



ROLAND KOCIJAN,
St. Vincent Hospital — Medical Department II — The VINFORCE Study Group
Academic Teaching Hospital of Medical University of Vienna

CHRISTIAN MUSCHITZ,

JUDITH HASCHKA,

HEINRICH RESCH

AN UPDATE ON OSTEOGENESIS IMPERFECTA

НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ: НОВИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Osteogenesis imperfecta (OI), also known as brittle bone disease, is a genetic disorder of connective tissue characterized by fragile bones and a susceptibility to fracture from mild trauma. The clinical range of this condition is extremely broad, ranging from lethal cases in the perinatal period to cases that may be difficult to detect in later life and can pretend early osteoporosis. Patients with OI may have growth deficiency, wormian bones, scoliosis and extraskeletal manifestations such as defective tooth formation (dentinogenesis imperfecta), hearing loss, macrocephaly, blue sclerae, barrel chest up to hyperlaxity of joints and ligaments [1].

About 85–90 % of patients with clinical OI have abnormalities of type I collagen, the major structural component of the extracellular matrix of bone, skin and tendon, caused by an autosomal dominant pattern. Classical OI has been described by Sillence in 1979 [2]. He divided OI into four subtypes, based on clinical and radiographic features. Consecutively molecularbiological studies have shown that the mild Sillence type I OI is caused by quantitative defects in type I collagen [3]. Individuals with type I OI synthesize a reduced amount of structurally normal type I collagen because of a null COL1A1 allele, with a relative increase in the COL2/COL1 ratio [3].

The moderate and severe types of autosomal dominant OI are caused by structural defects in one of the two chains encoding for the type I collagen heterotrimer [4]. In types II, III and IV a mixture of normal collagen and collagen with a structural defect is synthesized.

Developments in recent years have shown the genetic background of relatively rare recessive OI [5]. Autosomal recessive OI is caused by defects in proteins of the prolyl-3-hydroxylation (P3H1) complex,

Недосконалий остеогенез (НО), або хвороба крихких кісток, є генетичним захворюванням сполучної тканини, що характеризується крихкістю кісток та підвищеним ризиком до переломів від легкої травми. Клінічний спектр даної недуги є надзвичайно широким, починаючи від смертельних випадків у перинатальному періоді, до симптомів, які дуже важко виявити в більш пізньому віці, оскільки захворювання може перебігати під маскою раннього остеопорозу. Пацієнти з НО можуть мати затримку в рості, вормієві кістки (ossa Wormiana), сколіоз та екстраскелетні прояви, такі як недосконалий дентиногенез (dentinogenesis imperfecta), втрату слуху, макроцефалію, голубі склери, бочкоподібну деформацію грудної клітки, гіпермобільність суглобів [1].

Близько 85–90 % пацієнтів із НО мають порушення будови колагену I типу, основного структурного компонента позаклітинного матриксу кістки, шкіри та сухожиль, що обумовлене мутаціями, які передаються за автосомно-домінантним типом успадкування. У 1979 році Сіленс описав класичну клінічну картину НО [2]. Він розділив НО на чотири типи, що ґрунтувалися на клінічних та рентгенологічних особливостях. Поступово молекулярні та біологічні дослідження показали, що легка форма НО I типу за Сіленсом викликана кількісними дефектами колагену I типу [3]. У хворих із I типом НО синтезується менша кількість нормального за структурою колагену I типу, що пов'язано із Null COL1A1 алеля та відносним збільшенням співвідношення COL2/COL1 [3].

Помірні та тяжкі форми НО, що успадковуються за автосомно-домінантним типом, обумовлені структурними дефектами в одному із двох ланцюгів колагену I типу [4]. При II, III та IV типах НО синтезується нормальний колаген та колаген із структурними дефектами.

Дослідження, проведені за останні роки, установили генетичне підґрунтя відносно рідкісних рецесивних форм НО [5]. НО з автосомно-рецесивним шляхом успадкування зумовлений дефектом білків комплексу проліл-3-

CRTAP [6, 7], LEPRE1 and PPIB or helical folding (FKBP10, SERPINH1) [4]. About 5 % of OI cases are not caused by defects in either, type I collagen or the P3H1 complex.

Clinical Characteristics and Types of OI

Because the types of OI vary widely in symptoms, clinical appearance and in their onset, the diagnosis varies with the age of the individuals. A positive family history is usually not present, because appearance of classical OI in children of unaffected parents is caused by parental mosaicism [8].

Prenatally, severe types may be difficult to distinguish from thanatophoric dysplasia (missense mutations in fibroblast growth factor receptor-3), campomelic dysplasia (mutations in or near the SOX9 gene), and achondrogenesis type I (type 1A etiology is unknown, type 1B is caused by mutations in the SLC26A2 gene). The key diagnostic element for OI is the generalized nature of the connective tissue defect with facial features (flat midface, triangular shape, blue sclerae, yellowish or opalescent teeth), relative macrocephaly, thoracic deformations, like barrel chest or pectus excavatum, joint laxity, morphologic changes of the vertebrae and growth deficiency, present in variable combinations in each case. When a diagnosis is still in doubt, collagen biochemical tests and DNA sequencing provide helpful information on the presence of a mutation.

The classification proposed by Sillence [2] is based on clinical and radiographic criteria that distinguished four types. The Sillence types have autosomal dominant inheritance. Although, laboratory practice has subsequently developed, the classification is still in use. More recently the types of OI have been extended to the autosomal recessive types V through XI [4] (table 1), although they are defined by different criteria than types I–IV (OMIM 166200, 166210, 259420, 166220). Clinical, the recessive forms of OI overlap with types I and III OI but have the distinction of white sclerae [6, 9].

OI Type I is the mildest form of the disorder. Fracture occurrence starts postnatally and usually decreases or even stops after puberty. Fracture risk in OI increases again after menopause in women and over 60 years of age in men [10].

Individuals with type I OI have blue sclerae and often bruise easily. They may have hearing loss or joint hyperextensibility. Growth reduction and deformities of the long bones are mild. Based on the presence of dentinogenesis imperfecta, type I has been divided into subtypes A and B.

OI Type II shows a very high perinatal lethality, however, survival to one year or more has been noted. These individuals are often born prematurely and are small for gestational age. Legs are usually held in the frog leg position with hips abducted and knees flexed. In X-rays long bones are extremely osteoporotic, with in-utero fractures and abnormal modeling. The skull is severely undermineralized with wide-open fontanelles. The sclerae

гідроксилази-1 (P3H1), CRTAP [6, 7], LEPRE1 і PPIB або мутації генів FKBP10, SERPINH1 [4]. У майже в 5 % випадків НО не пов'язаний із жодним дефектом колагену I типу чи комплексу P3H1.

Клінічна характеристика та типи НО

Оскільки різні типи НО мають різноманітну симптоматику, клінічні прояви відрізняються за часом маніфестації, тому термін встановлення діагнозу буде також різним. У більшості дітей із класичним перебігом НО необтяжений сімейний анамнез зумовлений мозаїцизмом хвороби в їх батьків [8].

Пренатально тяжкі типи НО складно відрізнити від танатоформної дисплазії (місенс-мутація рецептора фактора росту фібробластів-3), кампомелічної дисплазії (мутація гена SOX9) та ахондрогенезу I типу (тип 1A — етіологія невідома, тип 1B викликається мутаціями в гені SLC26A2). Ключовим діагностичним моментом НО є узагальнення характеру дефектів сполучної тканини, що можуть бути в різноманітних комбінаціях, зокрема вади обличчя (череп має трикутну форму або сплюснений, голубі склери, жовтуватий або опаловий колір зубів), макроцефалія, деформація грудної клітки (бочкоподібна або воронкоподібна), гіпермобільність суглобів, морфологічні зміни хребців, затримка росту. Якщо діагноз усе ще залишається під сумнівом, біохімічні тести колагену та дослідження ДНК можуть надати корисну інформацію про наявність мутації.

