

当代诊断和治疗儿童成骨不全症的方法

CURRENT APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

© M.E. Burtsev^{1, 2}, A.V. Frolov^{1, 2}, A.N. Logvinov^{1, 2}, D.O. Ilyin¹, A.V. Korolev^{1, 2}¹ European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia;² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Received: 26.12.2018

Revised: 18.02.2019

Accepted: 06.06.2019

成骨不全症 (OI) 是一种骨发育不良, 其特点是骨质脆性和长骨畸形。大约有 85% 的 OI 病例是由于 I 型胶原蛋白编码基因 (*COL1A1* 和 *COL1A2*) 中显性常染色体突变所引起的, 可影响胶原质的结构或量。剩余病例是由于负责翻译后修饰、加工和胶原蛋白交联、骨矿化和骨细胞分化的蛋白质突变引起的。在过去十年, 出现了新的隐性、显性和 X 连锁遗传。因此, 新型 OI 添加到 Sillence 分类中, 并且形成一种新的包含 XVIII 型的基因分类。OI 患者的治疗是一项复杂的工作, 需要多学科合作。药理学治疗基于二磷酸盐治疗, 可提高骨矿物质密度。在本文中, 我们将介绍其他治疗方法, 并研究治疗的效果。尽管存在并发症, 但肢体骨折和畸形的手术治疗对患者的生活质量产生积极的影响。有关可伸缩和不可伸缩固定器的选择存在很大争议。骨折和手术后的康复在恢复过程中起到非常重要的作用。

关键词: 成骨不全症; I 型胶原质; 骨折; 畸形; 骨矿物质密度; 二磷酸盐; 多学科合作; 伸缩式髓内钉; 截骨术; 康复。

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable bone dysplasia characterized by bone fragility and long bone deformities. Approximately 85% of OI cases are caused by dominant autosomal mutations in the type I collagen coding genes (*COL1A1* and *COL1A2*), which affect the quantity or structure of collagen. The remaining percentage of cases is caused by mutation in the proteins responsible for posttranslational modification, processing and crosslinking of collagen, bone mineralization, and osteoblast differentiation. In the past decade, new recessive, dominant, and X-linked inheritance. As a result, new types of OI were added to the Sillence classification, and a new genetic classification consisting of XVIII types is formed. Treatment of patients with OI is a complex task which requires a multidisciplinary care. Pharmacological treatment is based on bisphosphonate treatment, which increases the bone mineral density. In this article, we will describe other approaches in which the effectiveness is studied. Surgical treatment of the fractures and deformities of the extremities showed a positive effect on the patients' quality of life, despite existing complications. There are a lot of debates about the choice between telescopic and non-telescopic fixators. Rehabilitation plays huge role in the recovery process after fracture and surgeries.

Keywords: osteogenesis imperfecta; collagen type 1; fracture; deformity; bone mineral density; bisphosphonates; multidisciplinary approach; telescopic nail; osteotomy; rehabilitation.

引言

成骨不全症 (OI) 也称为 Lobstein-Vrolik 病, 是一种表型和基因型异质性遗传结缔组织发育不良 [1]。其在新生儿中的发病率为 1:10,000 - 1:20,000。该疾病主要是以常染色体显性方式遗传, 但也有极少数以常染色体隐性 and X 连锁型方式遗传。大约有 85% 的病例是由于 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因的突变引起的, 其负责 I 型胶原质的合成。在其他病例中, 其发病原因是由于负责调节胶原蛋白合成、胶原纤维形成和成骨细胞功能的蛋白质基因突变。主要的骨骼征象为经常性骨折, 长骨、肋骨和脊柱进行性畸形, 发育不良, 关节超弹性和肌无力 [2]。主要的骨外征象包括牙质生成发育不全、巩膜颜色改变, 以及传导性或感觉神经听力障碍 [3]。心血管系统 (主动脉根扩张和心脏瓣膜病变) 和呼吸系统改变为极少见的疾病系统征象 [4]。

病因学与发病机制

OI 的发病原因为 I 型胶原蛋白合成遭到破坏。I 型胶原蛋白是骨骼、皮肤和韧带中细胞间质的主要蛋白质 [1, 5, 6]。它构成人体总蛋白质的大约三分之一 [7]。它是一种三股螺旋, 包括两个 pro- $\alpha 1$ 链和一个 pro- $\alpha 2$ 链, 分别由 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因合成。

突变使修饰后的 α -链折叠变慢。因此, 参与翻译后修饰的酶与 α -链的反应时间变长, 破坏其结构 [8]。这种破坏导致胞外分泌受损和胶原蛋白分子交联为原纤维, 从而引起细胞凋亡激活 [3, 6]。由于这些改变引起异常的胶原蛋白纤维形成, 因此破坏了骨组织的结构。这些过程也可影响骨重建。在较严重的 OI 病例中, 破骨细胞和成骨细胞的数量增加, 表示骨重建过程加快 [9]。

在大约 85%-90% 的病例中, OI 是由于 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因中的常染色体显性突变引起的 [1, 3, 5, 7]。这些突变导致 I 型胶原蛋白的数量和质量发生改变 [6]。定量缺陷是由于无效等位基因形成造成的, 胶原蛋白结构不发生改变, 其数量减少一半。在这种情况下, 病程为轻度 [1, 6, 7]。定性缺陷是由于甘氨酸被较大的氨基酸替代, 导致破坏了三股螺旋的形成过程和 I 型前胶原蛋白分子的结构改变 [3, 6]。

在过去 15 年, 通过对 OI 患者的基因组进行研究, 发现了新的发病原因: 负责翻译后修饰、伴侣蛋白连接、折叠和胶原蛋白缝合的蛋白质基因突变。新基因的发现极大地促进了我们了解 OI 发病的细胞和生物发病机制 [9]。在 OI 患者中, 我们发现了与胶原蛋白无关, 但破坏了骨矿化、成骨细胞分化, 以及机能的骨形成过程的改变。我们发现了常染色体隐性、X 连锁和其他的常染色体显性遗传路径。2000 年, 第一个具有常染色体显性遗传的 *IFITM5* 基因中的与胶原蛋白无关的突变被发现 [5, 10, 11]。其特点是过度膨胀的愈伤组织形成和骨间膜骨化。2006 年, Morello 等人描述了 *CRTAP* 基因中, 具有常染色体隐性遗传形式的第一个突变 [12]。迄今为止, 我们已经知道了 18 个基因, 其突变可导致 OI 的表型征象。翻译后胶原蛋白修饰遭到破坏以及羟基化缺陷是由于 *CRTAP*、*LEPRE1* 和 *PPIB* 基因导致的: 骨形成和矿化受损的原因是 *IFITM5* 和 *SERPINF1* 基因; 末端前肽裂解缺陷的原因是 *BMP1* 基因; 与伴侣蛋白相互作用和胶原蛋白缝合遭到破坏的原因是 *SERPINH1*、*FKBP10* 和 *PLOD2* 基因; 成骨细胞分化和机能遭到破坏的原因是 *SP7*、*TMEM38B*、*WNT1*、*CREB3L1*、*SPARC*, 和 *MBNPS2*。超过 1500 个突变被发现并记录于 OI 变异数据库中。

