

## ПЕРВОЕ В РОССИИ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА V ТИПА С ТЯЖЕЛЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ СКЕЛЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ С.119С>Т В ГЕНЕ *IFITM5*



© Т.А. Гребенникова, А.О. Гаврилова, А.Н. Тюльпаков, Н.В. Тарбаева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Минздрава РФ, Москва, Россия

Несовершенный остеогенез (НО) – это генетически обусловленная патология опорно-двигательного аппарата, основными клиническими проявлениями которой являются склонность к повторяющимся патологическим переломам и прогрессирующая деформация скелета. На основании клинических признаков выделяют 5 типов НО. В большинстве случаев заболевание обусловлено мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2*, приводящими к дефекту синтеза коллагена 1 типа, который является главным компонентом матрикса кости. До 5% пациентов с НО имеют мутацию в гене *IFITM5*, что приводит к развитию V типа НО. Всего описано около 150 клинических случаев V типа НО, при этом, как правило, выявляется мутация с.-14С>Т в гене *IFITM5*, и только у 5 пациентов описана мутация с.119С>Т:p.S40L.

Патогенез V типа НО до конца не изучен, однако предполагается, что мутации в гене *IFITM5* вызывают нарушение остеобластогенеза, приводящее к нарушению костной микроархитектоники и, как следствие, к повышенной хрупкости костей. Вероятно, существует фенотип-генотипическая корреляция признаков при разных мутациях гена *IFITM5*, однако оценить взаимосвязь ввиду выраженной вариабельности признаков и низкой распространенности заболевания в настоящее время трудно.

В статье приводится первое в России описание клинического случая взрослой пациентки с НО V типа, обусловленного редкой мутацией с.119С>Т:p.S40L в гене *IFITM5*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** несовершенный остеогенез; *IFITM5*; BRIL; терипаратид; перелом.

### FIRST DESCRIPTION OF A TYPE V OSTEOGENESIS IMPERFECTA CLINICAL CASE WITH SEVERE SKELETAL DEFORMITIES CAUSED BY A MUTATION P.119C> T IN *IFITM5* GENE IN RUSSIA

© Tatiana A. Grebennikova, Alina O. Gavrilova, Anatoliy N. Tiul'pakov, Natalia V. Tarbaeva, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary connective tissue disorder. Main clinical manifestations include recurring pathological fractures and progressive skeletal deformation. Five types of OI are distinguished based on clinical symptoms. In most cases, the disease is caused by mutations in the *COL1A1* and *COL1A2* genes, leading to a defect of type 1 collagen synthesis, which is the main component of the bone matrix. Up to 5% of patients with OI have a mutation in *IFITM5* gene, which leads to the development of OI type V. Approximately 150 cases of the OI type V are described in the literature, and mutation с.-14С>Т in *IFITM5* gene is found in most of the cases. Only 5 patients have a с.119С>Т: p.S40L.mutation.

Pathogenesis of OI type V is not fully understood. It is assumed that mutations in the *IFITM5* gene cause impaired osteoblastogenesis, decreased bone mineral density and multiple low-traumatic fractures. There is probably a phenotype-genotypic correlation in cases with different mutations of the *IFITM5*. However, it is currently difficult to assess the relationship in view of the variability of the characters and the low prevalence of the OI type V.

We present the first description in Russia of the clinical case of an adult patient with OI type V due to a rare mutation p.119C> T: p.S40L in the *IFITM5* gene.

**KEYWORDS:** osteogenesis imperfecta; *IFITM5*; BRIL; teriparatide; fracture.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Несовершенный остеогенез (НО) также известен как «хрустальная болезнь», или болезнь Лобштейна–Вролика, – это редкое клинически гетерогенное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение гистогенеза костной ткани, характеризующееся нарушением костной микроархитектоники, снижением минеральной плотности костной ткани (МПК),

повышением хрупкости скелета и, как следствие, склонностью к множественным повторяющимся низкотравматичным переломам костей. У пациентов с НО в зависимости от типа заболевания отмечаются разной степени выраженности деформации конечностей, сине-голубые склеры, гипермобильность суставов, снижение слуха, нарушение формирования зубов, низкий рост. Распространенность НО в популяции составляет 6–7:100 000 новорожденных [1].



