

# Недосконалий остеогенез у дітей: досвід лікування



Л.О. Яцунь, Н.А. Погадаєва, О.О. Хороша

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Недосконалий остеогенез (НО) є генетичним розладом, характеризується переважно порушенням синтезу колагену типу I, що призводить до крихкості кісток, частих переломів, сколіозу, низького зросту та інших симптомів. Захворювання здебільшого передається від батьків до дитини і його тяжкість може значно варіюватися — від легкого з кількома переломами до важкого з багатьма переломами та залученням інших органів і систем організму. У статті описано підхід до лікування та результати терапії 10 дітей з НО.

**Мета роботи** — комплексне обстеження дітей з НО, лікування препаратами бісфосфонатів та подальший супровід мультидисциплінарною командою фахівців для оцінки терапії.

**Матеріали та методи.** Лікування було спрямоване на мінімізацію частоти переломів і покращення якості життя пацієнтів. Основні аспекти лікування включали: медикаментозне лікування (бісфосфонати використовувались для зменшення кісткової резорбції, що сприяє збільшенню кісткової маси та зменшенню крихкості кісток, а також вітамін D і кальцій, які призначалися для підтримки нормальної мінералізації кістки); фізична терапія (включала вправи на розвиток м'язової сили, координації та підтримку рухливості суглобів, мінімізуючи ризик травм); ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою (консультації ортопеда, психолога та інших фахівців за потреби).

**Результати та обговорення.** Результати лікування виявилися позитивними: зафіксовано зниження частоти переломів та покращення функціональності та якості життя.

**Висновки.** Упродовж 11 міс ми відзначили значне зниження медичних ускладнень та поліпшення загального стану здоров'я учасників дослідження, що доводить важливість комплексного підходу до лікування недосконалого остеогенезу.

**Ключові слова:** недосконалий остеогенез, переломи, остеопороз, діти, лікування, бісфосфонати.

Недосконалий остеогенез (НО) — це група рідкісних спадкових захворювань, основною характерною рисою яких є ламкість кісток з патологічними переломами і деформацією кінцівок. Перебіг хвороби може варіювати від легкого з кількома переломами до важкого з багатьма переломами та залученням інших органів і систем організму [3, 4]. Причиною хвороби є мутація в генах, які кодують колаген типу I.

Загальна частота НО становить 1 : 10 000—20 000 народжених живими дітей без суттєвої відмінності між дівчатками і хлопчиками. Однак цей показник може бути більшим через недостатню діагностику легких форм хвороби [4, 5, 10, 20, 21].

Колаген типу I — основний органічний компонент кісткового матриксу і тому відіграє провідну роль у цілісності кісткової тканини. Більшість (85–90 %) хворих із НО мають мутації в генах

*COL1A1* або *COL1A2*, що кодують  $\alpha$ -ланцюги колагену типу I [2, 6, 23, 24, 27]. Захворювання успадковується за автосомно-домінантним типом. Решта випадків спричинені мутаціями в інших генах, пов'язаних із біосинтезом колагену, диференціюванням або мінералізацією. Такі варіанти НО успадковуються за автосомно-рецесивним, рідше — за автосомно-домінантним і Х-зчепленим типами. Мутації *de novo* трапляються у близько 35 % дітей із НО [4, 8, 24]. Недосконалий остеогенез характеризується широкою генотиповою/фенотиповою гетерогенністю. Описано понад 1500 мутацій із клінічними виявами від легких до летальних [2, 19].

Колаген утворює структурну та механічну основу (матрикс) не лише кісток, а й шкіри, сухожилок, рогівки, стінок кровоносних судин і сполучних тканин інших органів, які також можуть уражатися [2, 3, 19]. Тому НО має широкий діапазон виявів і тяжкості. Клінічні ознаки, такі як частота переломів, сила м'язів, кісткові деформації, значно відрізняються не лише у різних типів НО, а й у межах типу та навіть однієї родини хворих [7, 23].