分类

D.O. Sillence 于 1978 年第一次提出了 OI 的分类。该分类基于临床和 X 光影像数据以及遗传方式。Sillence 将其分为四种类型，并以罗马数字编码 [13]。OI 类型以被描述的顺序进行编码。所有类型的发病原因都是由于负责 I 型胶原蛋白合成的 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因的常染色体显性突变。病程变化较大，包括从轻度到围产期死亡的病例 [2]。依据疾病严重程度类型分布如下： $I < IV < III < II$ 。但是，很多作者指出，OI 的特点是，即使是在一种类型内和一个家系内，其征象仍具有较强的变异性 [1, 3, 7, 14]。至今为止，Sillence 分类是临床实践中最常用的分类方法。

I 型的严重程度最轻，特点是经常性骨折、蓝巩膜和听力障碍。在儿童开始行走的早期时候出现骨折；生长完成后骨折频率下降。通常身材正常。出现肢体畸形和牙质生成发育不全的情况较为少见。

II 型为围产期死亡病例，其征象最为严重（如果儿童在出生时幸存）。在子宫内可发现多处骨折。通常四肢短小，具有弓状变形。巩膜为蓝色或灰色。由于小胸而引起的呼吸衰竭、肋骨骨折，以及与胶原蛋白相关的肺组织异常而引起的肺炎而导致死亡 [4]。

III 型的特点是进行性肢体畸形。在患者的一生将经历几百次骨折。患者面部形状通常为三角形，有额结节；巩膜为蓝色或灰色。症状还包括牙质生成发育不全、椎体压缩、脊柱侧凸和扁颅底。身材非常矮小。

IV 型的严重程度为中度。骨折的发生率为几十次；很多患者可以行走。该型的特点为牙质生成发育不全、颅底凹陷、听力障碍和生长变异性。

之后，在该分类中又增加了 V 型，其特点也包括经常性骨折。但其特殊性包括前臂形成过度膨胀的愈合组织和骨间膜骨化。

随着遗传学的发展，我们还发现了其他导致 OI 发病的基因。每一个新的基因都以罗马数字编制新的类型。这就是基因分类的基础，目前包括八个类型（表 1）[1]。但是，在日常的临床实践中应用该分类较为困难，因为在新类型与传统的 Sillence 四种类型之间没有明确的差异。

2009 年，国际骨骼体质障碍研究命名小组（INCDS）基于表型，提出类似于 Sillence 分类的 OI 的五个类型（表 2）[5, 14, 15]。这五种类型以阿拉伯数字命名，包括所有类型的 OI 和其他骨发育不良，表现为骨密度降低，例如：Brooke-Spiegler 综合征、神经胶质瘤综合征、青少年特发性骨质疏松症，和早衰型先天性结缔组织异常 [14, 16]。根据新的分类，Van Dijk 和 Sillence 发表的论文中描述了表型特征 [5]。最后一个版本的分类在 2015 年发表的《遗传性骨病的疾病分类和分类》(Nosology and Classification of Genetic Skeletal) 文章中发布 [15]。

诊断

OI 诊断基于临床症状和既往症数据——围产期年龄的骨折或亲属中较高的骨折发病率。对于较轻的 OI，患者没有典型的表型征象，但易于发生骨折，采用基因检测进行诊断 [17]。一些国家采用遗传研究在家庭中经常出现骨折的可能原因中排除亲子暴力。研究显示，在美国，262 个儿童骨折的案例中有 11 个案例是由于亲子暴力导致的。根据遗传研究的结果，其中有六个案例被确定为 OI 的原因 [18]。根据《遗传

表 1

成骨不全症的一般分类 [1]

突变基因	蛋白质	类型	遗传方式	临床特征
胶原蛋白合成和结构遭到破坏				
<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	$\alpha 1$ (COL1A1) 和 $\alpha 2$ (COL1A2) 胶原蛋白	I, II, III, IV	AD	D. Silience 描述的典型表型
骨矿化被破坏				
<i>IFITM5</i>	由横跨膜蛋白诱发的 骨干扰素 (BRIL) (IFM5)	V	AD	骨骼畸形严重程度从无到重度；巩膜颜色 从正常到蓝色；可能出现骨间膜骨化， 桡骨头脱臼和听觉损耗
<i>SERPINF1</i>	色素上皮衍生因子 (PEDF)	VI	AR	骨骼畸形严重程度从中度到重度； 类骨质、鳞片状骨结构
胶原蛋白翻译后修饰遭到破坏				
<i>CRTAP</i>	软骨相关蛋白 (CRTAP)	VII	AR	严重近端肢体长度不均衡和白色巩膜
<i>P3H1</i> (<i>LEPRE1</i>)	脯氨酰 3-羟化酶 1 (P3H1)	VIII	AR	
<i>PP1B</i>	(异构酶 B) 肽基-脯氨酰 顺反异构酶 B	IX	AR	严重的肢体畸形和灰色巩膜
胶原蛋白形成和伴侣蛋白组合遭到破坏				
<i>SRPINH1</i>	丝氨酸蛋白酶抑制剂 H1 (HSP47)	X	AR	严重的骨骼畸形、蓝色巩膜、牙质生成发育 不全、皮肤异常、腹股沟疝
<i>FKBP10</i>	65kDa FK506 结合蛋白 (FKBp65)	XI	AR	骨骼畸形的严重程度从轻度到重度；虹膜 颜色从正常到灰色；出现先天性挛缩
<i>PLOD2</i>	赖氨酸羟化酶 2 (LH2)		AR	骨骼畸形的严重程度从中度到重度不等； 出现进行性关节挛缩
<i>BMP1</i>	骨形态生成蛋白 1 (BMP1)	XII	AR	骨骼畸形的严重程度从轻度到重度不等； 出现脐疝
成骨细胞分化和形成遭到破坏				
<i>SP7</i>	转录因子 (osterix) (SP7)	XIII	AR	严重的骨骼畸形，出牙较晚， 面部发育不全
<i>TMEM38B</i>	三聚物 细胞内标题通道类型 B (TRIC -B)	XIV	AR	严重的肢体畸形；巩膜颜色从正常到蓝色
<i>WNT1</i>	原癌基因 Wnt-1 (WNT1)	XV	AR/AD	严重的骨病、白色巩膜，神经功能缺损
<i>CREB3L1</i>	旧星形胶质细胞诱发物质 (OASIS)	XVI	AR	严重的骨畸形
<i>SPARC</i>	骨黏连蛋白 (SPARC)	XVII	AR	进行性骨脆性
<i>MBTPS2</i>	膜结合转录因子位-2 蛋白酶 (S2P)	XVIII	H	骨骼畸形的严重程度从中度到重度不等； 出现蓝色巩膜、脊柱侧凸和胸部畸形

