фондом остеопороза было рекомендовано использование эталонных маркеров костного обмена во всех клинических исследованиях (табл. 2), в частности маркеров резорбции костной ткани (С-терминальный телопептид коллагена I типа; СТП) и костеобразования (N-пропептид проколлагена I типа; P1NP) [46].

Костная ткань человека находится в процессе постоянного обновления в течение всей жизни, что происходит циклично — каждые 3–6 мес [47]. Поскольку процессы резорбции и образования костной ткани тесно связаны между собой, маркер любой из этих групп может быть принят за показатель скорости обновления костной ткани, на 2/3 состоящей из минеральной компоненты и на 1/3 из остеоида, большая часть которого представлена коллагеном I типа [48]. Поперечно связанные телопептиды (диоксипиридинолин, пиридинолин) отвечают за стабилизацию тройной спирали коллагена в зрелой кости [49]. Во время процесса костной резорбции части коллагена I типа выводятся в периферическую кровь, а затем — с мочой [50]. Телопептиды коллагена I типа

**Таблица 2.** Маркеры костеобразования и костной резорбции, рекомендованные Международным фондом остеопороза

**Table 2.** Bone formation and bone resorption markers recommended by the International Osteoporosis Foundation

Показатели	Сокращения	Образец
<i>Маркеры костной резорбции</i>		
С-терминальный телопептид коллагена I типа	CTX, CrossLaps	Сыворотка, плазма
N-терминальный телопептид коллагена I типа	NTX	Моча, сыворотка
Поперечно связанные телопептиды (диоксипиридинолин, пиридинолин)	DPD, PYD	Моча
Тартратрезистентная кислая фосфатаза	TRACP	Сыворотка
<i>Маркеры костеобразования</i>		
Щелочная фосфатаза (общая)	ALP	Сыворотка, плазма
Щелочная фосфатаза (костная фракция)	B-ALP	Сыворотка, плазма
N-пропептид проколлагена I типа	P1NP	Сыворотка, плазма
Остеокальцин	-	Сыворотка

являются составляющими определенного участка молекулы коллагена I типа, а именно аминотерминального (NTP, N-терминальный телопептид) и карбокситерминального телопептида (С-терминальный телопептид), которые удаляются из молекулы проколлагена специфическими протеазами во время преобразования проколлагена в коллаген [51, 52]. Сывороточный С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТР или CrossLabs) является одним из маркеров костной резорбции, попадающим в кровоток в результате опосредованной остеокластами деградации коллагена I типа. Данный маркер считается наиболее чувствительным для оценки состояния костной резорбции [53].

Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) считается гистохимическим маркером остеокластов [54]. TRACP синтезируется остеокластами, макрофагами, дендритными клетками и рядом других типов клеток и играет важную роль во многих биологических процессах, в том числе в скелетном развитии, синтезе и деградации коллагена, минерализации кости [55]. TRACP способствует деградации скелетных фосфопротеинов, в частности остеопонтина [54]. Активность TRACP в сыворотке крови повышается при нарастании резорбции костной ткани, включая остеопороз при несовершенном остеогенезе, гиперпаратиреозе, болезни Гоше и некоторых видах рака [56].

Активность костной щелочной фосфатазы коррелирует с активностью остеобластов при таких состояниях, как болезнь Педжета, гиперпаратиреоз, остеомалиция, рахит, переломы костей [57]. Костная щелочная фосфатаза не является надежным маркером костного обмена, т.к. может быть повышена при заболеваниях печени или низком уровне 1,25-дигидроксивитамина D [57].

Остеокальцин — неспецифичный маркер образования костной ткани — синтезируется остеобластами, ответственными за формирование кости [57]. Концентрация остеокальцина в крови увеличивается при болезни Педжета, гипертиреозе с высоким костным обменом, почечной остеодистрофии, переломах и акромегалии и уменьшается при гиперпаратиреозе [58]. В то же время повышение уровня остеокальцина может отмечаться при почечной недостаточности (т.к. элиминируется почками), а также у пациентов, в терапии которых используются препараты витамина D [59].