Класифікацію НО кілька разів переглядали. У 1979 р. D.O. Sillence запропонував класифікацію [12], яка ґрунтується на клініко-рентгенологічних характеристиках і типах успадкування. Відкриття патогенних варіантів нових генів, що клінічно перебиваються з попередніми типами, спричинило багато дискусій. У 2014 р. F.S. Van Dijk та D.O. Sillence [24] запропонували переглянути класифікацію з урахуванням виявлених генетичних порушень скелета. Була також запропонована альтернативна функціональна класифікація, яка ґрунтується на метаболічному механізмі [1, 7]. У базі даних Online Mendelian Inheritance in Man використовується змішана генетична класифікація з типами за класифікацією D.O. Sillence та патогенними варіантами генів *COL1A1* або *COL1A2*, а також із новим генно-класифікованим типом [17]. Перевагами генетичної класифікації є виявлення характеру успадкування для консультування й профілактики та можливість групування для дослідження методів лікування на основі етіології.

Найхарактернішим виявом НО є переломи кісток, які найчастіше виникають у період інтенсивного росту дітей — від раннього дитинства до статевого дозрівання. Частота зазвичай зменшується в молоді роки, але може знову збільшуватися в подальшому житті. Хворобі притаманні й інші вияви: деформації кісток, хронічний біль у них, низький зріст, деформації хребта, низька щільність кісткової тканини, нестабільність суглобів, слабкість зв'язок і м'язів, зміни з боку черепа (пізні закриття тім'ячка, збільшений обвід голови), зниження чи втрата слуху (спостерігається у понад 50 % осіб із НО, може розпочатися з 20 років), крихкість зубів (недосконалий дентиногенез) у 50 % осіб із НО, проблеми з диханням, зокрема астма (внаслідок деформації грудної клітки та/або

деформації хребта), порушення зору, зокрема короткозорість і ризик відшарування сітківки, втрата еластичності шкіри, легке утворення синців, проблеми із серцем, базилярна інвагінація (серйозна неврологічна патологія, що спостерігається в пацієнтів із тяжкими формами НО) [4, 12].

Переломи кісток, які виникають унаслідок невеликої травми або без неї, часто є першою ознакою наявності в немовляти чи дитини НО. Діти з тяжкими формами НО часто народжуються зі зламаними кістками. При найпоширенішій формі (тип I) діти отримують перший перелом у результаті звичайної діяльності — під час зміни підгузка, коли їх піднімають або коли вони починають стояти і ходити. Деякі легкі випадки НО типу I не діагностують до підліткового і навіть дорослого віку [7, 18, 23].

Недосконалий остеогенез залишається переважно клінічним діагнозом. Найтяжчі форми НО можна діагностувати внутрішньоутробно. Ультразвукове дослідження може виявити викривлення, переломи, вкорочення або інші аномалії кісток, але навіть якщо ультразвукове дослідження виконує висококваліфікований фахівець, може бути неможливо точно визначити тип НО або диференціювати НО типу II та III [9, 12]. Для прогнозу ефективності терапії та ризику розвитку ускладнень, а також для планування сім'ї важливе значення має генетична діагностика [10].

Метою лікування залежно від типу НО є запобігання або контроль симптомів захворювання, збільшення кісткової маси та м'язової сили, а також максимальна здатність людини бути незалежною у побуті та суспільстві [3, 9].

Бісфосфонати — антирезорбтивні препарати, які є синтетичними аналогами пірофосфату. Уперше розроблені в 1970-х роках. Спочатку їх використовували лише в дорослих з остеопорозом та при хворобі Педжета. Із середини 1990-х років широко застосовують для лікування дітей і дорослих із НО. Бісфосфонати відкладаються на поверхні кістки, де їхній ендцитоз попередниками або зрілими остеокластами спричиняє загибель клітин (апоптоз). Таким чином, бісфосфонати діють шляхом зниження активності остеокластів і, як наслідок, зменшують резорбцію кістки. Основною метою застосування цих препаратів за недосконалого остеогенезу є зменшення випадків переломів [18, 21]. Препарати бісфосфонатів, схвалені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для профілактики та лікування остеопорозу, використовують для збільшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) в дітей і дорослих із помірним і тяжким НО [2, 9, 22].

Згідно з інструкцією золедроновна кислота не має протипоказань для лікування дітей віком до 17 років, хоча не встановлено її безпечності та ефективності. Імовірно, фармакокінетика золедроновної кислоти в дітей із тяжкою формою порушення

остеогенезу аналогічна такій у дорослих пацієнтів при застосуванні в еквівалентних дозах (мг/кг).