注释：Ad - 常染色体显性；AR - 常染色体隐性；X - X-连锁。

成骨不全症的修改分类 [5]

新分类的成骨不全症类别	表型特征	成骨不全症或疾病的类型
1	轻度, 无畸形	I
2	重度, 围产期死亡或死亡	II
3	从中度到重度, 有严重的畸形	III、VI、VIII、IX、X, Brooke I 型综合征
4	中度, 有较大变异性	IV、VII、XI、XII、XIII
5	中度, 包括导致骨间膜骨化的骨病状。	V、神经胶质瘤综合征、特发性青少年骨质疏松症, I 型和 II 型 Brooke 综合征

性骨病的疾病分类和分类》文章中给出的分类标准数据和基因分析数据来确定 OI 的类型。确定 OI 的类型对于评估疾病严重程度、预测可能出现的手术治疗并发症以及选择最有效的药物治疗非常重要。因此, 在 OI V 型患者中, 手术治疗后形成过度增大的愈伤组织的几率非常高 (图 1) [10, 11]。了解 OI 发病的基因机制为靶向治疗提供了可能性。例如: 针对 OI VI 型患者采用静脉注射二磷酸盐比使用狄诺塞麦的药效更低 [19]。

对 OI 患者或其亲属的基因组进行分析可以确定其子女患 OA 的几率。借助于新一代排序技术, 我们可以利用所有已知的与 OI 有关的基因来分析整个外显子组 [20]。时至今日, 分子诊断的准确率达 97% [21]。常规的 OI 筛查局限于超声扫描。可以在怀孕的第 20 周检测骨折, 也可以对 OI 严重程度进行评估 [5]。

可以针对其他类似于 OI 的结缔组织发育不良类型进行差别诊断, 例如: I 型和 II 型 Brooke - Spiegler 综合征、I 型和 II 型 Carpenter 综合征、围产儿及小儿碱性磷酸酶过少、先天性结缔组织异常、神经胶质瘤综合征, 和特发性青少年骨质疏松症 [22]。

与 OI 类似, Brooke - Spiegler 综合征表现为骨质疏松, 但其特点为先天性关

节挛缩。I 型和 II 型 Carpenter 综合征与重度 OI 类似, 但区别在于形成颅缝早闭和眼球突出。骨中矿物质脱除和经常性骨折也是围产儿和小儿碱性磷酸酶过少的特点, 但区别是血清中碱性磷酸酶水平较低。其他病状可以仅通过遗传研究结果来得出可靠的诊断。

I 型先天性结缔组织异常早衰样的表现为严重的骨骼病理学, 包括骨质缺乏和成长障碍, 具有 OI 的一般特征, 这是由于 *B4GALT7* 基因突变造成的。神经胶质瘤综合征表现为经常性骨折。其区别性特征为从婴儿期到幼儿期出现视觉缺陷, 这不是 OI



图 1. V 型成骨不全症患者术后过度膨胀的愈伤组织

的典型特征。在 *LRP-5* 基因中检测到突变时，作出最终诊断。首先，将青少年特发性骨质疏松症从早期经常性骨折的原因中排除。在遗传研究中，在该类儿童中没有检测到导致 OI 发病的已知基因突变。

应将 OI 与与家庭暴力有关的非意外伤害区别开来。应正确评估骨折愈合的频率、性质和阶段。例如：OI 儿童患者同时存在超过三处骨折是不正常的。肋骨骨折经常发生于分娩时，而极少发生于出生后第一年。骨折的诊断和发现并非意外。如发生于固定的早期阶段，则可能是暴力导致的。

治疗

OI 采用对症治疗，具体取决于其严重程度。治疗的目标是降低骨折频率，提高患者的活动能力和独立性，减少疼痛，及时地检测和控制骨外征象，同时预防药物治疗的副作用 [23]。

考虑到普遍化和 OI 异质性，应采用个体和多学科方法对患者进行治疗。应组建专家团队对 OI 患者进行治疗，包括儿科医生、内分泌学家、康复专家、创伤学家-骨科医生、遗传学者、牙科医生、听力学家、心理学家和社工 [24-26]。Montpetit 等人的研究显示，多学科方式以及药物和康复疗法相结合极大地改善了治疗的功能结果 [26]。多年来，二磷酸盐 (BP) 一直是主要的治疗药物 [1, 5, 3, 27, 28]。治疗力度评估和 BP 治疗指征的确定基于临床和抗体既往症数据以及 X 光密度测定结果。手术治疗的目标是及时、准确地进行骨折固定、脊柱侧凸和长骨畸形矫正 [25]。康复治疗在患者骨折和手术后恢复身体活动的过程中起到重要的作用。通过 GMFS (粗大运动功能分级系统)、GFAQ、PEDI (儿童残疾评定表)、Bleck 分值、Hoffer 和 Buloc 分级以其

他分级量表对运动模式进行评定。患儿及其父母在畸形矫正和骨折固定术后学习走路的过程中，需要心理方面的帮助以克服再次遭遇骨折的恐惧。

药物治疗

药物治疗主要着眼于治疗骨质疏松。自 1987 年起，BP 一直是治疗中度和中度 OI 的主要药物 [1, 3, 5, 27, 29]。迄今为止，核因子 κ B 配位体 (RANKL) 抑制剂、骨质疏松药物 (包括类人类甲状旁腺素、骨硬化蛋白和 TGF 抑制剂等) 正处于临床试验阶段。

钙和维生素 D

根据一项对照随机研究的结果，钙和维生素 D 可降低骨折的风险。Edouard 等人证实，血清中的维生素 D 与骨密度 (BMD) 正相关 [30]。研究人员进行了一项有关不同剂量维生素 D 对脊柱 MBP 的影响的比较分析。大剂量 (2000 IU) 相对于小剂量 (400 IU) 未显示出优越性。根据国际上推荐的标准，在大多数情况下，每天摄入 1300 mg 钙质和 600-800 IU 维生素 D 已经足够 [1, 14, 30]。