Еще одним показателем, используемым для оценки костного образования или синтеза остеобластного коллагена, является пропептид коллагена I типа. Коллаген I типа в большом количестве находится в остеобластах, который секретируется в экстрацеллюлярное пространство, где освобождается от аминотерминального и карбокситерминального концов с образованием N-терминального (P1NP) и С-терминального (P1CP) пропептидов коллагена I типа. С практической точки зрения, при лабораторной диагностике определение P1NP обладает преимуществом в связи с большей термостойкостью и при транспортировке длительное время может сохранять свою клинически значимую активность [60, 61]. Определение концентрации P1NP также более показательно для оценки костеобразования у пациентов, получающих терапию витамином D, или у пациентов с аномальным уровнем гормонов [61].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз несовершенного остеогенеза может быть затруднен вследствие сходных симптомов (задержка физического развития, рахитоподобные изменения и деформации костей, повтор-

ные переломы) многих болезней как с первичным, так и вторичным поражением костной ткани. Ряд заболеваний может быть ошибочно принят за несовершенный остеогенез антенатально или сразу после рождения при обнаружении переломов, укорочения и деформации конечностей.

Своевременная диагностика крайне важна, т.к. патологические состояния, схожие в клинической картине с несовершенным остеогенезом, в большинстве своем имеют принципиально разное лечение.

*Ахондрогенез I типа (ген SLC26A2)* — наиболее тяжелая форма врожденной хондродисплазии (порок развития костной и хрящевой тканей). Характеризуется уменьшенными размерами тела, короткими конечностями, брахидактилией (короткие толстые пальцы), узкой грудной клеткой и другими скелетными аномалиями, увеличенным животом. Часто присутствуют пупочная или паховая грыжи. Дети с ахондрогенезом, как правило, рождаются преждевременно, нередко мертвыми (пренатально), либо умирают вскоре после рождения в результате развития дыхательной недостаточности [62]. Механизм пренатальной смерти неизвестен.

*Неонатальный гиперпаратиреоз* — заболевание, протекающее с гиперкальциемией, нормальным или повышенным содержанием щелочной фосфатазы с высоким паратгормоном в крови и остеопенией с периостальной элевацией. Потенциально летален, но может быть эффективно пролечен путем внутривенного введения бисфосфонатов с последующей паратиреоидэктомией [63].

*Инфантильная гипофосфатазия* — аутосомно-рецессивное заболевание, которое манифестирует в младенческом возрасте с дефектом костеобразования, характеризующихся выраженным остеопорозом, микромелией, деформацией конечностей и переломами костей [64]. Гипофосфатазия вызвана мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканевую неспецифическую щелочную фосфатазу, катализирующую отщепление фосфатной группы от неорганического пирофосфата и его связывание с кальцием с образованием гидроксиапатита. Низкая активность или отсутствие фермента обуславливают нарушение минерализации кости. Накапливающийся при этом неорганический пирофосфат связывается с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, который может откладываться в почечной ткани с формированием нефрокальциноза или суставах, вызывая артрит или псевдоподагру [64]. Своевременная диагностика инфантильной гипофосфатазии принципиально важна, т.к. лечение бисфосфонатами противопоказано и лишь ухудшит состояние и прогноз [65]. При гипофосфатазии проводится ферментозаместительная терапия с помощью рекомбинантного фермента — фосфатазы альфа [66].

*Последствия жестокого обращения с детьми или несчастной травмы.* Случаи жестокого обращения с детьми сопоставимы с распространенностью несовершенного остеогенеза [15]. Иногда оба состояния могут встречаться у одного и того же ребенка. Отличить болезнь от физического ущерба позволяет изучение анамнеза болезни пациента, наследственного анамнеза, особенностей клинического течения, а также рентгенологическая картина и физикальное обследование ребенка. Клинические признаки включают множественные или рецидивирующие переломы, которые не соответствуют истории полученной травмы, а также выявляются переломы различного времени возникновения и на разных стадиях заживления. Продолжающиеся