У літературі [1] описані можливі побічні реакції в дітей на тлі лікування бісфосфонатами: гостра реакція (лихоманка та грипоподібні симптоми, зокрема гарячка, загальний біль і блювання), яка трапляється впродовж 24–48 год у більшості дітей після першого введення препарату, зрідка — гіпокальціємія, яку коригують додаванням кальцію, ризик сповільненого загоєння чи незрошення кістки після ортопедичних процедур. Нині не існує чітких клінічних протоколів щодо лікування пацієнтів із НО препаратами бісфосфонатів, тому клініцисти і дослідники пропонують різні початкові й підтримувальні дози для внутрішньовенного введення памідронової кислоти (від 0,025–0,500 до 0,5–3,0 мг/кг маси тіла 1 раз на добу протягом 3 днів, за потреби — з повторним уведенням кожних 4–6 міс) або перорального препарату натрію алендронату (1 мг/кг маси тіла, максимальна доза — 20 мг 1 раз на добу) [9, 11, 15, 16, 18, 22, 29].

Памідронову кислоту можна використовувати від народження до підліткового віку. Дози можна змінювати відповідно до клінічних виявів. Повний цикл складається з 3 інфузій, які вводять 3 дні по 1 інфузії на добу. Під час першої інфузії вводять половину розрахованої дози для мінімізації гострої реакції. Дози не мають перевищувати загалом 12 мг/кг маси тіла на рік (тобто 1 мг/кг маси тіла на місяць). Препарат розчиняють у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози до концентрації не більше ніж 240 мг/мл. Швидкість введення не має перевищувати 60 мг/год. У немовлят із НО тривалість інфузії становить 6–8 год, щоб мінімізувати ризик ускладнень. Щонайменше перших два цикли інфузії рекомендовано проводити у відділенні третинного рівня, щоб контролювати побічні ефекти.

Терапія бісфосфонатами, зокрема внутрішньовенні інфузії памідронової або золедроновної кислоти, стала рутинною процедурою для збільшення МЩКТ у дітей із помірним і тяжким НО. У більшості досліджень у пацієнтів із НО бісфосфонати сприяли значущому збільшенню МЩКТ за даними денситометрії. Не визначено, коли починати лікування, якими найефективнішими дозами та тривалістю лікування.

Лікування та спостереження пацієнтів із НО рекомендовано проводити в медичних центрах із наявністю мультидисциплінарної команди фахівців (ендокринологи, ортопеди, реабілітологи, генетики), які мають досвід супроводу таких хворих [10, 20]. У Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» МОЗ України є мультидисциплінарна команда спеціалістів для повноцінного обстеження та розробки персоналізованої програми лікування й реабілітації дітей із НО.

**Мета роботи** — комплексне обстеження дітей з НО, лікування препаратами бісфосфонатів та подальший супровід мультидисциплінарною командою фахівців для оцінки терапії.

## Матеріали та методи

За період із жовтня 2022 р. до вересня 2023 р. у відділенні дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» було проліковано 10 дітей із НО віком від 3 міс до 15 років. Серед них було 7 хлопчиків та 3 дівчинки. Двоє дітей попередньо отримували лікування препаратами бісфосфонатів, решта розпочали терапію вперше.

Розподіл за віком: до 4 років — 4 (40 %) дитини, від 5 до 10 років — 2 (20 %), від 11 до 15 років — 4 (40 %).

Пацієнтів обстежили залежно від клінічних виявів (рентгенографія, денситометрія, генетична діагностика). В анамнезі в пацієнтів було від 2 до 22 переломів різної локалізації, зниження МЩКТ різного ступеня за результатами денситометрії. За даними генетичного дослідження, у 6 (60 %) дітей діагностовано I тип НО внаслідок мутації гена *COL1A* та по 1 (10 %) випадку інших варіантів хвороби: автосомно-рецесивний остеопороз із псевдогліомою, спричинений патогенною мутацією гена *LRP5*, III тип унаслідок мутації гена *COL1A2*, XIX тип, синдром Елерса—Данлоса. Залежно від типу захворювання діти мали різні клінічні вияви (табл. 1).