二磷酸盐

BP 为类焦磷酸盐，可减缓骨吸收并抑制破骨细胞机能。大量研究显示，BP 可增加 BMD [7, 28, 29, 31-34]，改善骨结构，防止长骨畸形的发展，恢复压缩性骨折后椎骨的大小和形状 [29, 31]，促进生长 [32]，并提高 OI 患儿的活动能力 [29, 31]。很多研究显示，BP 可降低长骨骨折的频率 [29, 32]。BP 已被证实对儿童比成年患者更有效 [1, 33, 35]。BP 不会影响脊柱侧凸的病程，因为它不会缓解关节超

表 3

Protocol of intravenous administration of Montreal pamidronate [7]

年龄	剂量	给药频率
<2 年	0.5 mg/kg 每天, 用药 3 天	每 2 个月
2-3 年	0.75 mg/kg 每天, 用药 3 天	每 3 个月
>3 年	1.0 mg/kg 每天, 用药 3 天	每 4 个月

注释: 最大剂量为每天 60 mg/kg。溶液中的帕米磷酸二钠浓度不应超过 0.1 mg/ml。给药时长为 3-4 小时。在第一次输注时, 剂量应为所需剂量一半, 以减小副作用的严重程度。

弹性。关节超弹性是脊柱侧凸的主要原因 [36]。

对 OI 患者静脉内给药并口服 BP。静脉内给药的优势是可进行剂量调整, 提高生物要效率, 并不会对肠胃道造成不良反应。但是, 比较研究结果显示, 静脉内给药和口服药物的效果不存在明显差异 [37]。

大部分 OI 患者对 BP 治疗耐受良好。首次注射时可能出现反应, 表现为发烧、寒战、无力、腹泻和肌肉骨骼疼痛。这种情况在 24-48 小时内出现, 使用抗炎症药物即可消除。每一次 BP 给药都会促使血清钙水平升高, 因此应对这一指标的动态进行监测。

对药物的选择或给药方案及给药时长没有确定的限制 [38]。有关帕米磷酸二钠静脉内给药, 最常用的药物为加拿大儿童医院生产的蒙特利尔磷酸盐 (表 3) [7, 39]。

还有几种不同的 BP 口服用药方案。例如: 在英国的谢菲尔德儿童医院, 医生使用一种利塞膦酸盐 (resindronate) 片剂, 针对体重为 10-30 kg 和 >30 kg 儿童的用药剂量分别为 2.5 mg 和 5 mg 每天。在美国德克萨斯州的苏格兰儿童礼仪医院, 医生使用阿仑膦酸钠, 针对体重 <30 kg 和 >30 kg 儿童的用药剂量分别为 5 mg 和 10 mg 每天 [38]。

在 BP 的作用下, 骨重建过程变缓, 促进了骨矿化。长骨的 X 光照片显示, 在生长区上方出现一条水平的硬化线。硬化线的数量与 BP 给药的数量相对应 (图 2)。在该区域骨折的风险升高。

文献中描述了在接受帕米磷酸二钠药物的患者中, 在骨切开术后, 骨碎片固定变缓, 而在骨折组中未观察到该现象 [40]。Anam 等人在矫正手术之前, 对 BP 治疗方案进行了改良。手术前, BP 给药中断四个月; 手术中没有使用振荡锯。因此, 骨折不愈合的现象大大降低 [41]。使用高剂量 BP 后颌骨坏死的案例仅在成人患者中有所描述。没有针对儿科 OI 患者的该并发症数据。

在过去的几年, 曾经发表了几项有关针对 OI 患者使用 BP 的疗效的大型综合分



图 2. 二磷酸盐治疗后的骨硬化线

析以及一项包括 14 项随机对照研究的队列分析 [37, 42]。BP 经证实可提高 BMD, 但这与降低骨折的发生率, 提高生长率, 减少疼痛和提高活动能力不相关。[42]来自另外两项综合分析的数据显示, 骨折的频率仅适度降低。在 Shi 等人的研究中, 骨折率降低了 20% [33]; 在 Hald 的研究中, 骨折率的降低具有统计学意义 [36]。在一项安慰剂对照研究中, 未证实 BP 可减少骨疼痛 [42]。

对该问题的分析非常复杂, 因为研究患者的数量较小, 观察时间较短, 并且 OI 的变异性较高 (即使是在一个家系内)。有关骨密度增加是否可降低骨折率, 减少疼痛以及提高活动能力尚不明确 [35]。

狄诺塞麦

狄诺塞麦是一种人类单克隆抗体 (IgG2), 其特点是 RANL 高亲和性和特异性。其对 RANKL 的抑制作用导致破骨细胞活动降低并减缓骨吸收。狄诺塞麦对成人骨质疏松症和转移病灶的治疗效果已经得到证实。针对 VI 型 OI 患者 (已证实使用 BP 无效) 使用狄诺塞麦引起了研究人员的特别注意。由 Semler 等人进行的研究中描述了针对四名 VI 型 OI 患者进行治疗的结果。在治疗两年后, 研究人员观察到患者的 BMD 增加 [43]。Hoyer-Kuhn 等人发表了一项临床试验第二阶段的结果。该试验包括 10 名 OI 患者。所有患者胸椎的 BMD 明显增加。但是, 作者没有观察到脊椎结构和活动能力的明显变化 [44]。目前, 医生正在评定治疗的安全性, 并对 OI 患儿使用狄诺塞麦的长期效果进行评定。

生长激素

对 OI 患儿使用骨质疏松药物引起人们的强烈关注, 因为患儿通常身材矮小。尽管 I 型和 IV 型患者的血液中生长激素水平

正常, 但他们的生长指数和骨组织容量增加。而 III 型患者为出现明显的变化 [3]。Antoniazzi 等人的研究显示, 30 名患儿 (平均年龄 7.3 ± 1.3 岁) 在每三个月使用 2 mg/kg 奈立磷酸, 以及每周六天, 每天使用 0.05 mg/kg 生长激素, 使用一年后, 出现了生长率和 BMD 增加 [45]。

特立帕肽

特立帕肽是一种类甲状旁腺合成代谢骨激素, 可促进骨组织形成和吸收。其对骨质疏松症患者的疗效已经得到证实。一项针对使用特立帕肽治疗骨质疏松症效果的综合分析显示, 患者的骨组织容量、BMD 增加, 脊柱骨折的风险降低 85%, 其他骨折的风险降低 40% - 60% [46]。有关针对 OI 患者使用特立帕肽的数据缺乏。根据一项队列研究的结果, 对 13 名绝经后的 OI 女性患者使用特立帕肽后, 其脊柱 BMD 和骨重建标志物增加 [35]。根据一项安慰剂对照研究 (包括 79 名成年 OI 患者) 结果, 在使用特立帕肽后的 18 个月, I 型患者出现了 BMD 增加。而 III 型和 IV 型患者未发现明显效果 [27]。