Згідно із запропонованою Сіленсом класифікацією [2], що ґрунтується на клінічних та рентгенологічних критеріях, розрізняють чотири типи недуги. Всі вони мають автосомно-домінантний тип успадкування. Хоч згодом лабораторні дослідження вдосконалилися, проте запропонована класифікація використовується до сьогодні. Недавно було додано нові типи НО із V по XI із автосомно-рецесивним типом успадкування [4] (табл. 1). Вони характеризуються іншими критеріями, ніж типи I–IV (OMIM (медична база даних, у якій збирається інформація про відомі захворювання з генетичним компонентом) 166200, 166210, 259420, 166220). Клінічно рецесивні форми НО подібні до НО типу I та III, проте пацієнти мають білі склери [6, 9].

I тип НО є найлегшою формою захворювання. Переломи виникають постнатально, зазвичай частота переломів знижується або навіть припиняється після періоду статевого дозрівання. Ризик переломів при НО I типу зростає після настання менопаузи в жінок та після 60-річного віку в чоловіків [10].

Пацієнти із I типом НО мають голубі склери, підвищену схильність до крововиливів (за петехіально-плямистим типом). Може реєструватися зниження слуху або гіпермобільний синдром. Спостерігається незначна затримка росту та легкі деформації довгих трубчастих кісток. На підставі наявності або відсутності недосконалого дентиногенезу виділяють НО підтипів A і B.

НО II типу супроводжується дуже високою перинатальною смертністю, випадки виживання до року та довше не реєструвалися. Такі діти часто народжуються недоношеними та не відповідають своєму гестаційному віку. Нижні кінцівки знаходяться в положенні жабки: із зігнутими кінцівками в колінних суглобах та відведеними стегнами. На рентгенограмах довгі трубчасті кістки мають виражений остеопороз, ознаки внутрішньоутробно перенесених переломів та аномального моделювання. Череп із вираженою сповільненою мінералі-

Table 1. Nosology of OI (modified from Forlino et al., 2012, [4])
Таблиця 1. Класифікація НО (у модифікації А. Форліно та співавт., 2012, [4])

	OI Type Тип НО	Inheritance Успадкування	Phenotype Фенотип	Gene Defect Дефект генів
Original Sillence Classification Класифікація НО за Сіленсом	I	AD	mild Легкий	Null COL1A1 allele Null COL1A1 алель
	II	AD	lethal Летальний	COL71A1/COL1A2
	III	AD	progressive deforming Прогресуючий Деформуючий	COL1A1/COL1A2
	IV	AD	moderate Середньої тяжкості	COL1A1/COL1A2
Unknown etiology Етіологія невідома	V	AR	distinctive histology Необхідне гістологічне до- слідження	unknown Невідомий
	VI	AR?	mineralization defect Дефект мінералізації	unknown Невідомий
Defects 3-Hydroxylation Дефект 3-гідроксиляції	VII	AR	severe — lethal Тяжкий — летальний	CRTAP
	VIII	AR	severe — lethal Тяжкий — летальний	LEPRE1 (P3H1)
	IX	AR	moderate — severe Середньотяжкий — тяжкий	PPIB (CyPB)
Chaperone defects Дефекти білків-шаперонів	X	AR	severe — lethal Тяжкий — летальний	SERPINH1 (HSP47)
	XI	AR	progressive deforming Прогресуючий Деформуючий	FKBP10 (FKBP65)

are blue-gray. Bones are composed predominantly of woven bone without haversian canals or organized lamellae.

OI Type III is known as the progressive deforming type. Most individuals with type III OI survive childhood with severe bone dysplasia. The presentation at birth may be similar to mild type II OI spectrum. They have extremely fragile bones and sustain up to hundreds of fractures over a lifetime. The long bones are easily deformed from normal muscle tension, and subsequently fractures occur. These individuals have extreme growth deficiency. Almost all type III cases develop scoliosis. Radiographically, bone abnormalities such as a flaring of the metaphyses and «popcorn» formation at growth plates are seen in addition to osteoporosis. The individuals require intensive physical rehabilitation and orthopedic care. Many of them are bounded to wheelchairs.

OI Type IV is the moderately severe Sillence form. The diagnosis may be made at birth or delayed until school ages. Scleral hue is variable. These children often have several fractures a year and bowing of their long bones. Again, fractures decrease or even stop after puberty. Essentially, all type IV individuals have short final stature, which is often in the range of pubertal children. Many of these children are responsive to growth hormone by significant additional height. X-rays of the bones show osteoporosis and mild modeling abnormalities. Many develop vertebral compressions and scoliosis. With consistent rehabilitation and orthopedic management, these individuals should be able to attain independent mobility (fig. 1).

зацією та широкими тім'ячками. Склери сіро-голубі. Кістки складаються в основному із кісткової тканини без гаверсових каналів або з безладним розташуванням пластинок.

НО III типу відомий як прогресуючий деформуючий варіант. Більшість хворих із III типом НО в дитинстві мають тяжку форму дисплазії кісток. Клінічна картина захворювання при народженні може бути схожою на легкий варіант НО II типу. Вони мають надзвичайно крихкі кістки, у них реєструють до сотні переломів протягом усього життя. Довгі трубчасті кістки легко деформуються від нормального напруження м'язів та внаслідок перенесених переломів. Ці люди мають виражену затримку росту. Майже в усіх пацієнтів із НО III типу розвивається сколіоз. Рентгенологічно — широкі метафізи, нашарування за типом «попкорну» в зонах росту на додаток до остеопорозу. Хворі потребують інтенсивної фізичної реабілітації та ортопедичної допомоги. Багато хто з них прикутий до інвалідного візка.

НО IV типу є дуже тяжкою формою за Сіленсом. Діагноз можна встановити при народженні або у шкільному віці. Колір склер може бути різним. Ці діти часто мають декілька переломів на рік та викривлення довгих трубчастих кісток. Частота переломів може зменшуватися, або їх може навіть не бути після пубертатного періоду. Загалом усі пацієнти із IV типом НО мають низький остаточний зріст, що часто знаходиться в діапазоні зросту дітей пубертатного віку. Багато хто з цих пацієнтів реагує на терапію гормоном росту та може значно підрости. При рентгенографії кісток реєструється остеопороз та легкі порушення моделювання. Багато пацієнтів мають вертебральні компресійні переломи та сколіоз. Завдяки постійній реабілітації та ортопедичній корекції ці хворі можуть пересуватися без сторонньої допомоги (рис. 1).

For Type V–XI the Sillence numeration has been continued, but they are based on different criteria than the Sillence types. Clinically they present a phenotype, according to Sillence type IV. Type V (OMIM %610967) and type VI (OMIM %510968) are defined by histologic and clinical/radiographic signs and have an unknown etiology.

OI Type V OI is associated with radiographical dense band adjacent to the growth plate of long bones. Patients with OI V develop hypertrophic callus formation at the sites of fractures or surgical procedures. They show calcification of the membrane between the radius and ulna, leading to restricted rotation. Patients have normal teeth and white sclerae. [11]

OI Type VI can be distinguished only on tissue level on bone biopsies [12]. The lamellae show «fish-scale»-like appearance under the microscope. OI VI is characterized by an increased amount of non-mineralized osteoid with a relatively late onset of fractures. Teeth and sclera development is normal, the skeletal disease seems to be moderate to severe [12]. OI VI show only a poor response to bisphosphonate therapy [13].

OI Type VII is caused by defects in cartilage-associated protein (CRTAP) [6, 7, 14]. These individuals have rhizomelia and a moderate bone disease, associated with a hypomorphic mutation in CRTAP. Null mutations in CRTAP have been shown to cause a lethal form of OI, with white sclerae, rhizomelia and a small to normal cranium.