Під час кожної госпіталізації пацієнтам проводили оцінку фізичного розвитку шляхом вимірювання та оцінювання основних антропометричних показників: маси тіла, зросту (довжини) тіла, індексу маси тіла (ІМТ). Вимірювання зросту проводили за стандартною методикою з використанням стаціонарного ростоміру з ціною поділки 0,1 см уранці босоніж. Оцінку показників зросту здійснювали за розрахунком стандартного відхилення від середнього нормального показника для дитини відповідної статі й віку згідно з нормативами ВООЗ [28]. Масу дитини вимірювали стандартними вагами з ціною поділки 0,1 кг. Вимірювання проводили зранку натще. Розраховували ІМТ за формулою  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (м)}^2$ .

Індекс маси тіла оцінювали за перцентильними графіками для відповідної статі й віку (Стандарт медичної допомоги «Ожиріння у дітей», затверджений наказом МОЗ України № 1732).

Згідно з планом обстежень усім пацієнтам із НО проводили загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові та сечі, біохімія крові), визначення рівня паратгормону, вітаміну D, кальцію та фосфору з відповідною корекцією при виявленні порушень. Також їх оглядали ортопед, лікар фізичної та реабілітаційної медицини, психолог, генетик та офтальмолог.

Усі батьки дітей із НО були поінформовані про дію бісфосфонатів, їхні переваги й можливі наслідки та підписали інформовану згоду перед проведенням обстеження й лікування.

Після ретельного обстеження, виявлення можливих ризиків та відсутності протипоказань призначали лікування інфузіями бісфосфонатів. Використовували памідронову та золедронову кислоти залежно від наявності препаратів у лікарні.

Таблиця 1  
Клінічні вияви різних типів недосконалого остеогенезу, n (%)

Клінічні вияви	Кількість пацієнтів				Синдром Елерса—Данлоса (n = 1)	Автосомно-рецесивний остеопороз із псевдогліомою внаслідок мутації гена <i>LRP5</i> (n = 1)
	Разом (n = 10)	Тип I (n = 6)	Тип III (n = 1)	Тип XIX (n = 1)		
Блакитні склери (від сірого до синього відтінку)	10	6 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Сколіоз (грудопоперекового відділу хребта II—III ступеня)	4	2 (33)	1 (100)	0	0	1 (100)
Деформація грудної клітки (лійкоподібна III ступеня)	1	1 (16)	0	0	0	0
Плоско-вальгусна деформація стоп	3	3 (50)	0	0	0	0
Вертебральні переломи	6	3 (50)	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)
Затримка росту	3	1 (16)	1 (100)	1 (100)	0	0
Дефіцит маси тіла	5	2 (33)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Больовий синдром	10	6 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Таблиця 2  
Динаміка росту пацієнтів із недосконалим остеогенезом, які мали затримку росту різного ступеня до початку терапії

Пацієнт	Зріст до лікування, см	Зріст через 11 міс, см
Дівчинка, 1 рік 3 міс	72 (-2 SD)	86 (норма)
Хлопчик, 2 роки	79 (-2,7 SD)	88 (-2,0 SD)
Хлопчик, 8 років 8 міс	118 (-2,1 SD)	130 (-0,9 SD)

Примітка. SD — стандартне відхилення.

Трьом дітям (двоє були з першої вікової групи та одна з третьої) проведено цикли введення памідронової кислоти, 7 (по двоє дітей із першої та другої вікової групи та троє із третьої вікової групи) — золедронові кислоти. Останню вводили у вигляді одноразової пролонгованої інфузії в початковій дозі 0,025 мг/кг маси тіла, а памідронову кислоту — в початковій дозі 0,25 мг/кг маси тіла за 3–4 год тричі щодня. При наступних інфузіях проводили титрування дози залежно від переносності та отриманого клінічного ефекту (основним з яких була відсутність нових переломів). Загалом було проведено 3 інфузії бісфосфонатів для 6 дітей із I типом НО, 2 інфузії — для 1 дитини з I типом, 1 інфузію — для 2 дітей із I типом, 2 інфузії — для 1 дитини із синдромом Елерса—Данлоса, 3 інфузії — для 1 дитини з автосомно-рецесивним остеопорозом із псевдогліомою, спричиненим патогенною мутацією гена *LRP5*, 1 інфузію — для 1 дитини з III типом, 1 інфузію — для 1 дитини з XIX типом.

