

Клинические наблюдения

DOI: 10.15690/pf.v16i1.2001

О.Н. Игнатович¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Т.В. Маргиева¹, Н.В. Журкова¹,
К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация³ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

VI тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая

Контактная информация:

Игнатович Ольга Николаевна, аспирант ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, **тел.:** +7 (499) 134-07-43, **e-mail:** next81@yandex.ru**Статья поступила:** 11.01.2019 г., **принята к печати:** 27.02.2019 г.

Несовершенный остеогенез — генетически гетерогенная группа заболеваний, отличительной чертой которых являются хрупкость костей и переломы, возникающие, как считалось долгое время, вследствие мутаций в генах коллагена. Однако, в течение последнего десятилетия скачок в области генетических открытий обусловил появление новой парадигмы понимания этиологии несовершенного остеогенеза, где большинство случаев связано с наличием дефекта в коллагеновых генах, в то время как редкие, в основном рецессивные формы связаны с дефектами генов, влияющих на посттрансляционную модификацию коллагена. В 2011 г. мутации в гене *SERPINF1* были идентифицированы в качестве молекулярной причины развития VI типа несовершенного остеогенеза, и тем самым, была выявлена новая патофизиология заболевания. Дети с несовершенным остеогенезом VI типа имеют высокую частоту переломов, несмотря на проведение стандартной терапии бисфосфонатами, т.к. площадь минерализованного остеоида кости при данном типе заболевания значительно уменьшена.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез VI типа, ген *SERPINF1*, фактор пигментного эпителия, дети.**(Для цитирования:** Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А. VI тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 30–35. doi: 10.15690/pf.v16i1.2001)**ВВЕДЕНИЕ**

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся хрупкостью костей, проявляющуюся частыми переломами, низкой костной массой, а также другими клиническими симптомами, такими как низкий рост, голубые склеры и несовершенный дентиногенез [1, 2]. Классификация НО, согласно D. Sillescu и колл., осно-

вывается на клинических проявлениях [3]. В данной классификации описаны четыре типа:

- I тип — легкая форма болезни, характеризуется редкими переломами и отсутствием или незначительными деформациями костей;
- II тип — наиболее тяжелая форма со смертельными исходами в неонатальном периоде, характеризуется крайней хрупкостью костей;

Olga N. Ignatovich¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Tea V. Margieva¹, Natalia V. Zhurkova¹,
Kirill V. Savostyanov², Alexander A. Pushkov¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Clinic Case of Rare Type VI Osteogenesis Imperfecta

Osteogenesis imperfecta is genetically heterogeneous group of diseases which are characterized by bone brittleness and fractures. It was thought for a long time that this is happening due to mutations in collagen genes. However, within past decade the understanding of osteogenesis imperfecta etiology has changed as a result of genetics development. The majority of all cases is related to mutations in collagen genes whereas rare mostly recessive forms are related to mutations in genes encoding collagen post-translational modification. Mutations in SERPINF1 gene were chosen as molecular cause of osteogenesis imperfecta type VI in 2011. Thus the new pathophysiology of this disease was revealed. Children with osteogenesis imperfecta type VI have high-frequency of fractures despite the management with bisphosphonates because mineralized bone osteoid is considerably reduced

Key words: Osteogenesis imperfecta type VI, *SERPINF1* gene, pigment epithelium-derived factor (PEDF), children.**(For citation:** Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A. Clinic Case of Rare Type VI Osteogenesis Imperfecta. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 30–35. doi: 10.15690/pf.v16i1.2001)

- III тип — тяжелая форма, характерны множественные переломы, значительные деформации костей и низкий рост;
- IV тип — средняя степень тяжести заболевания с высокой клинической вариабельностью, характерны как редкие, так и множественные переломы костей, приводящие к деформации скелета [3–5].