переломы у ребенка, удаленного из среды с предполагаемым жестоким обращением, с большей вероятностью свидетельствуют в пользу несовершенного остеогенеза [67]. Метафизарные переломы ребер более характерны для детей, подвергавшихся физическому насилию [68], но могут возникать и при несовершенном остеогенезе. Наличие или отсутствие голубых склер — ненадежный диагностический признак несовершенного остеогенеза, так как неестественный цвет белков глаз часто встречается у здоровых младенцев в возрасте до ~15 мес, а склеры нормального цвета (не голубые) могут иметь дети с несовершенным остеогенезом IV типа и рецессивными формами заболевания [69]. Семьи, вызывающие подозрение относительно возможного жестокого обращения с детьми, часто не имеютотягощенного семейного анамнеза, так же как и некоторые больные с несовершенным остеогенезом в ряде случаев не имеют каких-либо родственников с симптомами данного заболевания вследствие мутаций *de novo* у пробанда или наличия легкого фенотипа у родственников. Лабораторное обследование (исследование белков или молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патологических мутаций) часто не оправданно, т.к. основными диагностическими критериями несовершенного остеогенеза, также как и последствий жестокого обращения с детьми, являются клинические данные и данные рентгенографии, а время, затраченное на лабораторное обследование, в некоторых случаях может значительно отсрочить выявление случаев жестокого обращения с детьми [70].

**Синдром Брука (гены *FKBP10*, *PLOD2*)** — аутосомно-рецессивное состояние, характеризующее хрупкостью костей, врожденными контрактурами суставов, косоплостью, нормальными или голубыми склерами и наличием вормиевых (вставочных) костей [71]. Синдром формируется в результате дефектов фермента лизил-гидроксилазы (*PLOD2*), который гидроксилирует аминоконцевой остаток лизил, участвующий в образовании сшивки коллагеновых цепей.

**Синдром Элерса–Данло (ген *PLOD1*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* и некоторые другие)** — редкое наследственное заболевание соединительной ткани, клинически характеризующееся гипотонией и кифосколиозом при рождении, гипермобильностью суставов, сверхэластичностью и хрупкостью кожи, легким появлением синяков [72]. Тяжелая гипотония обычно приводит к грубой задержке двигательного развития, в то время как когнитивное развитие не страдает. Кроме того, имеют место переломы костей при нормальной (крайне редко) или низкой плотности костной ткани, могут отмечаться врожденные переломы черепа при рождении [72].

**Коул–Карпентер синдром (гены *P4HB*, *SEC24D*)** характеризуется деформациями костей, множественными переломами (костный фенотип похож на несовершенный остеогенез IV типа с рецидивирующими диафизарными переломами), глазным экзофтальмом (за счет наличия неглубоких орбит), птозом, краниосиностомозом, выраженными лобными буграми и гидроцефалией [73].

**Синдром остеопороза-псевдоглиомы (ген *LRP5*)** — аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее нарушением зрения при рождении (гиперплазия стекловидного тела, помутнение роговицы, псевдоглиоматозная отслойка сетчатки и вторичная глаукома) с дальнейшим прогрессирующим развитием в юношеском возрасте слепоты, нарушением минерализации костной ткани с возникновением переломов (длинных трубчатых костей, костей позвоночника) и развитием

вторичных деформаций костей [74, 75]. Поражение глаз при данном синдроме называется псевдоглиомой, т.к. при осмотре сетчатки выявляется ее поражение, похожее на ретиальную глиому [75]. К другим клиническим проявлениям могут относиться микрофтальм, аномалии радужки, хрусталика или стекловидного тела, катаракта, низкий рост, микроцефалия, мягкие кости черепа (краниотабес); умственное развитие обычно не страдает, но 25% больных имеют когнитивные нарушения, слабый мышечный тонус, гипермобильность суставов, судороги [76]. Данный синдром обусловлен мутацией в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности [77].

**Хайду–Чейни синдром (ген *NOTCH2*)** — аутосомно-доминантное заболевание костной ткани, для которого характерны низкорослость вследствие задержки роста, кондуктивная тугоухость, дисморфические особенности лица и головы (микрогнатия, гирсутизм, низко расположенные уши, маленький рот), ранняя потеря зубов, остеопения/остеопороз, патологические переломы, вормиевы (вставочные) кости, несостоятельность швов окостенения, базилярная импрессия, патология позвоночника (кифосколиоз, нестабильность шейного отдела позвоночника), гипермобильность суставов, вывихи головки лучевой кости, деформация малоберцовых костей, укорочение дистальных фаланг пальцев, акроостеолиз, мочеполовые аномалии [78].

