

© З.Старк, Р.Саварирайан, 2010  
УДК 616.71-003.84

З. Старк<sup>1</sup>, Р. Саварирайан<sup>1,2</sup>

ОСТЕОПЕТРОЗ\*

Z. Stark, R. Savarirayan

OSTEOPETROSIS

<sup>1</sup>Genetic Health Services Victoria, and Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia; <sup>2</sup>Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia

#### РЕФЕРАТ

Остеопетроз («болезнь мраморной кости») – это общий термин, включающий в себя группу весьма редких наследственных заболеваний скелета, характеризующихся повышенной плотностью костей, выявляемой при рентгенографии. Встречаемость этих состояний достаточно сложно оценить, однако, считается, что частота аутосомно-рецессивного остеопетроза составляет порядка 1 к 250 000 рождаемым, тогда как аутосомно-доминантный остеопетроз – 1 к 20 000. Описываемые состояния могут значительно различаться по своим проявлениям и их выраженности. Некоторые из них дебютируют в неонатальном периоде с развитием угрожающих жизни осложнений, таких как патология костного мозга (так называемый «злокачественный» аутосомно-рецессивный остеопетроз), другие – являются лишь случайной находкой при рентгенографии (например остеопойкилоз). Классический аутосомно-рецессивный остеопетроз характеризуется переломами, низким ростом, компрессионными нейропатиями, гипокальциемией, сопровождающейся тетаническими судорогами, и угрожающей жизни панцитопенией. Наличие первичной нейродегенерации, умственной отсталости, вовлеченности кожи, иммунной системы или почечного тубулярного ацидоза может привести к более редким вариантам остеопетроза, тогда как начало первичных проявлений патологии скелета, таких как переломы и остеомиелит в позднем детстве или юности, типично для аутосомно-доминантного остеопетроза. Заболевание вызывается нарушением развития или функционирования остеокластов, и в качестве причинных были идентифицированы по крайней мере мутации 10 генов у порядка 70% пациентов. Заболевание может наследоваться по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и сцепленному с полом путям, при этом наиболее тяжелыми формами являются аутосомно-рецессивные. Диагноз в основном основывается на оценке клинических и рентгенологических данных, подтверждаемых генетическим исследованием, когда оно доступно. Установление диагноза дает возможность понять истинную природу заболевания, назначить специфическую терапию, прогнозировать риск передачи потомству и проводить пренатальное выявление тяжелых форм. Лечение описываемой группы заболеваний в основном симптоматическое, также применяется трансплантация стволовых клеток крови при наиболее тяжелых формах, сочетающихся с поражением костного мозга, что определяет наибольшую выживаемость в этой группе. Тяжелые неонатальные формы остеопетроза сочетаются с низкой выживаемостью, большинство пациентов при отсутствии лечения умирают в первую декаду в результате подавления функции костного мозга. Продолжительность жизни при формах, манифестирующих во взрослом возрасте, – обычная. Ожидается, что более глубокое понимание патогенеза описываемых состояний на молекулярном уровне откроет новые мишени для фармакотерапии.

**Ключевые слова:** остеопетроз, этиопатогенез, клиника, диагноз, лечение.

#### ABSTRACT

Osteopetrosis («marble bone disease») is a descriptive term that refers to a group of rare, heritable disorders of the skeleton characterized by increased bone density on radiographs. The overall incidence of these conditions is difficult to estimate but autosomal recessive osteopetrosis (ARO) has an incidence of 1 in 250,000 births, and autosomal dominant osteopetrosis (ADO) has an incidence of 1 in 20,000 births. Osteopetrotic conditions vary greatly in their presentation and severity, ranging from neonatal onset with life-threatening complications such as bone marrow failure (e.g. classic or «malignant» ARO), to the incidental finding of osteopetrosis on radiographs (e.g. osteopoikilosis). Classic ARO is characterised by fractures, short stature, compressive neuropathies, hypocalcaemia with attendant tetanic seizures, and life-threatening pancytopenia. The presence of primary neurodegeneration, mental retardation, skin and immune system involvement, or renal tubular acidosis may point to rarer osteopetrosis variants, whereas onset of primarily skeletal manifestations such as fractures and osteomyelitis in late childhood or adolescence is typical of ADO. Osteopetrosis is caused by failure of osteoclast development or function and mutations in at least 10 genes have been identified as causative in humans, accounting for 70% of all cases. These conditions can be inherited as autosomal recessive, dominant or X-linked traits with the most severe forms being autosomal recessive. Diagnosis is largely based on clinical and radiographic evaluation, confirmed by gene testing where applicable, and paves the way to understanding natural history, specific treatment where available, counselling regarding recurrence risks, and prenatal diagnosis in severe forms. Treatment of osteopetrotic conditions is largely symptomatic, although haematopoietic stem cell transplantation is employed for the most severe forms associated with bone marrow failure and currently offers the best chance of longer-term survival in this group. The severe infantile forms of osteopetrosis are associated with diminished life expectancy, with most

\* Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009 Feb 20;4:5. Review.PMID: 19232111. Публикуется с разрешения авторов.  
Zornitza Stark: zornitza.stark@ghsv.org.au; Ravi Savarirayan: ravi.savarirayan@ghsv.org.au

untreated children dying in the first decade as a complication of bone marrow suppression. Life expectancy in the adult onset forms is normal. It is anticipated that further understanding of the molecular pathogenesis of these conditions will reveal new targets for pharmacotherapy.

**Key words:** osteopetrosis, ethiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment.

### Названия заболевания и синонимы

Термин остеопетроз происходит от греческих слов «osteos», что означает кость, и «petros» – камень. Также иногда фигурируют названия «болезнь мраморной кости» и «болезнь Альберс–Шенберга» – в честь немецкого рентгенолога, первым описавшим патологию [1].

### Определение и классификация

Остеопетроз включает в себя клинически и генетически разнородную группу состояний, общим для которых является повышение плотности костей при рентгенографии, что происходит в результате нарушений дифференцировки или функционирования остеокластов. Нозологическая группа Международного общества скелетной дисплазии классифицирует состояния, связанные с повышением плотности костей, на несколько различных групп, основываясь на клинических признаках, типе наследования и лежащих в основе молекулярных и патогенетических механизмах (табл. 1) [2].

### Распространенность

Заболевания, которые более подробно будут обсуждаться ниже, очень редкие. Их встречаемость оценить весьма сложно. Считается, что частота аутосомно-рецессивного остеопетроза составляет 1 на 250 000 новорожденных, при этом наибольшей она является в Коста-Рике (3.4:100 000) [3]. Для аутосомно-доминантной формы распространенность определяется порядка 5:100 000 [4].

### Клиническая картина

Остеопетроз включает группу весьма разнородных состояний, тяжесть которых варьирует от бессимптомных до смертельных уже в младенческом возрасте. Наиболее тяжелые формы, как правило, имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, тогда как более легкие формы наблюдаются у взрослых и наследуются аутосомно-доминантно.

Повышенная масса костей может определять внешние признаки болезни, такие как макроцефалия или другие изменения черепа, однако, наибольшему воздействию все же подвергаются другие органы и ткани, особенно костная и нервная. Основные клинические признаки, время начала заболевания, тяжесть, лечение и прогноз при различных типах остеопетроза представлены в табл. 2.

*Аутосомно-рецессивный («злокачественный») остеопетроз* является жизнеугрожающим состоянием и, как правило, проявляется в течение первых месяцев жизни. Кажется несколько противоречивым, однако, стоит заметить, что повышенная плотность костей может в конечном итоге ослаблять их, что обуславливает предрасположенность к переломам, развитию остеомиелита. Рост костей в длину подавляется, что приводит к формированию низкого роста различной выраженности. Макроцефалия и выступающий лоб обуславливают характерный вид лица у детей. Изменения скуловых костей могут приводить к стенозированию хоан и гидроцефалии [5]. Костная ткань может сужать места выходов нервов, что приводит к слепоте, глухоте, параличу лицевых мышц. Потеря слуха наблюдается у 78% больных [6]. Часто встречаются дефекты прорезывания зубов и тяжелый кариес. У детей с аутосомно-рецессивным остеопетрозом может развиваться гипокальциемия, сопровождающаяся появлением тетанических судорог и вторичным гиперпаратиреозом. Наиболее грозным осложнением является подавление функции костного мозга. Патологическое развитие кости подавляет гемопоэз, что ведет к угрожающей жизни панцитопении с развитием экстрамедуллярных очагов кроветворения, таких как печень и селезенка.