Первая классификация была предложена в 1979 г. Silence [2], когда на основании клинико-рентгенологических данных выделили 4 типа НО:

- I тип – характеризуется легкой и средней степенью тяжести заболевания, наличием голубых склер, возможным нарушением слуха;
- II тип – летальная перинатальная форма. Характерны внутриутробные переломы, нарушение минерализации костей черепа, деформации конечностей. Часто респираторные осложнения приводят к летальному исходу;
- III тип – протекает с множественными переломами и тяжелой прогрессирующей деформацией скелета, характерен несовершенный дентиногенез;
- IV тип – характеризуется отсутствием голубых склер и варьирующей клинической картиной: от легких (как при I типе) до тяжелых (напоминающих III тип) форм НО.

В 2000 г. Glorieux et al. описали несколько пациентов с НО, у которых в клинической картине присутствовали отличительные черты, не укладывающиеся ни в один из четырех типов НО. У пациентов не наблюдалось синеголубых склер и признаков несовершенного дентиногенеза. Среди основных особенностей отмечались формирование гиперпластических костных мозолей после корригирующих операций и переломов, наличие прогрессирующей гетеротопической оссификации межкостной мембраны предплечья, вывих головки лучевой кости. Гистологическая картина костных биоптатов представляла собой сетчатоподобное, описанное как «mesh-like», расположение пластинок костной ткани. Таким образом, принимая во внимание особенности клинической картины, было предложено выделить V тип НО [3].

В дальнейшем было выявлено несколько генов, мутации в которых приводят к развитию НО [4], и классификация заболевания была расширена до 15 типов НО [5, 6]. В 2009 г. на собрании Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (INCDs), ввиду того, что использование генетической классификации в рутинной практике затруднительно, а также в связи с отсутствием ярких клинических особенностей новых типов, было принято решение использовать классификацию Silence, основанную на клинических признаках, с добавлением V типа НО. Согласно последней классификации, для V типа НО характерны мутации в гене *IFITM5* [7]. В настоящее время в зарубежной литературе описано около 150 пациентов с V типом НО, в отечественной – 1 клинический случай [8].

Ввиду редкой встречаемости данного заболевания приводим клиническое наблюдение пациентки с НО V типа, подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием крови – мутация с.119C>T:p.S40L в гене *IFITM5*.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М., 32 лет, обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на боль в шее, спине, правом плечевом суставе и в обоих тазобедренных суставах, также беспокоили эпизоды учащенного сердцебиения.

При осмотре обращал на себя внимание внешний вид пациентки: низкорослость с укорочением и деформацией верхних и нижних конечностей во всех отделах с формированием контрактур суставов, выраженная сколиотическая S-образная деформация позвоночника, уплощение грудной клетки. Рост 95 см, вес 30 кг, ИМТ = 33,2 кг/м<sup>2</sup>. Наблюдалось значительное ограничение движений в правом лучезапястном, локтевом и обоих плечевых суставах, ограничение разгибания в левом локтевом суставе, атрофия мышц нижних конечностей. Из-за выраженной деформации скелета пациентка передвигалась исключительно с помощью кресла-каталки, а выполнение жизненно необходимых физиологических и бытовых потребностей сопряжено с постоянной помощью ухаживающих лиц.

Из анамнеза известно: первый перелом возник во внутриутробном периоде развития, диагноз НО был поставлен после рождения на основании клинической картины, молекулярно-генетическое исследование не проводилось. Следует отметить, что наследственный анамнез у пациентки не отягощен. В детском возрасте пациентка перенесла многочисленные переломы длинных трубчатых костей нижних и верхних конечностей, ключиц, ребер. В 7-летнем возрасте в течение года выполнено 5 этапных корригирующих операций с металлоостеосинтезом на бедренных и большеберцовых костях. В 13 лет пациентка утратила способность к самостоятельному передвижению, с того времени передвигается с помощью кресла-каталки. С 18 лет длительное время переломов не было.

С 26 лет пациентка получала терапию препаратами кальция (750 мг/сут) и альфакальцидолом (1,25 мкг/сут). В том же возрасте однократно вводилась золедроновая кислота 2,5 мг внутривенно капельно без развития осложнений, через год было проведено повторное введение золедроновой кислоты 2,5 мг. В 27 лет манифестировал артрит обоих тазобедренных суставов. В 28 лет с учетом эпизода почечной колики и отхождения конкремента почки отменены препараты кальция и витамина D. В возрасте 29 лет пациентка перенесла новый патологический перелом левого локтевого отростка с замедленной консолидацией. С 32 лет до момента госпитализации получала лечение колекальциферолом 5000 МЕ/сут.