**Остеодиспластичная геродермия (ген *SCYL1BP1*)** — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, сочетающее костную патологию (карликовость, распространенный остеопороз, компрессионные переломы позвонков, длинных трубчатых костей, редко — случаи кифоза/сколиоза [79], вормиевы кости, гипоплазия верхней челюсти и прогнатизм нижней челюсти) с фасциальной (деформация ушных раковин), а также с несовершенным дентиногенезом, патологическим состоянием кожных покровов в виде дряблости и выраженной сморщенности кожи лица с провисающими щеками (пациенты имеют старческий вид) [80].

**Аутосомно-рецессивный остеопетроз, или «мраморная» болезнь костей (наиболее часто ген *TCIRG1*)**, — клинический синдром, характеризующийся неспособностью остеокластов резорбировать костную ткань и, как следствие, нарушением процесса ремоделирования костной ткани [81]. Дефект в костном обмене приводит к хрупкости скелета с развитием переломов, несмотря на увеличенную массу костной ткани. Имеет место хрупкость костей с развитием переломов; дефектная костная ткань может полностью замещать костный мозг и тем самым приводить к развитию панцитопении и, как следствие, анемии и тромбоцитопении (последнее сопровождается легко возникающими синяками и кровоточивостью тканей). В результате панцитопении может возникнуть экстрамедуллярное кроветворение с развитием гепатоспленомегалии, гиперспленизма и гемолиза [82]. Наблюдаются нарушение прорезывания зубов, замедление роста. В связи с несостоятельностью черепных отверстий и ущемлением черепных нервов отмечаются нейропатии, глухота, проптоз, гидроцефалия. Другие проявления включают апноэ во сне и слепоту вследствие дегенерации сетчатки [82].

**Витамин D-дефицитный рахит** приводит к дефекту костной минерализации и нарушению в созревании хондроцитов на концах пластинок роста, в связи с чем кости становятся мягкими (остеомалация) и подвержены деформации, а также склонны к эпифизарным переломам и расслоению кости, что на рентгенограмме отображается участками просветления. К другим клиническим

проявлениям в детском возрасте относятся гипокальциемические судороги, аномалии зубного ряда и задержка развития [83].

**Идиопатический ювенильный остеопороз**, как правило, проявляется в препубертатном периоде и включает в себя остеопороз и переломы. Подверженность переломам и остеопороз обычно разрешаются спонтанно после полового созревания [84]. Этиология идиопатического юношеского остеопороза неизвестна.

**Несовершенный дентиногенез** может возникать отдельно от несовершенного остеогенеза как изолированное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования в результате мутаций в гене *DSPP* на хромосоме 4 [85]. Заболевание является локализованной мезодермальной дисплазией, проявляющейся как при молочных, так и при постоянных зубах. Цвет зубов варьирует от коричневого до голубоватого, иногда их называют «янтарными» или «серыми» с опалесцирующим оттенком. Неполноценная эмаль подвергается тяжелому и быстрому истиранию [86]. Биохимические характеристики дентина включают в себя дефект коллагена и первичный дефект кальцинирования матрицы [87].

**Синдром Маккьюна–Олбрайта (ген *GNAS1*)** протекает с вторичной гипофосфатемией, возникающей на фоне потери фосфора с мочой (гиперфосфатурия), что приводит к развитию остеомалации [88].

**Синдром Фанкони** — это поражение проксимальных почечных канальцев. Нарушения канальцевой реабсорбции фосфата через натрий-фосфатный котранспортер, реабсорбции витамина D и регулирования кислотно-щелочного баланса являются наиболее важными факторами, которые вызывают дефекты минерализации костной ткани у этих пациентов [89]. Синдром Фанкони может быть генетически обусловленным (как при болезни Лоу и Дента) или приобретенным вследствие воздействия различных лекарственных препаратов и токсинов, включая тяжелые металлы (например, ртуть, свинец) и наркотики, первичным или вторичным (например, при цистинозе) [90]. Клиническая картина варьирует в зависимости от возраста и этиологии заболевания и включает в себя гиперфосфатурию (и гипофосфатемию), аминоацидурию, глюкозурию, электролитные нарушения, нарушение роста и рахитоподобные изменения костей, нефрокальциноз и метаболический ацидоз [91].