### Результати та обговорення

Усі пацієнти з НО, які отримували лікування бісфосфонатами на базі відділення ендокринології, задовільно перенесли лікування. У 8 дітей зареєстрували тимчасові побічні явища після введення

препарату: «грипоподібний синдром» із підвищенням температури тіла до 38,8 °С після першої інфузії у 7 (70 %) дітей, субфебрильну температуру після другої інфузії в 1 (10 %) дитини. Для лікування гіпертермії застосовували препарат парацетамолу у віковій дозі. Після третьої інфузії жодного випадку підвищення температури не зафіксували.

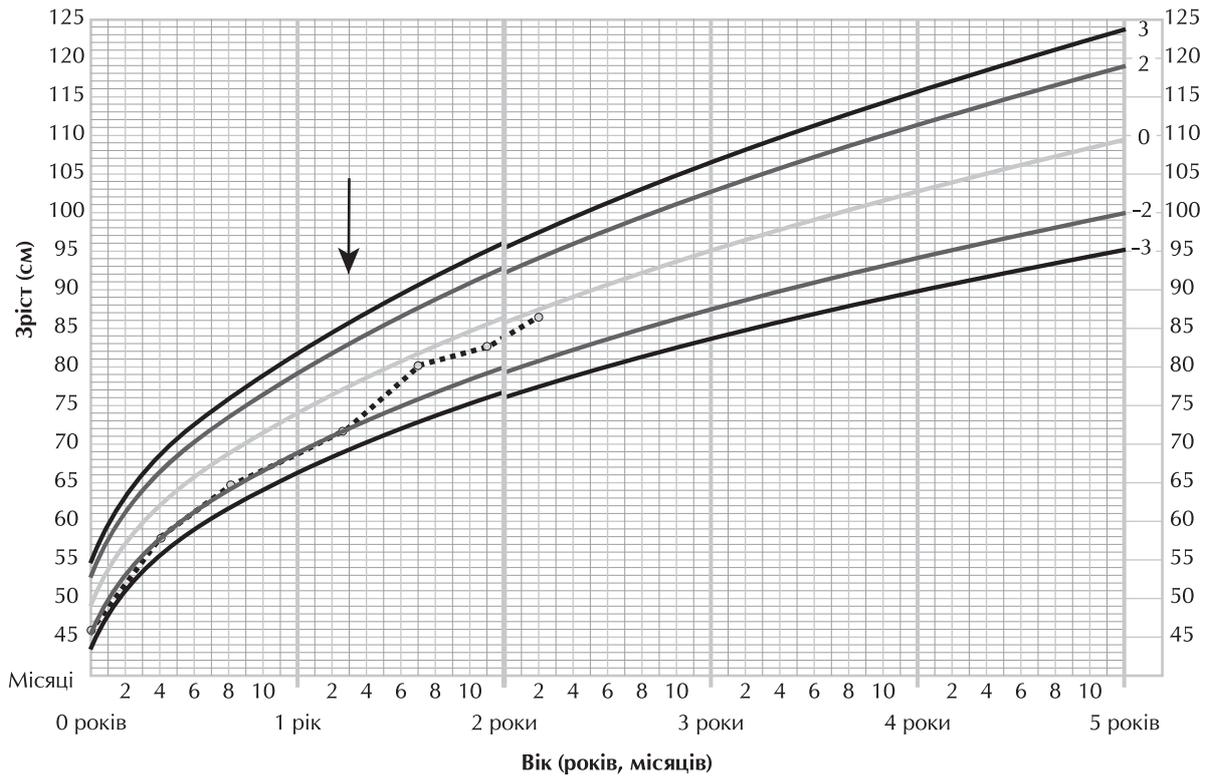
Зміни рівня кальцію на тлі лікування бісфосфонатами в жодній дитини не виявили завдяки попередній адекватній саплементатії кальцію.