OI Type VIII is caused by defects in P3H1 (encoded by LEPRE1). There is considerable overlap in the phenotypes of OI VII and VIII. Null mutations in LEPRE1 result in a phenotype that overlaps types II and III OI, but has distinct features like white sclerae, extreme growth deficiency, and undermineralization. [9]

OI Type IX is caused by a gene defect in PPIB (CyPB). The phenotype is moderate to severe [4].

OI Type X is associated with SERPINH1 missense mutations (collagen chaperone HSP47). The only child reported with HSP47 deficiency had a severe OI phenotype, including blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, transient skin bullae, pyloric stenosis and renal stones [4].

OI Type XI is caused by FKBP10 frameshift mutations. Patients have deforming OI including long bone fractures, ligamentous laxity, platyspondyly and scoliosis. Sclerae and teeth are normal [4].

Recently also the Bruck Syndrome type 2, Caffey Disease and Osteoblast Maturation Defects have been added as unclassified OI-like or collagen-based disorders to the OI classification system.

Radiologic Findings

Long bones have thin cortical bone and a gracile appearance. In moderately to severely affected patients, long bones have bowing and modeling deformities, including cylindrical configuration from an apparent lack of modeling, metaphy-

V–XI типи НО є продовженням класифікації Сіленса, проте вони ґрунтуються на інших критеріях. Клінічно вони нагадують фенотип НО IV типу. НО V (OMIM %610967) та НО VI типу (OMIM %510968) вирізняються гістологічними та клініко-рентгенологічними ознаками та мають невідому етіологію.

НО V типу діагностується при наявності щільної смужки поруч із зоною росту довгих трубчастих кісток. У пацієнтів із НО V типу формується гіперпластична кісткова мозоль у місцях переломів або хірургічних оперативних втручань. У них реєструється кальцифікація міжкісткової мембрани між променевою та ліктьовою кістками, що призводить до обмеження ротації. Пацієнти мають білі склери та не мають порушення дентиногенезу [11].

Діагноз НО VI типу можна встановити лише на тканинному рівні при біопсії кістки [12]. Під мікроскопом пластинки нагадують луску риби. НО VI типу характеризується підвищеною кількістю немінералізованого остеїду. У хворих відносно пізно починають реєструватися переломи. Зуби та склери мають нормальний розвиток. Зміни скелета відповідають середньому та тяжкому ступеню [12]. Лише пацієнти із НО VI типу мають неадекватну відповідь на терапію бісфосфонатами [13].

Розвиток НО VII типу зумовлений дефектом хрящ-асоційованого білка (CRTAP) [6, 7, 14]. Ці пацієнти мають різомелію та помірні зміни з боку кісток, пов'язані з мутацією гіпоморфних мутацій CRTAP. Доведено, що Null мутації в CRTAP викликають летальні форми НО. Хворі із зазначеним типом НО мають білі склери, різомелію і малий череп.

НО VIII типу викликаний дефектами в P3H1 (кодується LEPRE1). Фенотипово НО VII та VIII є дуже схожими. Null мутації в LEPRE1 викликають фенотип, що нагадує НО II та III типу, проте відрізняється певними особливостями: хворі мають білі склери, дуже (екстремально) низький зріст та незавершену мінералізацію [9].

НО IX типу виникає внаслідок дефекту гена PPIB (CyPB), перебіг хвороби середнього та тяжкого ступеня [4].

НО X типу асоціюється із місенс-мутацією SERPINH1 (колаген-зв'язуючого білка HSP47). Лише одна дитина із встановленим дефіцитом HSP47 фенотипово мала тяжку форму НО, у неї спостерігалися голубі склери, недосконалий дентиногенез, мігруючі пухирі на шкірі, стеноз пілоричного відділу шлунка, сечокам'яна хвороба [4].

НО XI типу викликаний мутацією гена FKBP10. Пацієнти мають деформуючий варіант НО, у них спостерігаються переломи довгих трубчастих кісток, слабкість зв'язкового апарату, сколіоз. Зуби та склери мають нормальний розвиток [4].

За останні роки виділено другий тип синдрому Брука (Bruck-синдром), хворобу Каффі (Caffey) та синдром дефектів дозрівання остеобластів. На сьогодні вони внесені як некласифіковані НО-подібні захворювання, або колагенопатії, що відносять до групи захворювань НО.

Рентгенологічні методи дослідження

Довгі трубчасті кістки мають тонкий кортикальний шар. При середньому та тяжкому перебігу захворювання довгі трубчасті кістки вигинаються та викликають деформації, зокрема циліндричної форми, унаслідок сповільнення моделювання, розширення метафізів, появу нашарувань за типом «попкор-

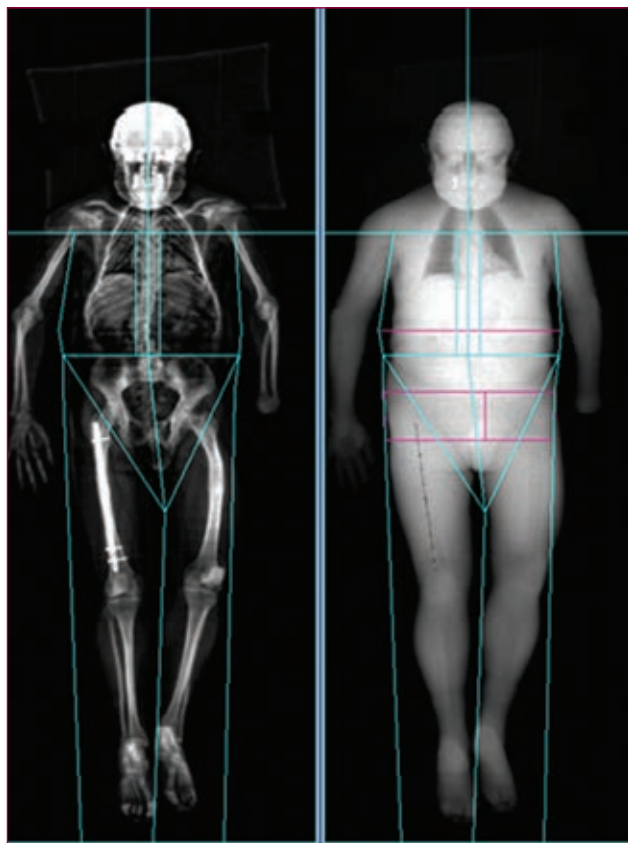


Figure 1. DXA body scan of a 38-year old man with OI type IV: short stature, scoliosis, moderate deforming bones of the lower extremity

Рисунок 1. Двофотонна рентгенівська денситометрія всього скелета 38-річного чоловіка із HO IV типу: низькорослість, сколіоз, помірні деформації кісток нижньої кінцівки

Figure 3. HR-pQCT image of the tibia of a 35-year old man with OI IV. Reduced trabecular number and decreased BV/TV, increased inhomogeneity of the network

Рисунок 3. Зображення, отримане за допомогою високо-роздільної периферичної комп'ютерної томографії гомілки 35-річного чоловіка із HO IV типу. Зменшення кількості трабекул та зниження співвідношення BV/TV (об'єму кістки до загального об'єму), зниження гомогенності трабекулярної сітки