Указанные типы болезни чаще других описаны в литературе и встречаются на практике. Преобладающее большинство (90%) пациентов с НО имеют мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих коллаген I типа, обуславливая при этом формирование одного из четырех основных типов болезни [6]. Мутации, которые приводят к нулевым аллелям (уменьшение продукции структурно нормального коллагена I типа), способствуют формированию менее тяжелого типа заболевания, в отличие от мутаций, которые приводят к структурной аномалии коллагена при его нормальном количестве. Кроме того, поскольку коллаген I типа состоит из двух α 1-цепей и одной α 2-цепи, мутации в гене *COL1A1*, как правило, характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями, чем в *COL1A2*, так как коллагеновые цепи α 1 составляют 2/3 каждой фибриллы, входящей в коллаген [4, 7].

Обновленная классификация выделяет три дополнительных типа со специфическими гистологическими проявлениями (V–VII) [4, 8]. В настоящее время генетическая классификация включает типы I–XVII, т.к. каждый ген, приводящий к формированию НО, рассматривается как отдельный тип [4, 9, 10]. При этом для клинической картины VI типа, как и для других типов НО, наиболее характерным является повышенная хрупкость костей. Уникальной особенностью данного типа является дефект минерализации костной ткани [11], который приводит к увеличению количества неминерализованного остеоида в трабекулярном и кортикальном участках костей (т.е. остеомаляции), несмотря на нормальный уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и нормальную минерализацию ростовых пластинок (т.е. отсутствие рахита) [12]. НО VI типа имеет аутосомно-рецессивное наследование и вызван биаллельными мутациями в гене *SERPINF1* (ингибирование пептидазы серпина, ветви F, элемента 1), который кодирует циркулирующий белковый производный фактор пигментного эпителия (pigment epithelium-derived factor, PEDF) [13, 14]. Выработка PEDF, ингибирующего дифференцировку остеокластов и, следовательно, резорбцию кости через остеопротегерин и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-би (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), при этом типе болезни снижена. Именно поэтому у пациентов с VI типом НО неэффективна терапия бисфосфонатами [15, 16], представляющими собой «золотой стандарт» лечения несовершенного остеогенеза [17–19]. В настоящее время, для лечения пациентов с остеопорозом, в том числе и при НО, предложено использование препарата деносумаб, который, блокируя антитела к RANKL, предотвращает чрезмерное образование остеокластов и деградацию костной ткани вследствие снижения остеокластической активности. Первые для лечения остеопороза препарат был одобрен в 2010 г. [20].

Представляем клиническое наблюдение пациента с НО VI типа с выявленными гетерозиготными мутациями (нуклеотидная замена с.185G>T, приводящая к аминокислотной замене р.G62V, и инсерция с.992_993insCA, приводящая к сдвигу рамки считывания р.E331Nfs*3) в гене *SERPINF1*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Мальчик Д., возраст 17 лет 9 мес.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза беременных в I триместре, а также на фоне угрозы прерывания на всем протяжении беременности, от первых самостоятельных родов в срок в ягодичном предлежании. Раннее психомоторное развитие по возрасту (начал держать голову с возраста 1 мес, сидит — с 6 мес, ходит — с 10 мес). Прорезывание зубов — с 6 мес. Прибавка в массе тела и росте на первом году жизни согласно возрастным нормам. К 12 мес жизни рост ребенка составлял 74 см, масса тела — 11,2 кг. Признаков рахита по представленной медицинской документации не отмечалось, и, со слов матери, препараты витамина D на первом году жизни не получал. Наличие отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям костной ткани родители отрицают.

Первый перелом (бедренной кости) отмечен с момента начала самостоятельной ходьбы (в возрасте 1 года 1 мес жизни) без какой-либо предшествующей травмы (падение с высоты собственного роста).