В стационаре при исследовании фосфорно-кальциевого обмена (табл. 1) показатели в пределах референсных значений, отмечено повышение уровня остеокальцина до 47,42 нг/мл, что могло быть связано с наличием нового патологического перелома. Для оценки состояния позвоночника и грудной клетки проведена мультиспиральная компьютерная томография скелета (МСКТ) (рис. 1), по результатам которой выявлены множественные компрессионные переломы позвонков с формированием «рыбьих позвонков», выраженный S-образный сколиоз пояснично-грудного отдела позвоночника, атланта-аксиальный подвывих, умеренно выраженная платиспондилия, консолидированный перелом в костном отрезке XI ребра слева, частичное сращение костей предплечья. С учетом выраженной деформации скелета данные денситометрии оказались неинформативны.

Принимая во внимание выраженную деформацию грудной клетки, жалобы на эпизоды учащенного сердце-

Табл. 1. Данные лабораторных исследований пациентки М.

Параметр	Значение	Референсный интервал
Остеокальцин, нг/мл	147,42	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,422	0,3–0,57
Паратгормон, пг/мл	40,54	15–65
Кальций общий, ммоль/л	2,26	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,07	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	0,74	0,74–1,52
Витамин D, нг/мл	59,1	30–100
Креатинин, мкмоль/л	44,8	50–98
Кальций суточной мочи, ммоль/л	2,66	2,5–8



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография пациентки М. Компрессионные переломы позвонков с формированием «рыбьих позвонков», выраженный S-образный сколиоз пояснично-грудного отдела позвоночника, атлантоаксиальный подвывих, умеренно выраженная платиспондиллия, консолидированный перелом в костном отрезке XI ребра слева, частичное сращение костей предплечья.

биения, проведено обследование сердечно-сосудистой системы. Согласно эхокардиографическому исследованию клапанный аппарат без патологии, камеры сердца не расширены, нарушений локальной кинетики нет, диастолическая функция не нарушена, митральная и трикуспидальная регургитации незначительной степени. По результатам суточного мониторирования ЭКГ: ритм синусовый с эпизодами синусовой аритмии в период сна и бодрствования, пауз нет, PQ макс. 160 мс, частота сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд/мин в течение дня, 66 уд/

мин ночью и 74 уд/мин за весь период регистрации, максимальное значение ЧСС 134 уд/мин в 07:59, минимальное – 47 уд/мин в 03:50, зарегистрирована 1 одиночная суправентрикулярная экстрасистола, интервал ST–T без диагностически значимой динамики. Таким образом, на основании проведенного кардиологического обследования диагностирована синусовая тахикардия, назначен прием метопролола сукцината 50 мг/сут.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено молекулярно-генетиче-

ское исследование, по результатам которого выявлена мутация с.119C>T:p.S40L в гене *IFITM5*, что подтверждает диагноз НО V типа.

Учитывая молодой возраст пациентки, прогрессирующую деформацию скелета, многочисленные внепозвоночные переломы в анамнезе, неэффективность ранее назначенной терапии бисфосфонатами, Врачебной комиссией было принято решение о назначении анаболической терапии терипаратидом в дозе 20 мкг/сут подкожно в течение одного года, в сочетании с препаратами кальция 1000 мг/сут и колекальциферолом 2500 МЕ/сут.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное время генетическая природа V типа НО оставалась неясной и только в 2012 г. была описана мутация в гене *IFITM5*: с.-14C>T [9, 10]. В 2014 г. найдена еще одна, менее распространенная мутация этого гена: с.119C>T:p.S40L [11, 12, 13]. К 2019 г. в литературе описано всего 5 пациентов [11–15], у которых выявлена данная мутация, в России не было описано ни одного клинического случая.

Патогенетический механизм развития клинико-рентгенологических проявлений V типа НО полностью не изучен, однако известно, что наибольшая экспрессия белка *IFITM5* (interferon-induced transmembrane protein 5), также называемого BRIL-белком (bone-restricted *IFITM*-like protein) наблюдается в созревающих остеобластах, что свидетельствует о его роли в формировании и минерализации костной ткани [16, 17]. При изучении мышинной модели мутация в гене *IFITM5* (с. – 14C>T) привела к нарушению остеобластогенеза, потере МПК, патологическим переломам, возникновению деформаций длинных трубчатых костей и неправильному развитию грудной клетки [18].

Согласно описанным ранее клиническим наблюдениям для V типа НО характерна вариабельность клинической симптоматики. Показано, что среди специфичных признаков формирование гипертрофической костной мозоли встречается не так часто, как оссификация межкостной мембраны и вывих головки лучевой кости. Интересно, что возникновение гипертрофической костной мозоли иногда является спонтанным явлением, не связанным с предшествующими операциями и переломами. Кроме того, отмечается, что мужчины более склонны к образованию гипертрофической костной мозоли, нежели женщины, а развитие тяжелого сколиоза, наоборот, чаще наблюдается у женщин [19, 20].