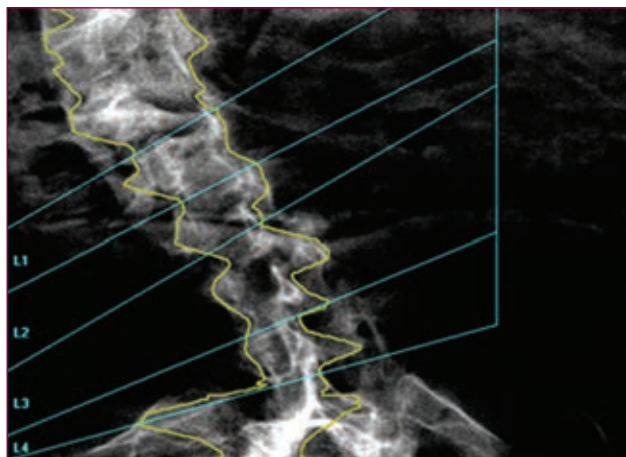
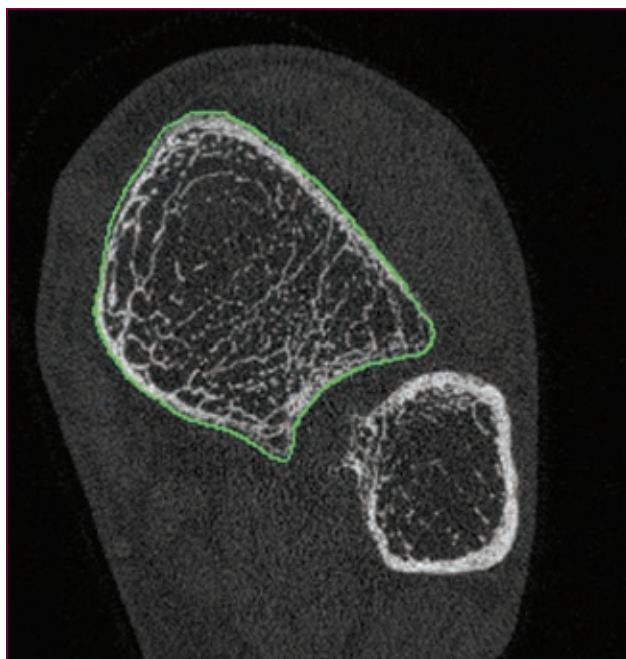


Figure 2. DXA scan of the lumbar spine of a 40-year old woman with OI III. Unfeasible scan due to multiple vertebral fractures and scoliosis

Рисунок 2. Двофотонна рентгенівська денситометрія поперекового відділу хребта 40-річної жінки із HO III типу. Неможливість сканування та аналізу внаслідок множинних переломів тіл хребців та сколіозу



seal flaring, and “popcorn” appearance at the metaphyses [15]. Long bones of the upper extremity are often seen with milder deformities than those of the lower extremity, even without weight bearing. Vertebrae often have central compressions even in mild type I OI. These often appear first at the T12-L1 level, consistent with weightbearing stress. In moderate to severe OI, vertebrae show central and anterior compressions and may appear compressed throughout. The compressions are generally consistent with the patient’s L1-L4 DXA Z-score but do not correlate in a straightforward manner with scoliosis. In the lateral view of the spine it is difficult to assess the asymmetry of vertebral collapse, which, along with paraspinal

flaring, and “popcorn” appearance at the metaphyses [15]. Довгі кістки верхніх кінцівок мають легші деформації порівняно зі змінами в нижніх кінцівках, навіть якщо вони не виконують вагонесучої функції. Часто пацієнти мають центральні та клиноподібні компресійні переломи навіть при легкому перебігу HO I типу. Переломи вперше найчастіше реєструються на рівні Th12-L1. При середньому чи тяжкому перебігу HO виявляють центральні компресійні та клиноподібні переломи, що можуть виникати протягом усього життя. Ступінь компресії узгоджується із показниками Z-критерію двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) поперекового відділу хребта (L1-L4), проте не корелює прямо пропорційно із ступенем сколіозу. При латеральному дослідженні хребта дуже складно оцінити асиметрію висоти тіл хребців унаслідок слабкості параспинальних зв'язок, що зумовлює розвиток сколіозу при HO. У пацієнтів із HO спостерігаються різноманітні змі-

nal ligamentous laxity, is generally the cause of OI scoliosis. The skull of OI patients, with a wide range of severity, has wormian bones, although this is not unique to OI. Patients with type III and IV OI may also have platybasia, which should be followed with periodic CT studies for basilar impression and invagination [16].

The skeletal radiographic appearances of only a few infants and children with OI types VII and VIII have been described [6, 7, 9]. Both groups have extreme osteoporosis and abnormal long bone modeling, leading to a cylindrical appearance. The bone material appears cystic and disorganized. In surviving children with type VIII there is a flaring of the metaphyses.

Laboratory and Histomorphometric Findings

Parameters of bone metabolism are generally in the normal range. However, bone turnover has also been described to be high [17] or even low-normal in OI [18]. Alkaline phosphatase may be elevated after a fracture and is lightly elevated in type VI [12]. Acid phosphatase is elevated in type VIII OI and can logically be expected to be elevated in type VII. Hormones of the growth axis usually have normal levels [19]. P1NP levels are decreased due to pathophysiology of disease [20]. Lower levels were found for OI I in comparison to OI III or OI IV due to the reduced amount of collagen [21]. Serum-CTX levels are usually in normal range [17] or decreased [20].

Bone histomorphometry shows defects in bone modeling and in production and thickening of trabeculae [22]. Cortical width and trabecular bone volume are decreased in all types. Trabecular number and width are decreased. Bone remodeling is increased, as are osteoblast's and osteoclast's surfaces [23]. Under polarized light, the lamellae of OI bone are thinner and less smooth than in controls. Mineral apposition rate is normal, crystal disorganization may contribute to bone weakness.

BMD Measurements

BMD measurements by DXA (L1-L4) are useful over a wide age and severity range of OI [24]. It aids diagnosis in milder cases and facilitates longitudinal follow-up in moderate to severe forms. There is a general correlation of Z-score and severity of OI. Type I individuals are generally in the -1 to -2 range, type IV Z-score cluster in the -2 to -4 range, whereas type III spans -3 to -6. Children with type VII OI have -6 to -7 Z-score. It is important to remember that the Z-score compares the mineral content of the bone being studied to bone with a normal matrix structure and crystal alignment. In OI, many mutations result in irregular crystal alignment on the abnormal matrix, in addition to reduced mineral quantity.

ни черепа, що можуть бути різного ступеня тяжкості, проте вони не мають типового тільки для НО характеру. Пацієнти з III та IV типом НО також можуть мати платибазію (зміщення вгору дна задньої черепної ямки), що діагностується при планових комп'ютерних томографіях для виключення базилярної інвагінації або імпресії (вклинення зубовидного відростка C2 в порожнину задньої черепної ямки) [16].

Рентгенологічні ознаки скелетних аномалій НО VII та VIII типів описані лише при обстеженні декількох немовлят та дітей [6, 7, 9]. Обидві групи мають дуже виражений остеопороз та аномальне моделювання довгих трубчастих кісток, що призводить до розвитку циліндричної деформації. Кісткова тканина є дезорганізованою та кістозною. У дітей, які вижили з НО VIII типу, реєструються широкі метафізи.

Лабораторні та гістоморфологічні дослідження

Параметри метаболізму кісткової тканини, як правило, в межах норми. Проте описано, що при НО показники ремоделювання кісткової тканини є високими [17] або навіть знаходяться на нижній межі норми [18]. Рівень лужної фосфатази підвищується після перелому та помірно зростає при VI типі НО [12]. Рівень кислої фосфатази підвищується при VIII типі НО, логічно, що він може бути високим при VII типі. Гормон росту, як правило, у межах норми [19]. Зниження рівня P1NP зумовлене патофізіологічними особливостями хвороби [20]. Нижчі рівні P1NP виявлені при НО I типу порівняно з відповідними при НО III або IV типу, що зумовлене зменшенням кількості колагену при них [21]. Сироватковий рівень СТх, як правило, у межах норми [17] або знижений [20].