В дальнейшем до возраста 6 лет у ребенка было отмечено около 50–60 переломов костей конечностей без предшествующей травмы, на этом фоне с возраста 3 лет отмечено прогрессирующее формирование деформаций длинных трубчатых костей, однако с момента вертикализации и до 6 лет ребенок передвигался самостоятельно. При наблюдении в динамике, к возрасту 6 лет у пациента отмечено отставание в физическом развитии (рост 112 см, масса тела 18,2 кг, что соответствует 3–10-му перцентилю). С возраста 6 лет передвижение было возможно лишь с поддержкой (за руку, с помощью ходунков, костылей). Результаты обследования в динамике (клинические анализы крови и мочи, содержание в крови кальция, фосфора, креатинина, сывороточной щелочной фосфатазы, 25-гидроксивитамина D, паратиреоидного гормона и биохимического анализа мочи) были в пределах нормы.

Проводимая терапия

С возраста 7 лет (2007 г.) была назначена бисфосфонатная терапия препаратом 2-го поколения — памидроновой кислотой (Аредиа, Помега, Памидронат медак) внутривенно в дозе 1,0 мг/кг на введение в течение последовательных 3 дней. В дальнейшем терапия бисфосфонатами проводилась регулярно каждые 4 мес, на фоне чего частота переломов костей сократилась с 9–10 до 6–7 в год.

Рис. 1. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: телескопический штифт в правой (А) и левой (Б) бедренной кости

Fig. 1. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: telescopic rods in right (A) and left (B) femurs

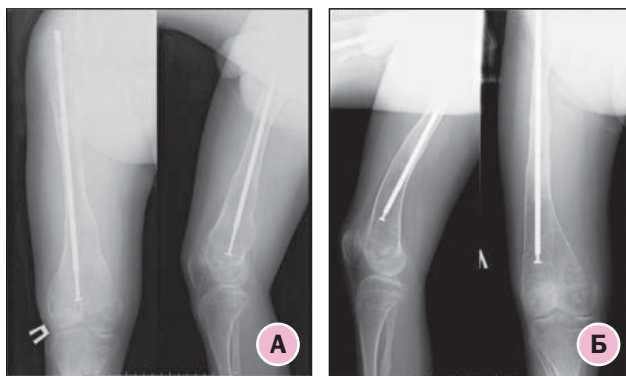


Таблица 1. Биохимические показатели крови пациента на момент первой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Table 1. Blood chemistry values of patient during his first hospitalization in NMRCC

Биохимический показатель крови	Единица измерения	Референтные значения	Результаты исследования
Кальций (общий)	ммоль/л	2,1–2,55	2,38
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Ед/л	60–500	300
Костная фракция ЩФ	%	30,6–85,4	77,6
Креатинин	мкмоль/л	44–88	21
Мочевина	ммоль/л	2,5–6,4	2,6
Мочевая кислота	мкмоль/л	262–452	255
Фосфор	ммоль/л	1,25–1,78	1,39
Витамин D	нг/мл	5,9–59,8	30
Паратгормон	пг/мл	10–65	40,9

В возрасте 12 лет (сентябрь 2012) был выполнен остеосинтез обеих бедренных костей с внедрением телескопических штифтов (в Германии) (рис. 1) После операции ребенок мог ходить с помощью ходунков, однако в связи с многократными переломами костей верхних конечностей за текущий год передвижение посредством ходунков стало невозможным, и с 13 лет ребенок вынужден передвигаться с помощью инвалидного кресла.

Терапия бисфосфонатами возобновлена через 11 мес после остеосинтеза (август 2013), однако повторных введений препарата до ноября 2014 г. не проводилось.

С декабря 2014 г. ребенок наблюдался в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, диагноз несовершенного остеогенеза был подтвержден клинически; по лабораторным данным показатели костного обмена без особенностей (табл. 1), однако в динамике отмечалось повышение активности общей щелочной фосфатазы до 184 Ед/л (норма 55–149 Ед/л) и снижение уровня витамина D в крови до 10,22 нг/мл (норма 30–100 нг/мл).

Возобновлена терапия бисфосфонатами, введения проводились нерегулярно: в декабре 2014 г., затем в апреле 2015 г., марте и июле 2016 г.