В 2019 г. были описаны новые клинические признаки V типа НО у пациентов из Китая (ханьцев): специфические черты лица (широко посаженные глаза, плоский нос, широкая челюсть, маленький рот с тонкими губами, короткий широкий лоб), контрактуры суставов; у нескольких пациентов был обнаружен коксартроз без четкого причинного механизма [19]. Для пациентов с мутацией с.119C>T:p.S40L в гене *IFITM5* общим являлось возникновение переломов во внутриутробном периоде развития, выраженные деформации конечностей, низкорослость, компрессионные переломы позвонков, уплощенная грудная клетка, неспособность к самостоятельному передвижению, а также отсутствие формирования гипертрофической костной мозоли [15].

В представленном клиническом наблюдении пациентки М. впервые в России выявлена мутация с.119C>T:p.S40L в гене *IFITM5*. Наблюдается характерная для данного генотипа клиническая картина: развитие патологического перелома во внутриутробном возрасте, частичное сращение костей предплечья (по результатам МСКТ), вследствие чего отмечаются ограничение супинации и пронации правого предплечья, коксартроз тазобедренных суставов, наличие контрактур суставов, уплощенная грудная клетка, тяжелый сколиоз, компрессионные переломы тел позвонков и выраженные деформации конечностей.

Основной целью лечения НО является предупреждение развития новых патологических переломов, для чего используют антирезорбтивную терапию бисфосфонатами (БФ), деносумабом или анаболическую – терипаратидом.

БФ являются аналогами неорганических пиррофосфатов, их действие направлено на замедление костной резорбции посредством угнетения функции остеокластов. Применение БФ при НО приводит к повышению МПК, однако ни в одном из проведенных исследований не было доказано их влияние на уменьшение частоты переломов [21, 22, 23]. Вероятнее всего, это связано с тем, что хрупкость костной ткани при НО обусловлена не только низкой МПК, но и патологией костного матрикса. Тем не менее лечение БФ активно применяется как в России, так и в мире для лечения детей с НО, т.к. терапия БФ в детском возрасте более эффективна, чем во взрослом при данной патологии [24, 25, 26]. Вопрос, приводит ли увеличение МПК в результате лечения БФ к снижению частоты переломов у пациентов с НО, остается открытым [26].

Деносумаб, в отличие от БФ, не нарушает функции остеокластов, угнетая непосредственно остеокластогенез. Деносумаб показал свою эффективность у детей с НО III типа, вызванным мутацией в гене *SERPINF1*, при отсутствии эффекта от лечения БФ, ввиду особенностей патогенеза [27].

Терипаратид представляет собой рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, его действие заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. Следует отметить, что использование терипаратида не одобрено у детей в связи с возможностью развития неопластического процесса (остеосаркомы) [28]. У взрослых пациентов с I типом НО наблюдался анаболический ответ на лечение терипаратидом со стороны остеобластов, однако он был несколько ниже, чем при постменопаузальном остеопорозе [29]. При легком течении НО на фоне терапии терипаратидом повышались сывороточные уровни маркеров формирования костной ткани [30], увеличивалась МПК бедренной кости и позвоночника [29, 31, 32]. Однако у пациентов с более тяжелыми формами НО (III и IV тип) на фоне 18 мес лечения терипаратидом не отмечалось никаких положительных эффектов [32]. При V типе НО, ввиду низкой распространенности, эффективность лечения терипаратидом не изучена, поэтому в клиническом наблюдении, представленном в данной статье, терипаратид был назначен на 12 мес с решением вопроса об изменении тактики лечения по результатам года терапии.

Перспективным для лечения НО представляется применение ромосозумаба (моноклонального антитела к склеростину), который обладает как анаболическим, так и антирезорбтивным действием одновременно [33]. Помимо лекарственной терапии, пациентам с V типом НО требуется обязательное ортопедическое сопровождение, однако необходимо учитывать, что оперативные вмешательства также требуют особой осторожности в связи с существующим риском образования гиперпластических мозолей [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных клинических проявлений V типа НО является развитие множественных патологических переломов различной локализации, приводящих к тяжелым деформациям конечностей и грудной клетки, которые значительно снижают качество жизни, а в дальнейшем приводят и к потере возможности самостоятельного передвижения. Эта проблема требует мультидисциплинарного подхода к оптимизации ранней диагностики

и лечения заболевания, предупреждения развития инвалидизации пациентов.