*Варианты аутосомно-рецессивного остеопетроза.* Важно дифференцировать классический аутосомно-рецессивный остеопетроз от некоторых более редких вариантов. Нейропатический остеопетроз характеризуется судорогами при нормальном уровне кальция в крови, задержкой развития, гипотонией, атрофией сетчатки, вплоть до полного отсутствия электрических потенциалов, и нейро-сенсорной тугоухостью [7]. Он обуславливается первичной нейродегенерацией, несколько сходной с нейрональным цероидным липофусцинозом – патологией лизосом [8]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга наблюдаются ухудшение миелинизации, диффузная прогрессирующая кортикальная и субкортикальная атрофия и билатеральная атриальная субэпендимальная гетеротопия [7]. Электронная микроскопия кожных биоптатов обнаруживает вздутые, лишенные миелина аксоны, которые содержат сфероиды, снижение количества миелиновых аксонов и наличие вто-

Таблица 1

**Классификация состояний, ассоциированных с остеопетрозом,  
модификация из Нозологии и классификации генетических расстройств скелета  
(пересмотр 2006 г.)**

| Варианты                                                              | Тип наследования | № OMIM | Ген          | Механизм мутации    | Белок                                                                        | Модель на мышах                     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|--------|--------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Остеопетроз, тяжелая неонатальная или детская формы                   | AP               | 259700 | TCIRG1       | Потеря функции      | Субъединица протонной помпы                                                  | Ocloc Tc1rg <sup>-/-</sup>          |
|                                                                       | AP               |        | CLCN7        | Потеря функции      | Канал хлора                                                                  | Clcn7 <sup>-/-</sup>                |
|                                                                       | AP               |        | OSTM1        | Потеря функции      | Остеопетроз-связанный трансмембранный протеин                                | Gl/g1                               |
|                                                                       | AP               |        | RANKL        | Потеря функции      | Активатор рецептора лиганда NFκB                                             | Tnfrsf1 <sup>-/-</sup>              |
|                                                                       | AP               |        | RANK         | Потеря функции      | Активатор рецептора NFκB                                                     | Tnfrsf1 <sup>a</sup> <sup>-/-</sup> |
| Остеопетроз, промежуточная форма                                      | AP               | 259710 | CLCN7        |                     | Канал хлора                                                                  |                                     |
|                                                                       | AP               |        | PLEKHM1      | Потеря функции      | Плекстрин гомологичный домен семейства M, член I                             | ia rat                              |
| Остеопетроз с тубулярным почечным ацидозом                            | AP               | 259730 | CAII         | Потеря функции      | CAII                                                                         |                                     |
| Остеопетроз с поздним началом (болезнь Альберс-Шенберга)              | AD               | 166600 | CLCN7        | Доминант негативный | Канал хлора                                                                  |                                     |
| Остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунным дефектом (OLEDAID) | X-сцепленный     | 300301 | IKBKG (NEMO) | Потеря функции      | Ингибитор активатора гена каппа легкого полипептида, киназа                  | Nemo <sup>-/-</sup>                 |
| Синдром дефицита адгезии лейкоцитов (LAD-III) и остеопетроз           | AP               |        | Kindlin-3    | Потеря функции      | Kindlin-3                                                                    | Kind 3 <sup>-/-</sup>               |
|                                                                       | AP               |        | CalDAG-GEFI  | Потеря функции      | Кальций и диацилглицерол регулируемый фактор I обмена гуанинового нуклеотида | CalDAG-GEF1 <sup>-/-</sup>          |
| Пикнодизостоз                                                         | AP               | 265800 | CTSK         | Потеря функции      | Катепсин К                                                                   | cathK <sup>-/-</sup>                |
| Остеопойкилоз                                                         | AD               | 155950 | LEMD3        | Потеря функции      | LEM-содержащий домен 3                                                       |                                     |
| Мелорезостоз с остеопойкилозом                                        | AD               | 155950 | LEMD3        | Потеря функции      | LEM-содержащий домен 3                                                       |                                     |
| Дизостеосклероз                                                       | AD               | 224300 |              |                     |                                                                              |                                     |
| Остеомезопикноз                                                       | AD               | 166450 |              |                     |                                                                              |                                     |
| Полосчатая остеопатия с краниальным стенозом                          | X-сцепленный     | 300373 | WTX          | Потеря функции      | Опухолевый ген Вильмса на X-хромосоме                                        |                                     |
| Остеосклероз, тип Станеску                                            | AD               | 122900 |              |                     |                                                                              |                                     |