В августе 2016 г. и декабре 2017 г. выполнены корригирующие остеотомии левой и правой плечевых костей с установкой TEN, после чего терапия памидроновой кислотой вновь была возобновлена.

По данным проведенного молекулярно-генетического обследования путем секвенирования нового поколения были выявлены характерные для VI типа несовершенного остеогенеза гетерозиготные мутации (с.185G>T, р.G62V и с.992_993insCA, р.E331Nfs*3) в гене *SERPINF1*, подтвержденные методом прямого автоматического секвенирования. Терапия бисфосфонатами была отменена.

Последний перелом отмечался в 16 лет 7 мес (май 2017) — перелом левой бедренной кости в результате падения с инвалидного кресла.

Динамика и исходы

В связи с тяжелым сколиозом (рис. 2) в феврале 2018 г. (в возрасте 17 лет 4 мес) была проведена корригирующая реконструктивная операция с многоуровневой вертебротомией, резекцией позвонка, межпозвонкового диска и связочных элементов сегмента позвоночника из вентрального или заднего доступа, а также репозиционно-стабилизирующий спондилосинтез с использованием костной пластики (спондилоде-



Рис. 2. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: левосторонний S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника

Fig. 2. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: S-shape left-side scoliosis in thoracic spine



Рис. 3. Пациент Д., 17 лет 9 мес, с несовершенным остеогенезом: состояние после оперативного лечения

Fig. 3. Patient D., 17 years 9 months with osteogenesis imperfecta: after surgery

за), погружных имплантатов и стабилизирующих систем (рис. 3). Отмечается гипермобильность суставов. Юноша, как указывалось выше, с возраста 6 лет передвигался с поддержкой (за руку, с помощью костылей, ходунков) и с помощью инвалидного кресла, с возраста 13 лет —

Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани на фоне проводимой терапии бисфосфонатами (памидроновой кислотой)

Table 2. Bone mineral density on bisphosphonates therapy (pamidronic acid)

Возраст пациента	Двухэнергетическая абсорбционная денситометрия поясничного отдела позвоночника	
	Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Z-критерий, SD
14 лет 2 мес (12.2014)	0,538	-2,6
15 лет 9 мес (07.2016)	0,622	-2,5
16 лет 10 мес (08.2017)	0,683	-2,5
17 лет 4 мес (02.2018)	0,592	-3,1

исключительно в инвалидном кресле. Клинических признаков нарушения слуха, зрения, сердечных шумов, затрудненного дыхания, неврологических проблем или несовершенного дентиногенеза не наблюдается, когнитивно ребенок сохранен. На протяжении всего времени наблюдения у мальчика отмечался остеопороз без положительной динамики на фоне проводимой терапии бисфосфонатами (табл. 2).

В настоящее время мальчику 18 лет, имеет выраженную задержку физического развития (рост 134 см, масса тела 29,5 кг, что значительно ниже 3-го перцентиля), деформации верхних и нижних конечностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тип VI НО, характеризующийся тяжестью клинических проявлений от умеренной до тяжелой, был идентифицирован как отдельный тип заболевания около десяти лет назад [11, 21, 22]. На сегодняшний день выявлено 20 уникальных вариантов последовательностей в гене *SERPINF1* у пациентов с НО VI [13, 14, 22–28]. Большинство ранее описанных вариантов мутаций являлись нонсенс-мутациями или мутациями вследствие сдвига рамки считывания, которые, как считается, вызывают нестабильность мРНК и приводят к полной потере экспрессии PEDF [23].

Описанные до сих пор мутации в гене *SERPINF1* характеризуют нормальный синтез, посттрансляционную модификацию и секрецию коллагена I типа [23]. Считается, что PEDF играет роль в гомеостазе костей как ингибитор резорбции костей, поскольку регулирует остеопротегерин, который ингибирует созревание остеокластов [16]. Дальнейшие исследования на роль PEDF в патогенезе НО типа VI должны быть продолжены.