За період спостереження у дітей, які отримували лікування бісфосфонатами, не зафіксовано жодного нового перелому. Усі діти та їхні батьки відзначали суттєве зменшення або зникнення больового синдрому. Немовлята, які не могли сповістити про інтенсивність больового синдрому, зі слів батьків, стали спокійнішими, менше плакали під час переодягання, купання, почали ходити впевненіше, довго та без втоми могли самостійно пересуватися. У двох дітей за період спостереження протягом 11 міс темп росту пришвидшився та досяг нормального значення відповідно до віку (табл. 2, рисунок).

У чотирьох дітей із дефіцитом маси тіла за період лікування ІМТ збільшився або нормалізувався. Один пацієнт з ожирінням схуд за рахунок розширення фізичної активності на тлі зникнення больового синдрому (табл. 3).

Таблиця 3  
Динаміка ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) пацієнтів із недосконалим остеогенезом, які мали відхилення від норми ІМТ до початку терапії

Пацієнт	ІМТ до лікування	Перцентилі	ІМТ через 11 міс	Перцентилі
Хлопчик, 15 років	16,3	< 3	17,3	< 15
Дівчина, 14 років	16,7	< 15	17,8	Норма
Хлопчик, 13 років	16,1	< 15	17,2	Норма
Хлопчик, 10 років	13,0	< 3	14,3	< 15
Хлопчик, 12 років	27,4	> 97	23,3	> 85



WHO Child Growth Standards: [http://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_lhfa\\_girls\\_z\\_0\\_5.pdf](http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_lhfa_girls_z_0_5.pdf)

Рисунок. Ростограма дівчинки з недосконалим остеогенезом до та після лікування бісфосфонатами (стрілкою показано початок лікування)

У дитини віком 13 років із НО I типу, яка до початку лікування мала остеопороз ( $Z$ -score =  $-3,2$ ), через 11 міс МЦКТ відповідала нормі ( $Z$ -score =  $-0,7$ ).

### Висновки

Отримані результати демонструють ефективність та безпечність лікування дітей різного віку з різними формами недосконого остеогенезу препаратами бісфосфонатів.

Важливо вчасно діагностувати патологію, починати лікування та спостерігати дітей із недосконалим остеогенезом у спеціалізованих центрах, де є можливість залучити багатьох профільних фахівців, розробити індивідуальну програму реабілітації для запобігання розвитку незворотних змін органів та систем. Тому на базі лікарні «Охматдит» продовжують лікування та спостереження дітей із недосконалим остеогенезом для отримання більшої інформації, щоб в майбутньому впровадити наші розробки й поліпшити якість життя пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, збір матеріалу, обробка, аналіз літературних даних, написання тексту – Л.О. Яцунь; аналіз літературних даних, редагування статті – Н.А. Погадаєва; редагування статті – О.О. Хороша.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Компендіум. Золедроновая кислота (Acidum Zoledronicum). <https://compendium.com.ua/akt/65/35835/acidum-zoledronicum/>
2. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):2869-92. doi: 10.1002/ajmg.a.37365.
3. Byers PH; Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, editors. Disorders of collagen biosynthesis and structure. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2000:5241-5286.
4. Bini L, Schwartz D, Camemolla C. Intracellular and extracellular markers of lethality in osteogenesis imperfecta: a quantitative proteomic approach. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 4;22(1):429. doi: 10.3390/ijms22010429.
5. DeVile C, Allgrove J, Crowe B. Drug Monograph for Osteogenesis Imperfecta: Use of Intravenous Pamidronate Disodium. 2021. [https://media.gosh.nhs.uk/documents/Pamidronate\\_Protocol\\_-\\_Version\\_4\\_IN00055.pdf](https://media.gosh.nhs.uk/documents/Pamidronate_Protocol_-_Version_4_IN00055.pdf).
6. Dwan K, Phillip CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 19;10(10):CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub4.
7. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1657-71. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X.
8. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 14;7(9):540-57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81.
9. Huawei Zhao, Yunfei Ding, Jufei Yang. Efficacy and safety of bisphosphonates on childhood osteoporosis secondary to chronic illness or its treatment: a meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221129163. Published online 2022 Oct 6. doi: 10.1177/20406223221129163.
10. Kumar C. Zoledronate for osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Aug 1;29(8):947-52. doi: 10.1515/jpem-2015-0351.
11. Lindahl K, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8):1112. doi: 10.1038/ejhg.2015.129.
12. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3095-103. doi: 10.1210/jc.2013-15.
13. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52.
14. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Aug;26(4):500-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.
15. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;83(4):R95-R106. doi: 10.1530/EJE-20-0299.
16. Montpetit K. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;96(10):1834-9. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.006.
17. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019 Dec;179(12):2393-2419. doi: 10.1002/ajmg.a.61366.
18. Ralston H, Gaston MS. Management of osteogenesis imperfecta stuart. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 11;10:924. doi: 10.3389/fendo.2019.00924.
19. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Aug 15;160C(3):175-89. doi: 10.1002/ajmg.c.31334.
20. Sillence DO, et al. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr;16(2):101-16. doi: 10.1136/jmg.16.2.101.
21. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15:113-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771926>.
22. Sobenna G, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: an extensive institutional experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4163-71. doi: 10.1210/jc.2015-2680.
23. van Dijk FS, Sillence DO. Clarification and additional information. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(5):1178. doi: 10.1002/ajmg.a.36784.
24. van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164(6):1470-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.
25. van Dijk FS, Semler O, Etich J, et al. Interaction between KDELR2 and HSP47 as a key determinant in osteogenesis imperfecta caused by bi-allelic variants in KDELR2. *Am J Hum Genet*. 2020 Nov 5;107(5):989-999. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.09.009.
26. van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010 Jan-Feb;53(1):1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
27. Vasanwala RF. Recurrent proximal femur fractures in a teenager with osteogenesis imperfecta on continuous bisphosphonate therapy: are we overtreating? *J Bone Miner Res*. 2016 Jul;31(7):1449-54. doi: 10.1002/jbmr.2805.
28. WHO. Child growth standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.
29. Zions, et al. Chapter 46: Treatment of Fractures and Non-Unions in Children with Osteogenesis Imperfecta. In: Shapiro et al. (ed). *A Translational Approach to Brittle Bone Disease*. London: Academic Press; 2014:427-442.