Таблица 2

**Клинические проявления, начало заболевания, тяжесть, лечение, прогноз  
и вероятность наследования при основных рисках остеопетроза**

| Подтип остеопетроза        | Аутосомно-рецессивный остеопетроз                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                          |                                                                                                                                           | Сцепленный с полом, лимфедема, ангиодермическая дисплазия и иммунодефицит (OLEDAID)             | Промежуточный остеопетроз                                               | Аутосомно-доминантный остеопетроз (болезнь Альберс-Шенберга)                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | Классический                                                                                                                                                                                                        | Нейропатический                                                                                                          | С почечным тубулярным ацидозом                                                                                                            |                                                                                                 |                                                                         |                                                                                    |
| Ген                        | TCIRG                                                                                                                                                                                                               | CLCN7, OSTM1                                                                                                             | KA-II                                                                                                                                     | IBKG (NEMO)                                                                                     | CLCN7, PLEKHM1                                                          | CLCN7                                                                              |
| Характер поражения скелета | Повышение плотности костей, диффузный и фокальный склероз различной степени выраженности<br>Изменение формы метафизов<br>Патологические переломы<br>Остеомиелит<br>Патология зубов: нарушение прорезывания и кариес |                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                 |                                                                         |                                                                                    |
| Другие проявления          | Панцитопения<br>Экстремедулярный гемопоэз, гепатоспленомегалия. Компрессия черепно-мозговых нервов (II, VII, VIII)<br>Гидроцефалия<br>Гипокальциемия                                                                | Как и при классическом типе, только нейродегенерация носит <u>первичный</u> характер, включает в себя и атрофию сетчатки | Почечный тубулярный ацидоз, задержка развития, внутричерепные кальцификаты, компрессия черепно-мозговых нервов, подавление костного мозга | Ангиодермическая дисплазия, лимфедема, иммунодефицит, приводящий к большому количеству инфекций | Анемия и экстремедулярный гемопоэз, иногда компрессия оптических нервов | Умеренно выраженные гематологические нарушения, компрессия черепно-мозговых нервов |
| Начало заболевания         | Перинатально                                                                                                                                                                                                        | Перинатально                                                                                                             | Младенческий возраст                                                                                                                      | Младенческий возраст                                                                            | Детство                                                                 | Позднее детство или юность                                                         |
| Степень тяжести            | Тяжелая                                                                                                                                                                                                             | Тяжелая                                                                                                                  | Средняя                                                                                                                                   | Тяжелая                                                                                         | От легкой до средней                                                    | От легкой до средней, иногда – тяжелая                                             |
| Лечение                    | Поддерживающая, трансплантация гемопоэтических клеток                                                                                                                                                               | Поддерживающая                                                                                                           | Поддерживающая, может быть улучшение на фоне трансплантации гемопоэтических клеток                                                        | Поддерживающая                                                                                  | Поддерживающая                                                          | Поддерживающая                                                                     |
| Прогноз                    | Плохой, смерть в младенческом возрасте                                                                                                                                                                              | Плохой, смерть в младенческом возрасте                                                                                   | Различный                                                                                                                                 | Плохой, смерть в раннем детстве                                                                 | Различный                                                               | Нормальная длительность жизни                                                      |
| Вероятность наследования   | 25%                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                          |                                                                                                                                           | Если мать пробанда является носителем: 50% вероятность для мальчиков                            | 25%                                                                     | 50%, если болен один из родителей                                                  |

ричных, содержащих липофусцин лизосом в клетках Шванна [9].

*Аутосомно-рецессивный остеопетроз с почечным тубулярным ацидозом* является более легким типом, для которого характерны тубулярный ацидоз и церебральная кальцификация [10].

Другие клинические проявления включают предрасположенность к частым переломам, низкий рост, патологию зубов, компрессию черепно-мозговых нервов и задержку развития [11].