骨硬化蛋白抗体

骨硬化蛋白抗体是一种糖蛋白, 对成骨细胞有抑制作用。单克隆骨硬化蛋白抗体开创了骨质疏松 OI 治疗的新研究方向。骨硬化蛋白通过 WNT 蛋白发挥作用。或许使用该药物对治疗与 WNT 相关的 OI 类型 (XV 型和神经胶质瘤综合征) 具有特殊效果。对患有 OI 的小鼠的临床前试验结果显示, 对 BMD 具有积极效果 [47]。

TGF- β 抑制剂

B 转化生长因子对破骨细胞和成骨细胞起到调节作用。在一项小鼠试验中, TGF- β 活动增加对 OI 表型形成起到重要的

作用。在 OI 小鼠试验中，TGF- β 抗体对促进 BMD 正常化的破骨细胞具有抑制作用，但对骨折的发生没有影响 [48]。

联合治疗

目前，科研人员积极地研究使用 BP 时，合成代谢和抑制吸收治疗的协同效果。在 Antoniazzi 等人的研究中，描述了治疗的积极效果 [45]。在患有中度 OI 的小鼠试验中，使用骨硬化蛋白抗体和唑来磷酸比单独使用其中一种药物更有效 [35]。根据对 120 名绝经后骨质疏松症女性患者的活组织检查结果，周期性摄入（三个月内，每日摄入 20 mcg，之后间隔三个月）或每日摄入（皮下注射 20mcg）特立帕肽，以及在一年时间内，每周摄入 70 mg 阿仑膦酸钠可增加骨组织形成和髂骨翼皮质层的矿物化 [1]。

细胞疗法

细胞替代疗法的主要目标是移植骨髓或间充质干细胞，以获得大量可以制造正常胶原蛋白的细胞。根据文献描述，即使移植细胞的数量较少，在对动物和 OI 患者进行骨髓移植后，出现了 BMD 增加，生长加速，以及骨折频率降低的现象 [1, 7, 27, 49]。但是，这种效果是暂时的，并且取决于细胞寿命。骨髓移植与很多风险有关，主要的风险是宿主反应。就这一点而言，子宫内移植间充质干细胞更有效，因为在该阶段免疫系统仍处于发育时期 [7, 27]。考虑到可能出现的并发症，该方法仍处于实验阶段。

基因治疗

抑制负责胶原蛋白合成的异常基因表达是一种可能的基因治疗方法。因此，可以将质变转变为量变，降低疾病的严重程度。迄今为止，基因治疗的安全性和有效型仍未得到证实。

手术

手术治疗的主要指征是长管状骨骨折，先天性和创伤后畸形。I 型 OI 患者通常需要及时接受对骨折的治疗，而较严重的 OI 患者还需接受畸形矫正。

对于经常性骨折的治疗需要进行固定，从而引起骨质疏松症的发展，导致恶性循环：骨折-固定-骨质疏松症-骨折随着患儿发育停止，骨折的频率降低。手术治疗骨折的目的是消除和预防碎片位移，减少疼痛和缩短固定期限，以期早期活化。

软组织在长管状骨的弓形畸形的形成过程中起到关键作用。屈肌可预防引起畸形的骨生长。这是由于股骨位置的腓屈肌可使骨骼向前外侧弯曲。该功能是由引起前内侧弯曲的腿部腓肠肌和腓骨肌实现的（图 3）。畸形的下肢失去其生物力学强度，使畸形尖区张力增加，从而导致畸形恶化并在最高点时发生骨折。先天性和创伤后畸形矫正的目的是降低骨折频率，确保骨骼正确生长，使患儿能够直立并教其行走。



图 3. 下肢成骨不全畸形

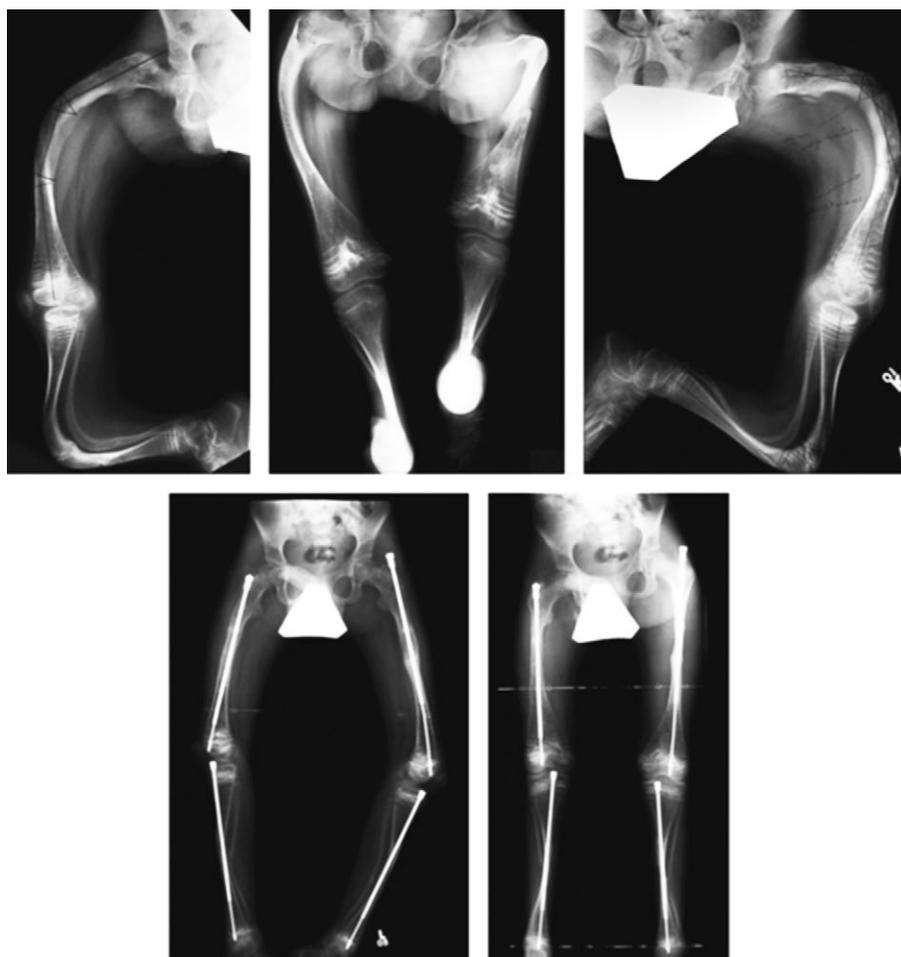


图 4. 矫正下肢多平面畸形, 采用 Fassier - Duval 伸缩杆进行髓内固定 [57]

手术治疗的基本原理是恢复肢体骨骼, 并在骨骼承受的最大范围内实施髓内夹板术。文献描述了使用以下结构对骨碎片进行固定: 不可伸缩 Rush 钉及 Kuntscher 钉、钛金属弹性髓内钉 (TEN)、Kirchner 针、非扩髓肱骨髓内钉、可伸缩内固定装置 (Bailey - Dubow, Sheffield, Fassier - Duval 伸缩杆)、接骨板和外固定装置。