В настоящее время, к сожалению, не существует патогенетической терапии НО, более того, механизмы развития НО остаются до конца не изученными, для лечения заболевания используется антирезорбтивная и анаболическая терапия, которая повышает МПК, однако ее влияние на риск возникновения новых переломов оценить сложно. Все это требует проведения исследований и накопления знаний с целью выбора оптимальной тактики ведения «хрупких» пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101-116. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15(9):1650-1658. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-1481. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>
- Shapiro JR. Clinical and Genetic Classification of Osteogenesis Imperfecta and Epidemiology. 2014;15-22. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397165-4.00002-2>
- Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Несовершенный остеогенез как причина летального исхода. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 23-27. [Malygina AA, Grebennikova TA, Tjulpakov AN, Belaya ZE. Osteogenesis imperfecta as a cause of death. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(1):23-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9733>
- Bonafé L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2869-2892. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>
- Яхьяева Г.Т., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. V тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — №1. — С. 79-84. [Yakhyayeva GT, Margieva TV, Namazova-Baranova LS, et al. Clinical Case of Rare Type V Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):79-84. (In Russ.)]
- Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):343-348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.005>
- Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):349-357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>
- Farber CR, Reich A, Barnes AM, et al. A novel IFITM5 mutation in severe atypical osteogenesis imperfecta type VI impairs osteoblast production of pigment epithelium-derived factor. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1402-1411. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2173>
- Guillen-Navarro E, Ballesta-Martinez MJ, Valencia M, et al. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(5):1136-1142. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36409>
- Hoyer-Kuhn H, Semler O, Garbes L, et al. A nonclassical IFITM5 mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1387-1391. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2156>
- Liu Y, Asan, Ma D, et al. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2985-2995. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4143-8>
- Moffatt P, Gaumont MH, Salois P, et al. Bril: a novel bone-specific modulator of mineralization. *J Bone Miner Res*. 2008;23(9):1497-1508. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080412>
- Hanagata N, Li X, Morita H, et al. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(3):279-290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0221-0>
- Hanagata N, Li X, Morita H, et al. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(3):279-290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0221-0>
- Lietman CD, Marom R, Munivez E, et al. A transgenic mouse model of OI type V supports a neomorphic mechanism of the IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res*. 2015;30(3):489-498. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2363>
- Cao YJ, Wei Z, Zhang H, Zhang ZL. Expanding the Clinical Spectrum of Osteogenesis Imperfecta Type V: 13 Additional Patients and Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:375. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00375>
- Clewemar P, Hailer NP, Hailer Y, et al. Expanding the phenotypic spectrum of osteogenesis imperfecta type V including heterotopic ossification of muscle origins and attachments. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00723. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.723>
- Ward LM, Rauch F, Whyte MP, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-364. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0636>
- Rauch F, Munns CF, Land C, et al. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(7):1282-1289. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090213>
- Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, et al. 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):285-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1658-2>

24. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
25. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23(3):e894-904. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000236>
26. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):367-383. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532>
27. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(3):183-188.
28. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002;30(3):312-321. doi: <https://doi.org/10.1080/01926230252929882>
29. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(5):448-452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9770-2>
30. Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 97-102. [Grebennikova TA, Troshina VV, Belaia ZE. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):97-102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190323>
31. Leali PT, Balsano M, Maestretti G, et al. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: a prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):153-156. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.153>
32. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124(2):491-498. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71101>
33. Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Антитела к склеростину как новая анаболическая терапия остеопороза. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 21-29. [Mamedova EO, Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Sclerostin antibodies as novel anabolic therapy for osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):21-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10127>
34. Белова Н.А., Костик М.М., Буклаев Д.С., и др. *Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом*. — М.; 2015. [Belova NA, Kostik MM, Buklaev DS, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokol) po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi patsientam s nesovershennym osteogenezom*. Moscow; 2015. (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Гребенникова Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [**Tatiana A. Grebennikova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

**Гаврилова Алина Олеговна**, клинический ординатор [**Alina O. Gavrilo**, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; email: a.o.gavrilo@list.ru

**Тюльпак Анатолій Николаевич**, д.м.н. [**Anatoly N. Tiulpakov**, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

**Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, PhD]; email: ntarbaeva@inbox.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454> eLibrary SPIN: 5808-8065

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD]; email: jannabelaya@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., проф., академик РАН [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: teofrast2000@mail.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Гребенникова Т.А., Гаврилова А.О., Тюльпак А.Н., и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №2 — С.32-37. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12103>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Grebennikova TA, Gavrilo AO, Tiulpakov AN, et al. First description of a type V osteogenesis imperfecta clinical case with severe skeletal deformities caused by a mutation p.119C> T in *IFITM5* gene in Russia. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):32-37. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12103>