Хотя и предполагается, что снижение секреции PEDF приводит к продукции неминерализованной костной ткани, механизм, с помощью которого это происходит, до конца неизвестен.

Склеры, зубы и орган слуха остаются не задействованы при данном типе заболевания, пациенты здоровы при рождении, а переломы обычно возникают в возрасте старше 6 мес жизни. Вормиевы кости отсутствуют [11, 13, 29, 30], как и у пациента в представленном клиническом случае.

Патогномичной гистологической картиной биоптата костной ткани при НО VI типа является большое количество неминерализованной остеонной ткани, участки остеомалации и дезорганизации костного матрикса, где

пластинчатая структура приобретает вид «рыбьей чешуи» [13, 30]. Выявление повышенного количества неминерализованной остеонной поверхности в кости не является специфичным для НО типа VI, т.к. также может встречаться при НО I, III и IV типов [31], однако, в этих случаях количество остеонной поверхности повышено вследствие высоких обменных процессов в костной ткани, в то время как толщина остеоида является нормальной, а сам процесс минерализации не нарушается, в отличие от такового при НО VI. Напротив, нет никаких признаков того, что активность костного ремоделирования увеличивается при НО VI типа. Дефект минерализации вызывает увеличение как поверхности остеоида, так и его толщины. Таким образом, гистологические характеристики VI типа НО явно отличаются от таковых при других типах НО.

В представленном клиническом случае у ребенка не наблюдалось никаких физических отклонений при рождении, однако в возрасте старше 1 года отмечались частые переломы, остеопения и плохой ответ на терапию бисфосфонатами. На момент последней госпитализации пациенту исполнилось 17 лет 9 мес; из-за частых переломов нижних конечностей, приводящих к тяжелой деформациям, мальчик не может ходить самостоятельно. Не отмечено клинических признаков нарушения слуха, голубых склер или несовершенного дентиногенеза.

У пациентов с НО VI типа нет отличительных рентгенологических признаков, а параметры обмена кальция и фосфора находятся в пределах нормы. На фоне стандартных биохимических показателей костного и минерального обмена у пациента Д. наблюдалось умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы в динамике, что согласуется с дефектом минерализации. По данным рентгенологического обследования также было выявлено нарушение костной минерализации в виде выраженного повышения прозрачности костной ткани в длинных трубчатых костях, позвонках и ребрах. Однако у пациентов с НО VI типа рентгенологических признаков поражения ростовых пластинок не отмечается [11], как и в случае с нашим пациентом.

Учитывая патогенез, отсутствие эффекта от терапии, предположительно вследствие того, что бисфосфонаты связываются с минерализованной поверхностью кости, количество которой при VI типе НО критически мало, и индуцируют апоптоз остеокластов при резорбции, остается дискуссионным вопрос о целесообразности применения описанной группы препаратов при подтверждении данного типа болезни. В настоящее время имеются данные об эффективности применения деносумаба у пациентов с описанным типом заболевания, который действует на остеокласты посредством иного механизма: через ингибирование системы RANK/RANKL/остеопротегерин препарат предотвращает созревание и активацию остеокластов до того, как они адгезируются на костном матриксе [32]. Этот терапевтический эффект характеризуется независимостью от состояния минерализации кости, объясняя наблюдение, описанное ранее, что деносумаб более эффективно снижает резорбцию кости у пациентов с НО VI типа, чем бисфосфонаты [15, 33].