很多作者指出, 对 OI 患者实施长管状骨髓内夹板术可改善患者的生活质量, 提高其活动能力 [1, 3, 50 - 52]。使用 BP 后, 手术治疗的效果大大提高。El Sobky 等人的研究显示, 相较于仅接受了手术治疗的患者, 术后接受帕米磷酸二钠的患者取得了更好的治疗效果 [53]。多学科相结合的治疗方式极大地提高了治疗效果 [1, 25, 26, 54]。

1952 年, Sofield 和 Millar 首次描述了在实施多次骨切开术后, 安装髓内伸缩杆的技术 [55]。但是, 在骨生长的过程中, 固定器没有覆盖整个骨长, 导致畸形复发和再植骨折, 需要重新手术。1963 年, Bailey 和 Dubow 首次提出了可随着骨生长拉长的可伸缩髓内系统 [56]。但是, 并发症发生的频率依旧很高。这是由于缺乏固定器: 通过螺丝拧入的 T 形尖端经常移动进入软组织 (图 5, g)。在改良版的伸缩杆中 (Sheffield 伸缩杆), 将尖端固定到伸缩杆, 问题得到了解决 (图 5, a) [51]。安装此类伸缩杆需要对相邻关节进行关节切开术。在固定胫骨时, 容易造成创伤。Fassier 和 Duval 发明了一种微创顺行植入的伸缩杆, 极大地降低了手术过程中创伤的发生率 (图 4) [57]。固体伸缩杆的螺纹部分固定于远端骺。Cho

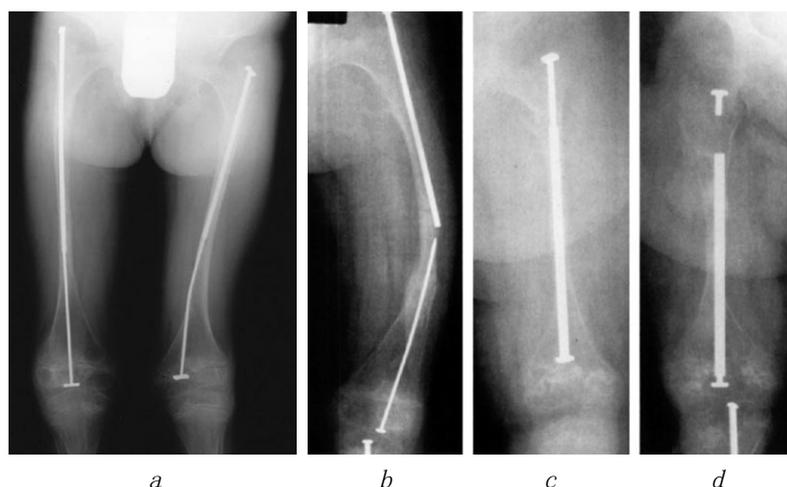


图 5. 使用 Sheffield 伸缩杆进行髓内固定，伸缩杆固体部分变形 (a) [51]；伸缩杆断开 (b)；伸缩杆远端移行 (c)；T 形尖端 Bailey - Dubow 针移行 (d) [56]

等人提出了自己的远端固定方式。一种固体结构，配有带孔眼的剑状突起尖端，螺纹杆可通过孔眼锁定骨骺位置 [58]。骨切开术也得到了改善。Li 等人建议实施微创骨切开术，以保持骨膜血循环并减少手术中的失血 [59]。

随着治疗方式得到了改善，可以在多个骨段进行单步手术，减少了术后期的输血。

尽管如此，OI 患者的手术并发症发生频率依然很高。使用可伸缩和不可伸缩固定器的并发症发生频率分别为 50% 和 58% - 87% [52]。

使用可伸缩杆的髓内骨折固定术与伸缩杆变形 (图 5, a)、伸缩杆末端断开 (图 5, b)、伸缩效果遭到破坏 (图 5, c)、伸缩杆进入软组织和关节腔 (图 5, d)、伸缩杆远端穿过干固后端前皮质层、金属固定器断裂和旋转不稳定的等风险有关。

不可伸缩固定器也经常发生移行 (图 6, a)。使用不可伸缩固定器增加了再植骨折的风险 (图 6, b)，通常需要进行修正手术，将其替换为更长的固定器 (图 6, c)。通常，使用不可伸缩固定器后进行修正手术的频率是使用可伸缩固定器后进行修正手术频率的 3.5 倍 [54]。

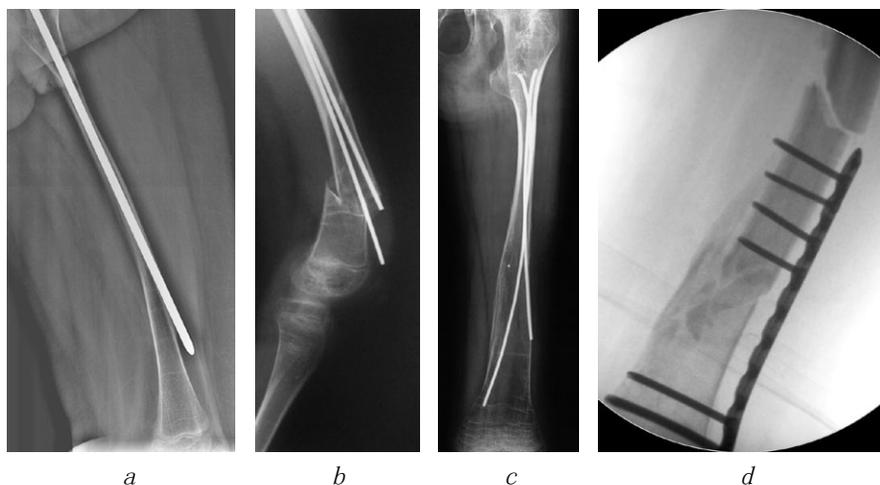


图 6. 伸缩杆穿过前骨皮质层 (a)；再植骨折 (b)；夹板区外的骨生长 (c)；采用接骨板的骨折固定术后发生再植骨折 (d)

文献回顾显示,不可伸缩固定器的平均耐用年限为 2-2.5 年 [50, 53 - 57]。

单独使用接骨板被认为是不明智的,因为接骨板边缘会对骨骼施加压力,提高了再植骨折的风险(图 6, *d*) [60]。但是,文献中描述了结合使用髓内固定器和接骨板的方法。Cho 等人建议使用单皮质螺钉植入的接骨板,以确保旋转稳定性,并在固定后移除接骨板 [61]。Popkov 等人在一些病例中使用了两个 TEN 进行反经骺板骨折固定术,同时结合 Ilizarov 设备的经骨骨折固定术,以达到旋转稳定性 [62]。