Наличие выраженного иммунодефицита с эктодермальными изменениями наблюдается при X-

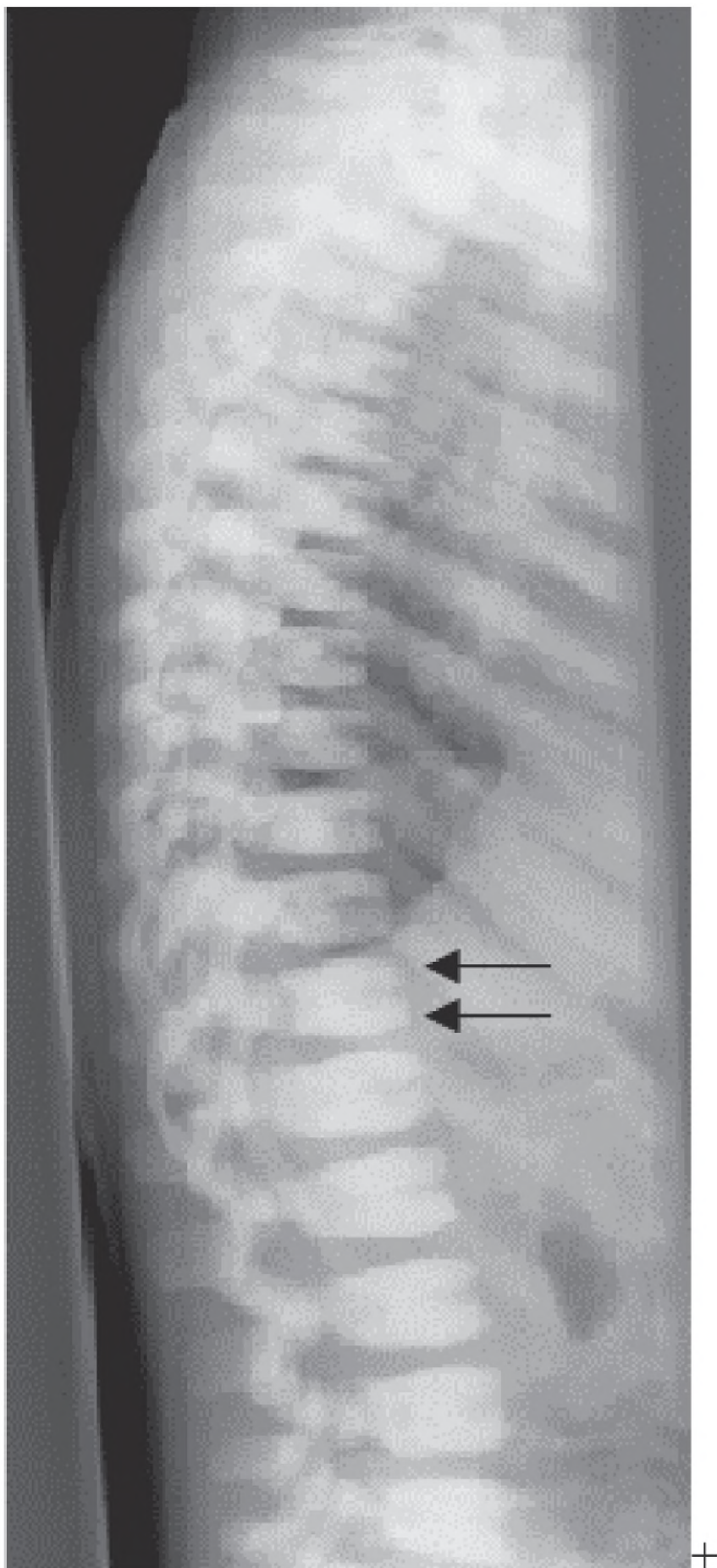


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника. В боковой проекции, возраст 4 года. Отмечается склероз краевых пластинок позвонков (указано стрелками), приводящий к характерной картине «позвонков-сэндвичей».



Рис. 2. Рентгенография кисти, возраст 4 года. Отмечаются акроостеолизис дистальных фаланг (стрелки) и диффузное повышение плотности кости.



Рис. 3. Пикнодисостоз. Рентгенограмма скуловых костей в боковой проекции, возраст 3 года. Отмечаются сглаженность угла нижней челюсти и истончение свода черепа.