При гістоморфометрії кісткової тканини спостерігається дефект кісткового моделювання та зниження кількості трабекул та їх товщини [22]. При всіх типах НО спостерігається зменшення ширини кортикального шару та об'єму трабекулярної кісткової тканини. Відзначається підвищене кісткове ремоделювання, збільшення поверхні як остеобластів, так і остеокластів [23]. У поляризованому світлі пластинки кістки при НО тонші та менш гладкі порівняно з контрольною групою. Кількість мінеральних відкладень у нормі, проте спостерігається дезорганізація кристалів, що може приводити до слабкості кістки.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта (L1-L4) за допомогою DXA рекомендоване для різного віку за різного ступеня тяжкості НО [24]. Визначення МЩКТ допомагає при встановленні діагнозу у випадку легких форм НО та полегшує тривалі спостереження при помірних та тяжких формах. Існує прямий кореляційний зв'язок між показниками Z-критерію та тяжкістю НО. Діапазон Z-критерію в осіб із I типом знаходиться в межах від -1 до -2 SD, при IV типі — у межах від -2 до -4 SD, а при III типі — від -3 до -6. Діти з НО VII типу мають показники Z-критерію в діапазоні від -6 до -7. Важливо пам'ятати, що Z-критерій дозволяє порівняти вміст мінеральних речовин у кістковій тканині з показниками кістки з нормальною структурою матриксу та нормальним розподілом у ньому кристалів. У пацієнтів із НО різні мутації приводять до неоднорідного відкладання кристалів на змінений структурі матриксу, що, у свою чергу, знижує мінеральну щільність.

Nevertheless, also cases of high BMD-OI with elevated DXA values in comparison to controls and other patients with osteogenesis imperfecta due to increased bone mineralization were reported [25]. These cases were also associated with increased bone fragility. An increase in mineralization density of the bone matrix is a valuable explanation why the incidence of osteoporosis is lower than expected in adult OI.

Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA) is currently the standard method for measuring bone density for the diagnosis and follow up of the most bone diseases. However, DXA does not measure bone quality, which includes bone geometry, histomorphometry and mechanical properties. Another limitation is, that DXA is unable to reliably differentiate between cortical and trabecular bone. In addition, DXA measurements after surgical intervention (e.g. kyphoplasty, surgical stabilisation of the vertebra) are unfeasible and degenerative changes and vertebral fractures complicate the analysis of DXA (see figure 2). In these cases the evaluation of the BMD in the hip region, dominated by cortical bone, is the only possible measuring site. Hip structure analysis (HSA) as an estimate of bone strength including cross-sectional moment of inertia (CSMI), cross-sectional area (CSA) and femoral strength index (FSI) is known to correlate with bone mass distribution and fracture occurrence. We could recently show the advantages of the combination of BMD and hip structure analysis by DXA in adult patients with OI [26]. Especially CSA and CSMI could be an additional helpful means in estimating bone strength at the femoral neck in OI.

A relatively new technique for the assessment of volumetric BMD and bone structure measurement is the high resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT). HR-pQCT seems to be a promising tool for non-invasive structure evaluation in adult patients with OI. Performed at the radius and the tibia in patients with mild OI type I, HR-pQCT detected reduced areal BMD, volumetric BMD, bone area and trabecular number, compared to healthy controls [27]. Alterations of bone structure, measured by HR-pQCT, in moderate and severe OI types are under research at present (fig. 3).

Treatment Options

It has to be noted, that there is currently no cure for OI. Targets of treatment include an increase in BMD, a decrease in fracture rate, a reduction of pain, improvement of mobility as well as an increase in growth velocity.

Medical Therapy

Growth hormone (GH) therapy in patients with OI suggests an acceleration of short-term height velocity. The severe growth deficiency of OI is responsive to exogenous growth hormone

Проте реєструються випадки високих показників МЩКТ при DXA у пацієнтів із НО, при яких МЩКТ є вищою порівняно з контрольною групою та даними інших пацієнтів із НО [25]. Ці випадки були пов'язані зі збільшенням мінералізації кістки та супроводжувалися підвищеною крихкістю кісток. Підвищення мінералізації кісткового матриксу є цінним поясненням, чому частота остеопору є нижчою, ніж очікується при НО в дорослих.

DXA в даний час є стандартним методом вимірювання МЩКТ із метою діагностики та подальшого спостереження за хворими із більшістю кісткових захворювань. Тим не менше DXA не вимірює якість кісткової тканини, що включає в себе такі показники, як геометрія кістки, гістоморфометрія та механічні властивості. Ще одним обмеженням є те, що DXA не може вірогідно розмежувати кортикальну та трабекулярну кісткову тканину. Крім того, вимірювання за допомогою DXA є неможливими після хірургічного втручання (наприклад, кіфопластики, хірургічної стабілізації хребців), а наявність дегенеративних захворювань та переломів тіл хребців ускладнює аналіз показників DXA (рис. 2). У цих випадках оцінка МЩКТ у ділянці проксимального відділу стегнової кістки, де переважає кортикальна кісткова тканина, є єдиною можливою зоною для вимірювання. Структурний аналіз стегнової кістки (HSA) використовується для оцінки міцності кістки та включає дослідження поперечного зрізу моменту інерції (CSMI), площі поперечного зрізу (CSA) та індексу сили стегна (FSI). Дані показники, як відомо, корелюють із розподілом кісткової маси та виникненням переломів. Автори статті останнім часом вказували на переваги поєднання показників МЩКТ та аналізу стегнової кістки за допомогою DXA у дорослих хворих із НО [26]. CSA і CSMI можуть бути особливо корисними засобами при оцінці міцності шийки стегнової кістки при НО.

На сьогодні з'явився відносно новий метод оцінки об'ємної МЩКТ та вимірювання структури кісткової тканини — високороздільна периферична комп'ютерна томографія (HR-pQCT). HR-pQCT видається перспективним інструментом для неінвазивної оцінки структури кістки в дорослих пацієнтів із НО. Досліджуються променева та великогомілкорова кістки. У хворих із легким перебігом НО при HR-pQCT визначається зниження площинної, об'ємної МЩКТ, площі кістки та кількості трабекул порівняно з контрольною групою здорових осіб [27]. Зміни кісткової структури при середній та тяжкій формі НО сьогодні за допомогою HR-pQCT не досліджені (рис. 3).

Шляхи терапії

Слід зауважити, що на сьогодні не існує препаратів для лікування НО. Завдання терапії включають збільшення МЩКТ, зниження частоти переломів, зменшення болювого синдрому, збільшення мобільності, а також збільшення зросту.

Медикаментозна терапія

Терапія соматотропним гормоном в дітей із НО сприяє збільшенню зросту у випадку затримки. Як правило, на терапію екзогенним соматотропним гормоном відповідає більшість пацієнтів із НО I типу [29] та половина із НО IV

administration in about one half of cases of type IV OI [28] and most type I OI [29]. Some treated children can attain heights within the normal range. In addition, an increase in BMD, bone volume per total volume (BV/TV) and bone formation rate (BFR) were shown. However, GH increases bone turnover, which seems to be counterproductive in a high bone turnover state like OI. Additionally, a non-responder status has been described [30].

Numerous controlled trials have shown the benefits and limitations of bisphosphonate treatment for OI [31–33]. The trabecular bone of vertebral bodies has the most positive response. BMD is increased, although the functional meaning of this measurement is difficult to assess because it also includes retained mineralized cartilage. More importantly, the vertebral ability to resist compressive forces is shown as increased vertebral area and decreased central vertebral compressions. The effect of bisphosphonate treatment on predominantly cortical long bone is more equivocal. There is a combination of increased stiffness and load bearing that is balanced by weakened bone quality [34].

Primary, pamidronate was administered in patients with OI [35]. An increase in vertebral height and a fracture reduction were noted in studies with cyclic pamidronate in children with severe OI [35]. However, also zoledronate acid showed satisfactory results regarding BMD and fracture risk reduction [36, 37].