由于在同时使用可伸缩和不可伸缩杆的病例中,并发症的发生频率仍较高,因此,对于哪一种固定器的效果更好目前没有明确的观点。专业机构通常使用最新的顺行植入的可伸缩针,因为其更耐用,并且可用夹板固定整段骨骼。一些作者认为,使用可伸缩杆在技术上较为困难。该手术应在专业机构由经过培训的医生进行操作 [52]。该手术设计也非常昂贵,在低收入国家难以施行。因此,应由医生来选择固定器,并考虑手术技术和患者特点。

对于实施矫正手术的年龄有不同的观点。大多数医生认为,最好在患儿可以站立和行走时,即:三到四岁实施手术 [50, 54, 56]。

由于 OI 患者的骨折固定率与总体率没有差别,因此,OI 患者经常发生骨折不愈合现象。Gamble 等人首次在 52 名患者中的 10 名患者中发现了 12 (19) 例骨折不愈合病例,其在有较严重畸形和骨折的患者中的发生率较高 [63]。Munns 等人对在一年时间内接受帕米磷酸二钠的患者进行了观察,在 155 例骨折病例中发现了 42 例骨折不愈合 (27.1%) 病例,而在实施了骨切开术的 162 例骨折病例中发现了 97 例骨折不愈合 (59.9%) 病例 [40]。

但是,这些并发症的原因可能是手术技术的特殊性,即:使用了振荡锯,可对骨骼造成热伤害并破坏供血。Anam 等人报告,在接受 261 次手术的 110 名患者中,在术后四个月停止摄入 Bp,并且手术采用凿刀的情况下,骨折不愈合的数量显著降低 [41]。

最初,在下肢、股骨和胫骨部位进行手术。对上肢畸形进行矫正被认为仅具有美容意义。但是,上肢畸形使患者无法使用其他支持工具。因此,必须扩展手术治疗的指征。治疗结果显示,患者可以更好地照顾自己。患者的生活质量得到改善 [1]。可使用可伸缩和不可伸缩固定器对肱骨部位实施髓内骨折固定术。主要的困难是需要分离桡神经 [64]。在消除严重畸形的阶段,必须评估神经张力,以防止牵引损伤。在固定前臂骨骼时,最常用的是 TEN 或 Kirschner 钉。

使用 BP 后,脊柱手术的效果得到了改善。由于增加了脊椎的 BMD,医生开始使用经椎弓根固定器,可对严重的骨折进行手术治疗、矫正和预防脊柱畸形 [36]。

康复治疗

康复治疗是 OI 多学科治疗方案的主要组成部分。在一项由 Monpetit 等人开展的研究中,持续 12 周的连续运动使 OI 患者的肌力增加,同时提高了其运动能力 [26]。具有良好运动活动的患者在其一生中接受手术干预较少。这主要包括 I 型 OI 患者 [65]。

康复治疗应始于幼儿时期,以便在患者学习新的运动技能和适应环境条件的过程中,帮助患者克服对骨折的恐惧。对于该类患者,康复治疗是治疗损伤、骨折和术后恢复过程中最重要的一步。在患有严重的 OI 的新生儿患者中,康复治疗旨在

培训父母如何照顾脆弱的患儿。应注意，由于患儿被放在可极大地限制患者活动的软质表面上，OI 患者经常出现斜头畸形、斜颈、和髋关节屈曲挛缩。应经常变换患儿的姿势，以防止上述情况的发生。患者俯卧时，其颈椎和上肢伸直，髋部屈肌伸展。这有助于其学习翻身和坐立。在物理治疗课的初期，应学习控制头颈的位置，坐姿的平衡以及直立。后期的学习重点应为增加肌力、功能发育以及照顾自己的能力。

通常情况下，重度 OI 患儿在很长时间无法行走，或无法在不借助工具的情况下行走。在接受矫正治疗后，下肢可支撑身体，但患者通常害怕站立和倾斜身体。为克服这一困难，康复科使用专业的直立器械和单独的矫正器，以稳定肌无力的下肢和超弹性关节。一些作者建议在水中使用轴向载荷和做运动来强壮肌肉，可极大地降低受伤的风险 [24]。在矫正了下肢畸形后，Fassier 等人制作了术中评述和单独的铰链矫形器 [57]。对术前从未行走的患者，给他们使用 KAFO 矫形器。在恢复了四头肌肌力后，从矫形器中拆除了膝关节模块，仅留下踝足矫形器 (AFO)。对术前可以行走的患者，让他们使用 AFO 矫形器。

结论

迄今为止，科学家们仍不清楚导致骨脆性的特定机制。OI 的基因型和表型变异性仍未得到解释。对疾病的发病机制的研究仍不充分。

应组建专家团队对 OI 患者进行综合治疗，包括儿科医生、内分泌学家、康复专家、骨科创伤学家、遗传学者、牙科医生、听力学家、心理学家和社工。目前为止，还没有对 OI 患者进行护理的标准。在选择药物治疗和手术治疗计划过程中，应针对每一名患者制定单独的治疗方案。

药物治疗的效果仍然很低。它仅包括症状疗法，并没有消除疾病的原因。尽管很多发表论文证实了抑制吸收疗法的明显效果，但并没有统计学上可靠的数据说明其是否可降低骨折发生率、减少疼痛和增加活动能力。由于近几年遗传技术的发展，科研人员已经发现了很多新的突变可导致 OI 的基因。这有助于我们更好地了解疾病的发病机制并采用基因治疗。

有关可伸缩和不可伸缩固定器哪一种更好的问题仍处于讨论阶段。可伸缩固定器的主要优势在于其可降低重复手术的频率。对于不断生长发育的儿童，可以用更长的固定器进行替换。世界各地外科医生的经验表明，在治疗 OI 患者的过程中应遵循以下原则：在完全消除畸形的同时应保持骨膜血循环，减少失血量。应在骨骼最大长度范围内实施髓内固定术，以实现早日康复。