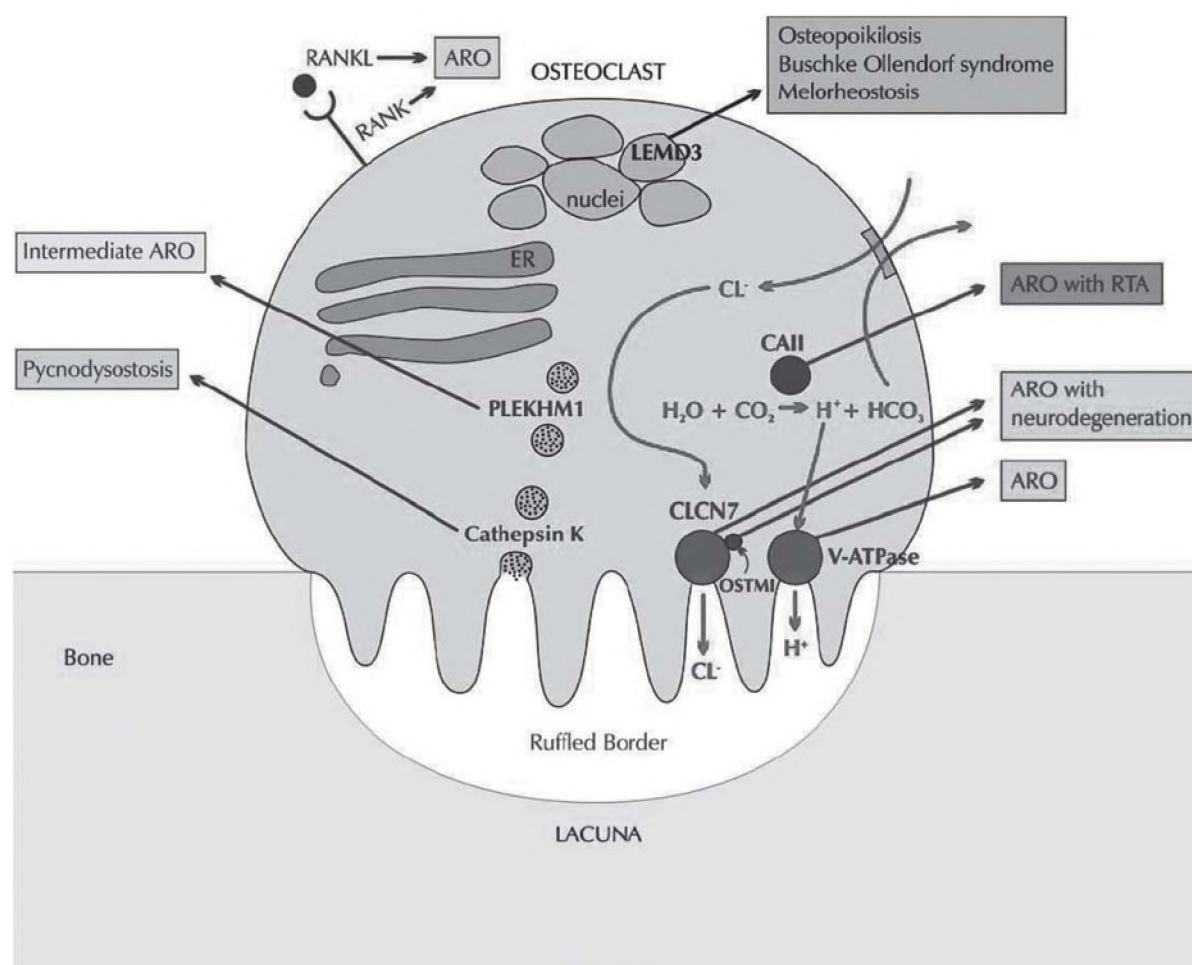


Рис. 4. Модель патогенеза различных вариантов остеопетроза на основе нормального функционирования остеокластов. Del Fatorre et al. [77]. ER – эндоплазматический ретикулум; ARO – аутосомно-рецессивный остеопетроз; RTA – почечный тубулярный ацидоз. Остальные обозначения – см. текст.

сцепленном остеопетрозе, лимфедеме, ангиодермической эктодермальной дисплазии и иммунодефицитах. Обычный варибельный иммунодефицит описан как сочетающийся с особым подтипом связанного с дефицитом остеокластов аутосомно-рецессивного остеопетроза [12]. Помимо этого, от выраженного остеопетроза страдают некоторые пациенты с синдромом дефекта адгезии лейкоцитов [13,14].