## Osteogenesis imperfecta in children: treatment experience

L.O. Iatsun, N.L. Pogadaeva, O.O. Khorosha

National Specialized Children's Hospital «ОКХМАТДЫТ», Kyiv

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder primarily characterized by an impairment in the synthesis of type I collagen, leading to bone fragility, frequent fractures, scoliosis, short stature, and other symptoms. The disease is mostly inherited from parents to children, and its severity can vary significantly. This article describes the approach to treatment and therapy outcomes for 10 children with osteogenesis imperfecta.

**Objective** — complex examination of pediatric patients with OI, treatment with bisphosphonates and further support by multidisciplinary team of specialists for therapy evaluation.

**Materials and methods.** The treatment was aimed to minimize the frequency of fractures and improve the quality of life of patients. Key aspects of the treatment included: medicinal treatment (bisphosphonates were used to reduce bone resorption, thereby increasing bone mass and reducing bone fragility, as well as vitamin D and calcium, administered to support normal bone mineralization); physical therapy (included exercises to develop muscle strength, coordination, and joint mobility, minimizing the risk of injury); and management by a multidisciplinary team (consultations with an orthopedist, psychologist, and other specialists as needed).

**Results and discussion.** The treatment results were positive, showing a reduction in the frequency of fractures and improvements in functionality and quality of life.

**Conclusions.** Over the course of 11 months, the significant reduction in medical complications and improvements in the overall health status of the study participants have been noticed, demonstrating the importance of a comprehensive approach to the treatment of osteogenesis imperfecta.

**Keywords:** osteogenesis imperfecta, fractures, osteoporosis, pediatric patients, treatment, bisphosphonates.

---

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Яцунь ЛО, Погадаєва НЛ, Хороша ОО. Недосконалий остеогенез у дітей: досвід лікування. Український журнал дитячої ендокринології 2024;1:24-30. doi: 10.30978/UJPE2024-24-30.
- Iatsun LO, Pogadaeva NL, Khorosha OO. [Osteogenesis imperfecta in children: treatment experience]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology (Ukraine). 2024;1:24-30. <http://doi.org/10.30978/UJPE2024-1-24>. Ukrainian.