康复治疗在保持和提高患者活动能力、克服对新骨折恐惧心理的过程中起到关键作用。

对 OI 患者的治疗效果的分析的复杂性在于组别数量较小、观察期较短、病程变异性较高，以及缺乏对照组。

其他信息

资金来源。本研究没有任何资金支持。

利益冲突。文章作者声明不存在任何利益冲突。

鸣谢。感谢弱势群体基金会组织对俄罗斯的成骨发育不全患者进行治疗。

作者贡献

M. E. Burtsev 收集和处理材料，分析数据和撰写文章。

A. V. Frolov 设计概念。

A. N. Logvinov 收集和处理材料。

D. O. Ilyin 设计概念。

A. V. Korolev 设计概念。

References

- Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>.
- Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):113-129.
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):540-557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>.
- McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):627-630. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.8.627>.
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.
- Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28(3):209-221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-1385. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16051-0).
- Ishikawa Y, Bachinger HP. A molecular ensemble in the rER for procollagen maturation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(11):2479-2491. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.04.008>.
- Bacon S, Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):51-60. <https://doi.org/10.1177/2040622317739538>.
- Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2013;50(1):21-24. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101307>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006;127(2):291-304. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.039>.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101-116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.
- Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0299-y>.
- Bonafe 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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):943-968. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33909>.
- Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427-3437. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>.
- Zarate YA, Clingenpeel R, Sellars EA, et al. COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1858-1862. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37664>.
- Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, et al. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0145-1>.
- Sule G, Campeau PM, Zhang VW, et al. Next-generation sequencing for disorders of low and high bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2253-2259. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2290-0>.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3709-1>.
- Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 224–232. [Ignatovich ON, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, et al. Osteogenesis imperfecta: diagnostic feature. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(3):224-232. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1902>.
- Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta — A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>.
- Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):279-288. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0225-0>.
- Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:145-155. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S113483>.

26. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, et al. Multi-disciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(10):1834-1839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.006>.
27. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol.* 2018;71-72:294-312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>.
28. Щеплягина Л.А., Полякова Е.Ю., Белова Н.А. Несовершенный остеогенез у детей: известные и неизвестные факты // Лечение и профилактика. – 2017. – № 1. – С. 5–11. [Shcheplyagina LA, Polyakova EY, Belova NA. The imperfect osteogenesis in children: the well-known and unknown factors. *Lechenie i profilaktika.* 2017;1(21):5-11. (In Russ.)]
29. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339(14):947-952. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391402>.
30. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3193-3198. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1480>.
31. Pepin MG, Byers PH. What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(4):307-313. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31459>.
32. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):758-763. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041232>.
33. 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. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000236>.
34. Костик М.М., Чикова И.А., Бучинская Н.В., и др. Опыт терапии бисфосфонатами детей с несовершенным остеогенезом // Лечение и профилактика. – 2014. – № 3. – С. 13–20. [Kostik MM, Chikova IA, Buchinskaya NV, et al. The experience of bisphosphonates therapy of children with osteogenesis imperfecta. *Lechenie i profilaktika.* 2014;(3):13-20. (In Russ.)]
35. 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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532>.
36. Sato A, Ouellet J, Muneta T, et al. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations — genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone.* 2016;86:53-57. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.018>.
37. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):929-933. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2410>.
38. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):26-42. <https://doi.org/10.1159/000381713>.
39. Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Опыт применения памидроновой кислоты в терапии у детей с несовершенным остеогенезом // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19. – № 5. – С. 282–287. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. Experience of the application of pamidronic acid in the therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Russian journal of pediatrics.* 2016;19(5):282-287. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-282-287](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-282-287).
40. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19(11):1779-1786. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040814>.
41. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, et al. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res.* 2015;30(8):1362-1368. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2486>.
42. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD005088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>.
43. 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.
44. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect — a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(1):24-32. PMC5089451 conflict of interest relevant to this article.
45. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):479-487. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0208>.
46. Lindsay R, Krege JH, Marin F, et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2395-2410. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>.
47. Sinder BP, Salemi JD, Ominsky MS, et al. Rapidly growing Brl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta improves bone mass and strength with sclerostin antibody treatment. *Bone.* 2015;71:115-123. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.012>.
48. Grafe I, Yang T, Alexander S, et al. Excessive transforming growth factor-beta signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med.* 2014;20(6):670-675. <https://doi.org/10.1038/nm.3544>.
49. Сергеев В.С., Тихоненко Т.И., Буклаев Д.С., и др. Клеточная терапия несовершенного остеогенеза // Гены & клетки. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 22–33. [Sergeev VS, Tikhonenko TI, Buklaev DS, et al. Cell

- therapy of osteogenesis imperfecta. *Genes and cells*. 2016;11(4):22-23. (In Russ.)]
50. Fassier F, Esposito P, Sponseller P, et al. Multicenter radiological assessment of the Fassier-Duval femoral rodding. In: Proceedings of the Annual meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2006 May 2-6; San Diego, California.
 51. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield telescopic intramedullary rod system. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80-B(6):999-1004. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b6.0800999>.
 52. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):52-57. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f35f03>.
 53. el-Sobky MA, Hanna AA, Basha NE, et al. Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15(3):222-228. <https://doi.org/10.1097/01.bpb.0000192058.98484.5b>.
 54. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, et al. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop*. 2011;5(3):217-224. <https://doi.org/10.1007/s11832-011-0341-7>.
 55. Sofield HA, Millar A. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a ten year appraisal. *J Bone Joint Surg*. 1959;41(8):1371-1391.
 56. Bailey RW, Dubow HI. Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. *Surg Forum*. 1963;14:455-458.
 57. Fassier F, Duval P. New concept for telescoping rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. In: Proceedings of the Annual meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2001 May 2-5; Cancun, Mexico.
 58. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, et al. Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(5):1028-1035. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00814>.
 59. Li YH, Chow W, Leong JC. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(1):11-16. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82B1.0820011>.
 60. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J*. 2006;26:37-40.
 61. Cho TJ, Lee K, Oh CW, et al. Locking plate placement with unicortical screw fixation adjunctive to intramedullary rodding in long bones of patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(9):733-737. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01185>.
 62. Мингазов Э.Р., Попков А.В., Кононович Н.А., и др. Результаты применения интрамедуллярного трансфизарного эластичного армирования у пациентов с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза // Гений ортопедии. – 2016. – № 4. – С. 6–16. [Mingazov ER, Popkov AV, Kononovich NA, et al. Results of using transphyseal elastic intramedullary nailing in patients with severe types of osteogenesis imperfecta. *Genij ortopedii*. 2016;(4):6-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-4-6-16>.
 63. Gamble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(3):439-443.
 64. Ashby E, Montpetit K, Hamdy RC, Fassier F. Functional outcome of humeral rodding in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(1):49-53. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000729>.
 65. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, et al. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014;14(4):445-453.

Information about the authors

Mikhail E. Burtsev — MD, PhD Student in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia. E-mail: drburtsev91@gmail.com, mburtsev@emcmos.ru.

Aleksandr V. Frolov — MD, PhD, Assistant Professor in Department of Traumatology, Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon, Chief of Trauma Department of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.

Aleksei N. Logvinov — MD, Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO); PhD Student in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dmitry O. Ilyin — MD, PhD, Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.

Andrey V. Korolev — MD, PhD, D.Sc., Professor in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon, Chief Doctor and Medical Director of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.