Oral bisphosphonates like risedronate increase BMD at the lumbar spine, but not at the hip. However, fracture incidence and bone pain are not improved with oral bisphosphonates [38]. In addition, oral bisphosphonates do not seem to be appropriate in children, due the gastro-oesophageal side effects. In summary, it has been shown that there is a trend toward reduced fracture incidence or a reduced relative risk rather than a clear statistical benefit. The functional changes in ambulation, muscle strength and bone pain reported in uncontrolled trials have been shown to be similar to placebo. The prolonged half-life and recirculation of pamidronate in children up to 8 years after treatment cessation may pose paediatric specific skeletal and reproductive risks [39]. Prolonged or high-dose administration to children can induce defective bone remodeling [40] and may lead to accumulation of bone microdamage. Delayed osteotomy healing was noted at conventional doses [41]. The current management of bisphosphonates for OI is to treat for 2–3 years and then reduce the dose or discontinue the drug but continue to follow the patient.

Future prospects in OI treatment

The RANKL antibody denosumab is an established therapy in postmenopausal osteoporosis [42] and bone metastases [43]. Recently, denosumab has

типу [28]. У деяких дітей зазначена терапія допомагає досягти нормальних показників зросту. Також таке лікування веде до збільшення МЩКТ, відношення об'єму кістки до загального об'єму (BV/TV) та швидкості формування кісткової тканини (BFR). Проте соматотропний гормон пришвидшує ремоделювання кісткової тканини, що є неприпустимим у випадку високих темпів метаболізму кісткової тканини, який спостерігається при НО. Крім того, також описані випадки відсутньої відповіді на зазначену терапію [30].

Численні контрольовані клінічні дослідження показали переваги та недоліки бісфосфонатів для лікування НО [31–33]. Найкраще відповідає на терапію губчаста кісткова тканина тіла хребця, спостерігається збільшення МЩКТ, хоча функціональне значення цього вимірювання складно оцінити, оскільки враховується мінералізація хряща. Також важливо зазначити, що тіло хребця здатне протистояти силам стискування за рахунок збільшення площі хребця та зменшення компресії в центральній його частині. Вплив терапії бісфосфонатами на стан довгих трубчастих кісток, що переважно складаються із кортикальної кісткової тканини, більш сумнівний. Спостерігається компенсація низької якості кістки підвищенням її міцності та стійкості до навантаження [34].

Спочатку пацієнтам з НО призначали памідронову кислоту [35]. Курсова терапія памідроновою кислотою в дітей із тяжкою формою НО приводить до збільшення висоти тіл хребців та зниження частоти переломів [35]. Також отримано задовільні результати щодо стану МЩКТ та зниження ризику переломів при призначенні золедронові кислоти [36, 37].

Таблетовані бісфосфонати, зокрема ризедронова кислота, збільшують МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, проте не впливають на стегнову кістку. Також частота переломів та інтенсивність осалгій не змінюється при терапії пероральними бісфосфонатами [38]. Крім того, таблетовані бісфосфонати недоцільно застосовувати в дітей у зв'язку з їх побічним впливом на стан стравоходу та шлунка. Таким чином, було показано, що існує тенденція до зниження частоти та відносного ризику переломів, але немає статистичної вірогідності показників. У неконтрольованих клінічних дослідженнях показано, що результати функціональних тестів щодо ходьби, м'язової сили та осалгій бути такими ж, як у групі плацебо. Тривалий період напіврозпаду та циркуляція памідронової кислоти в дітей до 8 років після припинення її введення може викликати специфічні педіатричні скелетні та репродуктивні ризики [39]. Тривала терапія або призначення високих доз у дітей може викликати порушення кісткового ремоделювання [40] та призвести до акумуляції мікротріщин. При застосуванні середніх доз препарату було відзначено сповільнення загоєння остеотомії [41]. Сьогодні рекомендується призначати бісфосфонати в лікуванні НО протягом 2–3 років, а потім зменшувати дозу або припинити їх використання, проте продовжувати спостереження за пацієнтом.

Майбутні перспективи в лікуванні НО

Деносуаб (антитіла до RANKL) створений для терапії постменопаузального остеопорозу [42] і метастазів кісток [43]. Нещодавно проведені дослідження ефективності дено-

been determined in a small cohort of rare OI VI, who show poor response to bisphosphonate treatment [13]. Denosumab was injected subcutaneously every three months and caused a decrease of bone resorption, greater than the previous bisphosphonate therapy. Bisphosphonates stay in the skeleton for many years. One of the advantage of denosumab could be faster elimination [13].

However, further studies have to focus on effects of a long-term treatment and fracture risk prediction in bigger cohorts and different types of OI.

Osteoanabolic therapy with teriparatide (TPTD) is known to increase BMD and reduce vertebral fracture risk in male and female patients with osteoporosis [44]. In 2009 a phase four, multicentre, placebo-controlled study was enrolled to determine the effectiveness of TPTD in adult patients with OI (unpublished data). We could recently show the benefit of short-term TPTD treatment in fracture healing in a male patient with OI type IV and a five-fold pelvic fracture (ahead of print).

The Glycoprotein sclerostin is a potent inhibitor of bone formation. A sclerostin antibody was lately developed for the treatment of osteoporosis, showing promising data for this anabolic treatment in preclinical studies [45]. Currently the sclerostin antibody was evaluated in the Brl/+ mouse knock-in model for moderately severe Type IV OI with a point mutation on COL1A1 [46]. Two weeks of treatment increased trabecular bone mass, resulted from increased trabecular thickness, but not number. Additionally, sclerostin antibody treatment significantly increased ultimate load and stiffness. Functional outcomes including ultimate load and stiffness were improved to levels not significantly different from wild type mice [46]. However, the role of sclerostin in patients with OI remains unclear. Further investigations are needed on this field to confirm these preliminary data.

Mesenchymal stem cells (MSC) transplantation could possibly correct genetic disorders like OI [47]. Horwitz et al. performed bone marrow transplantations in three children with severe OI. Specimen of iliac bone biopsies, before MSC-transplantation, showed the characteristic appearance of high bone turnover, disorganized osteocytes, enlarged lacunae and a decreased number of osteoblasts. Seven months after MSC-transplantation a reduced number of osteocytes, linearly organized osteoblasts, improved bone formation and mineralisation were found. Additionally, bone mineral content, measured by DXA, increased by 28 g (median) during the first 100 days after transplantation [47]. Taking into account the small sample size of this study, MSC-transplantation could be a robust treatment in patients with OI. However, adverse effects of MSC such as tumour modulation, malignant transformation and immunosuppressive property have to be considered [48].

сумабу на невеликій кількості пацієнтів із рідкісним VI типом НО, у яких була неадекватна відповідь на лікування бісфосфонатами [13]. Деносумаб вводили підшкірно кожні три місяці, що супроводжувалося зниженням кісткової резорбції більше, ніж при попередній терапії бісфосфонатами. Бісфосфонати залишаються в скелеті протягом багатьох років. Однією з переваг деносумабу може бути його швидша елімінація [13].

Таким чином, необхідні подальші дослідження, які повинні зосередитися на ефективності тривалого лікування та його впливу на ризик переломів у великих когортах пацієнтів із різним типом НО.

Анаболічна терапія із застосуванням терипаратиду (ТРТД), як відомо, підвищує МЩКТ та знижує ризик вертебральних переломів у чоловіків і жінок з остеопорозом [44]. У 2009 році розпочато четверту фазу багаточентрового плацебо-контрольованого дослідження із визначенням ефективності терипаратиду у дорослих хворих із НО (неопубліковані дані). Автори статті на сьогодні виявили позитивний ефект короткострокової терапії терипаратидом у консолідації п'ятикратного перелому кісток таза в чоловіка з НО IV типу (подано до друку).

Глікопротеїн склеростин є потужним інгібітором формування кісткової тканини. Останнім часом розроблені антитіла до склеростину для лікування остеопорозу та отримано обнадійливі результати для цього виду анаболічної терапії в доклінічних дослідженнях [45]. Сьогодні вивчається ефективність призначення антитіл до склеростину в експерименті на мишах Brl/+, моделі середньотяжкої форми НО IV типу із мутацією в COL1A1 [46]. Два тижні лікування сприяють приросту трабекулярної кісткової маси за рахунок збільшення товщини трабекул, але не їх кількості. Крім того, при терапії антитілами до склеростину значно збільшується граничне навантаження та міцність. Результати функціональних тестів, у тому числі граничного навантаження та міцності, значно покращилися та вірогідно не відрізнялися від мишей дикого типу [46]. Тим не менше роль склеростину у хворих із НО залишається нез'ясованою. Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку, щоб підтвердити попередні результати.

Трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) могла б виправити генетичні захворювання, зокрема НО [47]. Хорвіц і співавт. провели трансплантацію кісткового мозку у трьох дітей із тяжкою формою НО. Зразки біоптату клубової кістки до трансплантації МСК мали типовий вигляд кісткової тканини з високим метаболізмом, спостерігалися дезорганізовані остеоцити, збільшення лакун і зменшення кількості остеобластів. Через сім місяців після трансплантації МСК відзначалося зменшення кількості остеоцитів, лінійно організовані остеобласти, поліпшення формування та мінералізації кісток. Крім того, уміст мінеральних речовин, що вимірювався DXA, збільшився в середньому на 28 г протягом перших 100 днів після трансплантації [48]. З огляду на невеликий розмір вибірки даного дослідження трансплантація МСК може бути перспективним методом лікування хворих із НО. Тим не менше негативні наслідки трансплантації МСК, такі як зростання частоти пухлин, злоякісні трансформації та імуносупресія, також повинні братися до уваги [48].

Physical Therapy and Orthopedic Surgery

Early and consistent rehabilitation intervention is the basis for maximizing the physical potential of individuals with OI [49, 50]. Physical therapy should begin in infancy for the severest types, promoting muscle strengthening, aerobic conditioning, and, if possible, protected ambulation. Programs to assure muscle strength to lift a limb against gravity should continue between orthopedic interventions using isotonic and aerobic conditioning. Swimming should be encouraged.

The goals of orthopedic surgery are to correct deformities for ambulation and to interrupt a cycle of fracture and re-fracture. The classic osteotomy procedure requires fixation with an intramedullary rod. The hardware currently in use includes telescoping rods (Bailey-Dubow [51] or Fassier-Duval rods) and nonelongating rods (Rush rods). Important considerations include selection of a rod with the smallest diameter suited to the situation to avoid cortical atrophy.

The secondary features of OI, including abnormal pulmonary function, hearing loss and basilar invagination are best managed in a specialized coordinated care program.

Conclusion

Osteogenesis imperfecta is a genetic disorder of connective tissue characterized by fragile bones and a susceptibility to fracture from mild trauma. The defects are either caused by primary defects in collagen type I or by proteins interacting with collagen type I. The clinical range of this condition is extremely broad, ranging from lethal cases in the perinatal period to mild cases with only few fractures. Currently over 1500 dominant mutations in COL1A1 and COL1A2 have been identified [4]. Eleven types of OI have been classified, so far.

OI is diagnosed by radiologic and clinical findings or by collagen biochemical testing and DNA sequencing. The follow up of disease is made by radiological techniques, since bone turnover markers are not feasible for OI. DXA measurement might be a helpful tool for therapy monitoring. However, the DXA method has its limitations, especially in patients with OI. The HR-pQCT could be a helpful means in the evaluation of bone structure and quality.

Cyclic bisphosphonate therapy in OI treatment was firstly introduced in the late 1980's. Numerous studies showed the positive effects of intravenous bisphosphonates on BMD, especially pamidronate and zoledronate acid. However, data on fracture risk and pain reduction are inconsistent. Oral bisphosphonate do not have significance in OI treatment. In future, osteoanabolic drugs, such as TPTD, sclerostin antibody and perhaps MSC could play a mayor role in the treatment of OI.

Фізіотерапія і ортопедична хірургія

Ранні та постійні реабілітаційні заходи є основою для максимальної фізичної активності хворих із НО [49, 50]. Фізіотерапія повинна починатися в ранньому дитинстві у випадку найтяжчих типів, призначають аеробні заняття, вправи, що сприяють зміцненню м'язів, використовують протектори при пересуванні. Вправи для збільшення м'язової сили, зокрема ізотонічні та антигравітаційні, аеробні заняття, виконують між ортопедичними втручаннями. Також слід заохочувати пацієнтів плавати в басейні.

Метою ортопедичних втручань є корекція деформацій, що виникають при ходьбі, і запобігання повторним переломам. Класично використовують остеотомію з інтрамедулярною фіксацією стрижнем. На сьогодні використовують конструкції із застосуванням телескопічних «ростучих» (Bailey — Dubow або Fassier — Duval) [51] і «неростучих» стрижнів (Rush). Важливим застереженням при виборі стрижня є те, що він повинен бути найменшого діаметра, щоб уникнути атрофії кортикального шару.

Корекцію вторинних захворювань при НО, зокрема втраченого слуху, базиллярної інвагінації, проводять у спеціалізованих закладах згідно з розробленими спеціалізованими координованими програмами.

Висновки

Недосконалий остеогенез є генетичним захворюванням сполучної тканини, що характеризується крихкістю кісток та підвищеним ризиком переломів від легкої травми. Недуга викликана первинним дефектом колагену I типу або білків, які взаємодіють із колагеном першого I типу. Клінічна картина захворювання є надзвичайно різноманітною, починаючи від смертельних випадків у перинатальному періоді до легких проявів, наприклад, декількох переломів. На сьогодні більше 1500 домінуючих мутацій виділено в COL1A1 і COL1A2 [4]. На даний час класифікація налічує одинадцять типів НО.

Діагноз НО ґрунтується на основі клінічних та рентгенографічних даних, результатів колагенспецифічних біохімічних тестів та секвенування ДНК. Спостереження за перебігом хвороби проводиться за допомогою радіологічних методів. Застосування маркерів ремоделювання кісткової тканини є недоцільним для моніторингу перебігу НО. Двофотонна рентгівівська денситометрія може бути корисним інструментом для моніторингу терапії, проте вона має свої обмеження, особливо у хворих із НО. Високороздільна периферична комп'ютерна томографія (HR-pQCT) може бути важливим засобом при оцінці структури та якості кістки.

Курсова терапія бісфосфонатами в лікуванні НО була вперше представлена в кінці 1980-х років. Численні дослідження показали позитивний ефект від внутрішньовенних інфузій бісфосфонатами на стан МЩКТ, особливо памідронової та золедроновної кислоти. Тим не менше їх вплив на ризик переломів і зменшення болю суперечливі. Пероральні бісфосфонати не мають позитивного впливу в лікуванні НО. У майбутньому анаболічна терапія, зокрема терипаратит, антитіла до склеростину та, можливо, трансплантація МСК, може відіграти важливу роль у лікуванні хворих із НО.