Исследование эффективности данного препарата при VI типе заболевания продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при наличии у пациента переломов, не соответствующих силе травмы, отставании в физическом развитии, формировании деформаций длинных трубчатых костей, позвоночника и некоторых

других внекостных проявлениях требуется обследование ребенка на наличие несовершенного остеогенеза с последующим определением показаний к антирезорбтивной терапии препаратом из группы бисфосфонатов. Для установки диагноза и начала лечения проведение молекулярно-генетического анализа не является обязательным. Однако при отсутствии значимого эффекта от проводимой терапии бисфосфонатами данное исследование позволит уточнить тип болезни и решить вопрос о дальнейшей тактике ведения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании Bionorica, чтение лекций для компаний Bionorica и Alexion.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

Tea V. Margieva — clinical research participation in Bionorica, gives lectures for Bionorica and Alexion.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

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>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

К.В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

А.А. Пушков

<https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):540–557. doi: 10.1038/nrendo.2011.81.
- 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.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101.
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.
- Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3095–3103. doi: 10.1210/jc.2013-1505.
- Bodian DL, Chan T-F, Poon A, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Hum Mol Genet*. 2009;18(3):463–471. doi: 10.1093/hmg/ddn374.
- Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(6):1243–1245. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010.
- Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K. Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13–14):264–270. doi: 10.1007/s10354-015-0368-3.
- Home/OMIM/NCBI. [Accessed 18 Feb 2015] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
- Shapiro JR. *Clinical and genetic classification of osteogenesis imperfecta and epidemiology*. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponseller PD, eds. *Osteogenesis Imperfecta: a translational approach to brittle bone disease*. Elsevier; 2014. pp. 15–22. doi: 10.1016/B978-0-12-397165-4.00002-2.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Bone Miner Res*. 2002;17(1):30–38. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.1.30.
- Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(1):76–80.
- Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res*. 2011;26(26):2798–2803. doi: 10.1002/jbmr.487.
- 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.
- Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfect type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(3):183–188.
- Akiyama T, Dass CR, Shinoda Y, et al. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;391:789–194. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.139.
- Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5–6):485–491. doi: 10.1515/jpem-2012-0016.
- Bishop N, Adami S, Faisal S, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2013;382 (Issue 9902):1424–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61091-0.
- Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. 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;20:977–986. doi: 10.1359/JBMR.050109.
- Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:163–167. doi: 10.1007/s11914-010-0034-z.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377–1385. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16051-0.
- Rauch F, Husseini A, Roughley P, et al. Lack of circulating pigment epithelium-derived factor is a marker of osteogenesis imperfecta type VI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1550–1556. doi: 10.1210/jc.2012-1827.
- Venturi G, Gandini A, Monti E, et al. Lack of expression of SERPINF1, the gene coding for pigment epithelium-derived factor, causes progressively deforming osteogenesis imperfecta with

normal type I collagen. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):723–728. doi: 10.1002/jbmr.1480.

24. Caparrós-Martin JA, Valencia M, Pulido V, et al. Clinical and molecular analysis in families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta identifies mutations in five genes and suggests genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet.* 2013;161A(6):1354–1369. doi: 10.1002/ajmg.a.35938.

25. Cho SY, Ki CS, Sohn YB, et al. Osteogenesis imperfecta type VI with severe bony deformities caused by novel compound heterozygous mutations in *serpinf1*. *J Korean Med Sci.* 2013;28(7):1107–1110. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.1107.

26. Al-Jallad H, Palomo T, Moffatt P, et al. Normal bone density and fat mass in heterozygous SERPINF1 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2446–2450. doi: 10.1210/jc.2014-2505.

27. Minillo RM, Sobreira N, de Faria Soares M, et al. Novel deletion of SERPINF1 causes autosomal recessive osteogenesis imperfecta type VI in two Brazilian families. *Mol Syndromol.* 2014;5(6):268–275. doi: 10.1159/000369108.

28. Stephen J, Girisha KM, Dalal A, et al. Mutations in patients with osteogenesis imperfecta from consanguineous Indian families. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):21–27. doi: 10.1016/j.ajmg.2014.10.001.

29. 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.

30. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(3):175–189. doi: 10.1002/ajmg.c.31334.

31. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2000;26(6):581–589. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00269-6.

32. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2007;40:638–644. doi: 10.1016/j.bone.2006.10.010.

33. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т.12. — №5. — С. 579–588. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. New aspects of genetic basis, classification and treatment of osteogenesis imperfecta: literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):579–588. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1461.