**Опухольиндуцированная остеомалация** — паранеопластический синдром с вторичной гипофосфатемией вследствие снижения почечной реабсорбции фосфора

при нормальной или низкой концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови, остеомалацией и миопатией [92]. Некоторые мезенхимальные опухоли кости или соединительной ткани (включая неосифицирующие фибромы, фиброангиому и гигантоклеточные опухоли) выделяют фосфатурическое вещество — паратиреоидсвязанный белок, который приводит к рахиту [92–94]. Возраст начала данного заболевания приходится на позднее детство, подростковый или постпубертатный период. Клинические характеристики аналогичны таковым при наследственной гипофосфатемии. Лечение заключается в хирургическом удалении опухоли (в случае если она локализована).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует целый ряд болезней с различными этиологией и патогенезом, но сходной с несовершенным остеогенезом клинической картиной. Расширение знаний об их наличии, тщательный сбор анамнеза и правильный выбор пути дифференциально-диагностического поиска помогут специалистам, контактирующим с ребенком на разных этапах, уменьшить число неверно выставленных диагнозов. Важно понимать, что дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза и болезней, сопровождающихся костными изменениями, а также выработка правильной тактики ведения требуют междисциплинарного подхода и участия многих специалистов (педиатров, генетиков, ортопедов, эндокринологов, неврологов, нефрологов, реабилитологов и др.).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ORCID

**О.Н. Игнатович**

<https://orcid.org/0000-0002-6265-7281>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Т.В. Маргиева**

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**И.А. Кротов**

<https://orcid.org/0000-0001-8799-1895>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377–1385. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
2. Zambrano Marina B, Félix Têmis M, de Mello Elza D. Difference between methods for estimation of basal metabolic rate and body composition in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(1):21–29. doi: 10.1159/000481918.
3. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143(3):336–341 doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.016.
4. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607–3613 doi: 10.1007/s00198-016-3709-1.
5. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):1657–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X.
6. Marini JC. *Osteogenesis imperfecta*. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company; 2007. pp. 2887–2890.
7. iofbonehealth.org [Internet]. Radiological assessment and bone turnover markers. Radiological assessment of vertebral fracture [cited 2018 Apr 12]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/radiological-assessment-and-bone-turnover-markers>.
8. ifcc.org [Internet]. International Osteoporosis Foundation. IOF-IFCC study summarizes fracture prediction strength of reference bone turnover markers [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://www.ifcc.org/media/252902/BTM-release-Feb-2014-final.pdf>.
9. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1683–1704. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9.
10. Bauer DC. *Biochemical markers of bone turnover: the Study of Osteoporotic Fracture*. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle N,

Wieczorek L, editors. *Bone markers — biochemical and clinical perspectives*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. pp. 219–223.

11. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Obermayer-Pietsch B, et al. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1678–1686. doi: 10.1210/jc.2006-2079.
12. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int*. 2000;11(2):134–140. doi: 10.1007/PL00004174.
13. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(3):91–97.
14. Monti E, Mottes M, Fraschini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367–381. doi: 10.2147/TCRM.S5932.
15. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med*. 2009;11(6):375–385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b.
16. Byers PH, Tsiouras P, Bonadio JF, et al. Perinatal lethal Osteogenesis Imperfecta (OI Type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet*. 1988;42(2):237–248.
17. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.
18. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116.
19. Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res*. 2011;26(12):2798–2803. doi: 10.1002/jbmr.487.
20. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5c-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2012;50(1):21–24. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307.
21. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Ort*. 2006;29(3):232–237. doi: 10.1093/ejo/cj035.
22. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143(3):336–341. doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.016.
23. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1–9. doi: 10.1007/s11914-016-0299-y.
24. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents — new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427–3437. doi: 10.1007/s00198-016-3723-3.
25. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren O, Kindmark A. Therapy of endocrine disease: treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):R79–R90. doi: 10.1530/eje-14-0017.
26. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28(3):209–221. doi: 10.1002/humu.20429.
27. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
28. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. 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;91(2):349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.
29. Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):362–371. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.
30. Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2011;20(8):1595–1609. doi: 10.1093/hmg/ddr037.
31. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2010;86(4):551–559. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.02.022.
32. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):500–507. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.
33. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem J*. 1996;316(Pt 1):1–11. doi: 10.1042/bj3160001.
34. Byers PH. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(6):603–609. doi: 10.1097/00008480-200012000-00016.
35. Rowe DW, Shapiro JR. *Osteogenesis imperfecta*. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998. pp. 651–695.
36. Gioia R, Panaroni C, Besio R, et al. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfecta pharmacological therapy. *Stem Cells*. 2012;30(7):1465–1476. doi: 10.1002/stem.1107.
37. Canty EG. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci*. 2005;118(7):1341–1353. doi: 10.1242/jcs.01731.
38. Andriotis OG, Chang SW, Vanleene M, et al. Structure–mechanics relationships of collagen fibrils in the osteogenesis imperfecta mouse model. *J R Soc Interface*. 2015;12(111):20150701. doi: 10.1098/rsif.2015.0701.
39. Lindahl K, Åström E, Rubin C-J, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1042–1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81.
40. Bailey A. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(7):735–755. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00225-1.
41. Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, Haynes RJ. Functional significance of bone density measurements in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1324–1330. doi: 10.2106/JBJS.E.00333.
42. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract*. 2007;13(5):513–520. doi: 10.4158/EP.13.5.513.
43. Viora E, Sciarra A, Bastonero S, et al. Increased nuchal translucency in the first trimester as a sign of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 2002;109(4):336–337. doi: 10.1002/ajmg.1033.
44. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):59–70. doi: 10.1007/s00441-009-0872-0.
45. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):11–19. doi: 10.1038/ejhg.2011.141.
46. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
47. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97–122.
48. Eastell R, Walsh JS. Bone: microarchitecture of bone predicts fractures in older women. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):255–256. doi: 10.1038/nrendo.2018.27.
49. Robins SP. *Fibrillogenesis and maturation of collagens*. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press; 1999. pp. 31–42. doi: 10.1016/B978-012088562-6/50002-9.
50. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:1683–1704. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9.
51. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188–196. doi: 10.1373/clinchem.2007.094953.
52. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*. 2003;18(5):859–867. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.859.



53. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Osteoprotegerin and C-telopeptide of type I collagen in polish healthy children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2006;51:269–272.
54. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1337–1345. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337.
55. Kaija H. *Tartrate-resistant acid phosphatase: three-dimensional structure and structure-based functional studies. Studies on the enzyme using recombinant protein produced by baculovirus expression vector system in insect cells.* Oulu, Finland: University of Oulu; 2002. pp. 27–30. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.3.424.
56. Capeller B, Caffier H, Sutterlin MW, Dietl J. Evaluation of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5b serum marker of bone metastases in human breast cancer. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):1011–1015.
57. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2–17.
58. Baumgrass R, Williamson MK, Price PA. Identification of peptide fragments generated by digestion of bovine and human osteocalcin with the lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, H, and S. *J Bone Miner Res.* 1997;12:447–455. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.3.447.
59. Pedersen BJ, Schlemmer A, Hassager C, Christiansen C. Changes in the carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen and other markers of bone formation upon five days of bed rest. *Bone.* 1995;17(1):91–95. doi: 10.1016/8756-3282(95)00149-8.
60. Garnero P, Fledelius C, Gineyts E, et al. Decreased beta-isomerization of the C-terminal telopeptide of type I collagen alpha 1 chain in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1407–1415. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.9.1407.
61. Garnero P, Bauer DC, Mareau E, et al. Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(9):1442–1448. doi: 10.1359/jbmr.080413.
62. Freisinger P, Stanescu V, Jacob B, et al. Achondrogenesis type IB (Fraccaro): study of collagen in the tissue and in chondrocytes cultured in agarose. *Am J Med Genet.* 1994;49(4):439–446. doi: 10.1002/ajmg.1320490418.
63. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr.* 2004;163(10):589–594. doi: 10.1007/s00431-004-1491-0.
64. Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone.* 2017;102:15–25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011.
65. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: what is currently available for treatment? *Internist (Berl).* 2016;57(12):1145–1154. doi: 10.1007/s00108-016-0147-2.
66. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):777–787. doi: 10.1359/jbmr.071213.
67. Paterson CR, McAllion SJ. Classical osteogenesis imperfecta and allegations of nonaccidental injury. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;452:260–264. doi: 10.1097/01.blo.0000229344.79963.31.
68. Jerry R, Dwek, the radiographic approach to child abuse. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(3):776–789. doi: 10.1007/s11999-010-1414-5.
69. van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, et al. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010;53(1):1–5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
70. Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1996;128(4):542–547. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70367-0.
71. Mokete L, Robertson A, Viljoen D, Beighton P. Bruck syndrome: congenital joint contractures with bone fragility. *J Orthop Sci.* 2005;10(6):641–646. doi: 10.1007/s00776-005-0958-9.
72. Colombi M, Dordoni C, Cinquina V, et al. A classical Ehlers-Danlos syndrome family with incomplete presentation diagnosed by molecular testing. *Eur J Med Genet.* 2018;61(1):17–20. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.005.
73. Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1987;110(1):76–80. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80292-5.
74. Frontali M, Stomeo C, Dallapiccola B. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: report of three affected sibs and an overview. *Am J Med Genet.* 1985;22(1):35–47. doi: 10.1002/ajmg.1320220104.
75. Lee DH, Wenkert D, Whyte MP, et al. Congenital blindness and osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *J AAPOS.* 2003;7(1):75–77. doi: 10.1067/mpa.2003.S109185310300051X.
76. Teebi AS, Al-Awadi SA, Marafie MJ, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome with congenital heart disease: a new association. *J Med Genet.* 1988;25(1):32–36. doi: 10.1136/jmg.25.1.32.
77. Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A. The mammalian low-density lipoprotein receptor family. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:141–172. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.141.
78. Allen CM, Claman L, Feldman R. The acro-osteolysis (Hadju-Cheney) syndrome. Review of the literature and report of a case. *J Periodontol.* 1984;55(4):224–229. doi: 10.1902/jop.1984.55.4.224.
79. Armstrong L, Jimenez C, Hunter AG. A boy with developmental delay, malformations, and evidence of a connective tissue disorder: possibly a new type of cutis laxa. *Am J Med Genet.* 2003;119A:57–62. doi: 10.1002/ajmg.a.10175.
80. Paul R, Kapoor S, Puri R, Bijarnia S. Geroderma osteodysplastica. *Indian J Pediatr.* 2004;71(12):e77–79.
81. Villa A, Pangrazio A, Caldana E, et al. Prognostic potential of precise molecular diagnosis of Autosomal Recessive Osteopetrosis with respect to the outcome of bone marrow transplantation. *Cytotechnology.* 2008;58(1):57–62. doi: 10.1007/s10616-008-9165-9.
82. Wilson C, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):449–452. doi: 10.1136/adc.83.5.449.
83. Pettifor JM. *Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children.* In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D.* 2nd ed. Boston, MA, USA: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 1065–1084. doi: 10.1016/b978-012252687-9/50068-1.
84. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:409–412. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06253.x.
85. Kim JW, Simmer JP. Hereditary dentin defects. *J Dent Res.* 2007;86(5):392–399. doi: 10.1177/154405910708600502.
86. Walter JD. The use of overdentures in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Paediatr Dent.* 1988;4(1):17–25.
87. Butler WT. Dentin matrix problems. *Eur J Oral Sci.* 1998;106:204–210. doi: 10.1111/j.1600-0722.1998.tb02177.x.
88. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: clinical and translational perspectives. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(5):178–186. doi: 10.1007/s11914-016-0317-0.
89. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med.* 2002;347(13):983–991. doi: 10.1056/NEJMoa020028.
90. Baum M. Renal fanconi syndrome secondary to deferiasirox: where there is smoke there is fire. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):525–526. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ec0c4d.
91. Klusmann M, Van't Hoff W, Monsell F, Offiah AC. Progressive destructive bone changes in patients with cystinosis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(3):387–391. doi: 10.1007/s00256-013-1735-z.
92. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53–R77. doi: 10.1530/ERC-11-0006.
93. Reyes-Múgica M, Arnsmeier SL, Backeljauw PF, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor-induced rickets. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(1):61–69. doi: 10.1007/s100240050008.
94. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90–97. doi: 10.1016/j.bonr.2017.09.002.