Перекладали: Н.І. БАЛАЦЬКА, Р.В. ПОВОРОЗНЮК

Список літератури

1. Monti E., Mottes M., Fraschini P., Brunelli P., Forlino A., Venturi G., Doro F., Perlino S., Cavarzere P., Antoniazzi F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2010. — 6:367-81.
2. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta // *J. Med. Genet.* — 1979. — 16(2). — 101-16.
3. Willing M.C., Pruchno C.J., Byers P.H. Molecular heterogeneity in osteogenesis imperfecta type I // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — 45(2). — 223-7.
4. Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., Marini J.C. New perspectives on osteogenesis imperfecta // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — 7(9). — 540-57.
5. Marini J.C., Cabral W.A., Barnes A.M., Chang W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development // *Cell Cycle.* — 2007. — 6(14). — 1675-81.
6. 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. — 355(26). — 2757-64.
7. Morello R., Bertin T.K., Chen Y., Hicks J., Tonachini L., Monticone M., Castagnola P., Rauch F., Glorieux F.H., Vranka J., Bachinger H.P., Pace J.M., Schwarze U., Byers P.H., Weis M., Fernandes R.J., Eyre D.R., Yao Z., Boyce B.F., Lee B. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta // *Cell.* — 2006. — 127(2). — 291-304.
8. Cohn D.H., Starman B.J., Blumberg B., Byers P.H. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — 46(3). — 591-601.
9. Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M., Scott M.A., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N.V., Rosenbaum K.N., Tiffi 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. — 39(3). — 359-65.
10. Wekre L.L., Eriksen E.F., Falch J.A. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta // *Arch. Osteoporos.* — 6(1-2). — 31-8.
11. 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. — 15(9). — 1650-8.
12. 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 // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — 17(1). — 30-8.
13. Semler O., Netzer C., Hoyer-Kuhn H., Becker J., Eysel P., Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* — 2012. — 12(3). — 183-8.
14. Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., Roughley P.J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease // *Bone.* — 2002. — 31(1). — 12-8.
15. Goldman A.B., Davidson D., Pavlov H., Bullough P.G. Popcorn calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta // *Radiology.* — 1980. — 136(2). — 351-8.
16. Charnas L.R., Marini J.C. Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta // *Neurology.* — 1993. — 43(12). — 2603-8.
17. Braga V., Gatti D., Rossini M., Colapietro F., Battaglia E., Viapiana O., Adami S. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta // *Bone.* — 2004. — 34(6). — 1013-6.
18. Cepollaro C., Gonnelli S., Pondrelli C., Montagnani A., Martini S., Bruni D., Gennari C. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters // *Calcif. Tissue Int.* — 1999. — 65(2). — 129-32.
19. Marini J.C., Bordenick S., Heavner G., Rose S., Hintz R., Rosenfeld R., Chrousos G.P. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — 76(1). — 251-6.
20. Garnero P., Schott A.M., Prockop D., Chevreil G. Bone turnover and type I collagen C-telopeptide isomerization in adult osteogenesis imperfecta: associations with collagen gene mutations // *Bone.* — 2009. — 44(3). — 461-6.
21. Cundy T., Horne A., Bolland M., Gamble G., Davidson J. Bone formation markers in adults with mild osteogenesis imperfecta // *Clin. Chem.* — 2007. — 53(6). — 1109-14.
22. Rauch F., Travers R., Parfitt A.M., Glorieux F.H. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta // *Bone.* — 2000. — 26(6). — 581-9.
23. Weber M., Roschger P., Fratzl-Zelman N., Schoberl T., Rauch F., Glorieux F.H., Fratzl P., Klaushofer K. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta // *Bone.* — 2006. — 39(3). — 616-22.
24. Rauch F., Plotkin H., Zeitlin L., Glorieux F.H. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — 18(4). — 610-4.
25. Lindahl K., Barnes A.M., Fratzl-Zelman N., Whyte M.P., Hefferan T.E., Makareeva E., Brusel M., Yaszemski M.J., Rubin C.J., Kindmark A., Roschger P., Klaushofer K., McAlister W.H., Mumm S., Leikin S., Kessler E., Boskey A.L., Ljunggren O., Marini J.C. COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfecta // *Hum. Mutat.* — 2011. — 32(6). — 598-609.
26. Kocijan R., Muschitz C., Fratzl-Zelman N., Haschka J., Dimai H.P., Trubrich A., Bittigheofer C., Resch H. Femoral geometric parameters and BMD measurements by DXA in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta // *Skeletal Radiol.* — 2012.
27. Folkestad L., Hald J.D., Hansen S., Gram J., Langdahl B., Abrahamsen B., Brixen K. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pQCT // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — 27(6). — 1405-12.
28. Marini J.C., Hopkins E., Glorieux F.H., Chrousos G.P., Reynolds J.C., Gundberg C.M., Reing C.M. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — 18(2). — 237-43.
29. Antoniazzi F., Bertoldo F., Mottes M., Valli M., Sirprei S., Zamboni G., Valentini R., Tato L. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis // *J. Pediatr.* — 1996. — 129(3). — 432-9.
30. Marini J.C., Bordenick S., Heavner G., Rose S., Chrousos G.P. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — 45(2). — 261-4.
31. Sakkers R., Kok D., Engelbert R., van Dongen A., Jansen M., Pruijs H., Verbout A., Schweitzer D., Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study // *Lancet.* — 2004. — 363(9419). — 1427-31.
32. 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 // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — 20(5). — 758-63.
33. Letocha A.D., Cintas H.L., Troendle J.F., Reynolds J.C., Cann C.E., Chernoff E.J., Hill S.C., Gerber L.H., Marini J.C. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — 20(6). — 977-86.
34. Uveges T.E., Kozloff K.M., Ty J.M., Ledgard F., Raggio C.L., Gronowicz G., Goldstein S.A., Marini J.C. Alendronate treatment of the brtl osteogenesis imperfecta mouse improves femoral geometry and load response before fracture but decreases

es predicted material properties and has detrimental effects on osteoblasts and bone formation // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — 24(5). — 849-59.

35. 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(14). — 947-52.

36. Brown J.J., Zacharin M.R. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 22(1). — 55-63.

37. Panigrahi I., Das R.R., Sharda S., Marwaha R.K., Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta // *J. Bone Miner. Metab.* — 2010. — 28(4). — 451-5.

38. Bradbury L.A., Barlow S., Geoghegan F., Hannon R.A., Stuckey S.L., Wass J.A., Russell R.G., Brown M.A., Duncan E.L. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists // *Osteoporos Int.* — 2012. — 23(1). — 285-94.

39. Papapoulos S.E., Cremers S.C. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356(10). — 1075-6.

40. Whyte M.P., Wenkert D., Clements K.L., McAlister W.H., Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349(5). — 457-63.

41. Munns C.F., Rauch F., Zeitlin L., Fassier F., Glorieux F.H. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — 19(11). — 1779-86.

42. Muschitz C., Fahrleitner-Pammer A., Huber J., Preisinger E., Kudlacek S., Resch H. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis—recent clinical data // *Wien Med. Wochenschr.* — 2012. — 162(17-18). — 374-379.

43. Yuasa T., Yamamoto S., Urakami S., Fukui I., Yonese J. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastases

from urological cancers // *Onco Targets. Ther.* — 2012. — 5. — 221-9.

44. Johnson B.E. Review: Teriparatide reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *Ann. Intern. Med.* — 2012. — 157(6). — JC3-4.

45. Li X., Ominsky M.S., Warmington K.S., Morony S., Gong J., Cao J., Gao Y., Shalhoub V., Tipton B., Haldankar R., Chen Q., Winters A., Boone T., Geng Z., Niu Q.T., Ke H.Z., Kostenuik P.J., Simonet W.S., Lacey D.L., Paszty C. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — 24(4). — 578-88.

46. Sinder B.P., Eddy M.M., Ominsky M.S., Caird M.S., Marini J.C., Kozloff K.M. Sclerostin antibody improves skeletal parameters in a Brtl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta // *J. Bone Miner. Res.* — 2012.

47. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L.A., Koo W.W., Gordon P.L., Neel M., Sussman M., Orchard P., Marx J.C., Pyeritz R.E., Brenner M.K. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta // *Nat. Med.* — 1999. — 5(3). — 309-13.

48. Wong R.S. Mesenchymal stem cells: angels or demons? // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2011. — 459-510.

49. Binder H., Conway A., Hason S., Gerber L.H., Marini J., Berry R., Weintrob J. Comprehensive rehabilitation of the child with osteogenesis imperfecta // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — 45(2). — 265-9.

50. Gerber L.H., Binder H., Weintrob J., Grange D.K., Shapiro J., Fromherz W., Berry R., Conway A., Nason S., Marini J. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1990. — 251. — 254-62.

51. Zions L.E., Ebrahimzadeh E., Stott N.S. Complications in the use of the Bailey-Dubow extensible nail // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1998. — 348. — 186-95.

Получено 16.10.12 ■