*Аутосомно-доминантный остеопетроз (болезнь Альберс-Шенберга)* – наиболее часто заболевание дебютирует в позднем детстве или юности, и классическими являются рентгенологические признаки «позвонок в форме сэндвичей» (плотные полосы склероза параллельно концевым пластинкам позвонка – рис. 1). Основные осложнения ограничиваются скелетом – характерны переломы, сколиоз, остеоартриты тазобедренных суставов, остеомиелит, особенно нижнечелюстной, связанный с одонтогенным абсцессом или кариесом [15]. Компрессии черепно-мозговых нервов

редки, но тяжелые осложнения с частотой потери слуха и зрения составляют около 5%.

*Пикнодизостоз* был впервые описан Maroteaux и Lamy в 1962 г. [16]. Предполагается, что известный французский художник Анри де Тулуз-Лотрек [17] и древнегреческий писатель Эзоп [18] страдали этим заболеванием. Пикнодизостоз характеризуется низким ростом, повышенной ломкостью костей, незарастающим передним родничком и акроостеолизисом концевых фаланг (рис. 2). Характерен контур лица «с открытым ртом», что обусловлено выступающим лбом, микрогнатией, сглаживанием угла нижней челюсти и патологией зубов, включающей сохранение молочных зубов, которые образуют вместе с коренными два ряда (рис. 3) [19, 20]. Другие проявления представлены повышенной подвижностью суставов [21], заращением лобных или других синусов, гипоплазией гипофиза, церебральной демиелинизацией [22] и гепатоспленомегалией [23].

*Дизостеосклероз* был впервые описан как



Рис. 5. Аутосомно-доминантный остеопетроз: рентгенограмма левого бедра, 4 года. Отмечаются деформация по типу «конической колбы Эрленмайера» дистальной части бедренной кости (показано стрелками) и повышение плотности кости.

самостоятельное заболевание в 1968 г. [24] и характеризуется наличием кожных изменений (красно-фиолетовые точки, впоследствии увеличивающиеся), задержкой развития и плохим прогнозом. Проявляется заболевание в младенческом возрасте и может отличаться от других типов остеопетроза наличием платиспондии (расширение тела позвонка – прим. пер.), искривлением длинных костей, дефектами костного мозга и акроостеолизисом. Типично, что разрастающиеся участки кости относительно прозрачны для рентгенологических лучей в отличие от склероза или таковых изменений при аутосомно-рецессивном остеопетрозе [25].

*Остеопойкилоз* – это доброкачественное, обычно бессимптомное состояние, диагностируемое рентгенологически по наличию множественных симметричных круглых или овоидных склеротических затемнений в подвздошных, лобковых костях и эпиметафизальных участках коротких трубчатых костей. Остеопойкилоз может протекать изолированно или в сочетании с коллагеновыми или эластическими соединительнотканскими новообразованиями кожи, в случае чего говорят о синдроме Бушке–Оллендорфа. И остеопойкилоз, и синдром Бушке–Оллендорфа наследуются по аутосомно-доминантному типу. У некоторых пациентов остеопойкилоз может протекать в сочетании с мелореостозом [26–29]. Мелореостоз обычно является спорадической патологией, для которой характерно развитие склероза костей, часто – одной конечности. Имеет место кортикальный гиперостоз с истончением, при рентгенографии напоминающий капающий свечной воск. Мелореостоз может протекать бессимптомно, при тяжелых формах может сопровождаться болями, скованностью, деформациями и изменением длины нижних конечностей.

*Полосчатая остеопатия* (*osteopathia striata*) может быть изолированной или сочетаться со склерозом черепа. Основным признаком является наличие продольных гребней метафизов длинных костей [30]. Склероз черепа в отдельности является клинически вариabельным состоянием, от легких поражений костной ткани до мультисистемного поражения органов, возможно даже в пределах членов одной семьи [31]. Наиболее характерными признаками являются макроцефалия, волчья пасть и потеря слуха; также возможны пороки сердца, задержка развития, параличи, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов, дефекты ануса, катаракты и нарушение со стороны ЦНС.

### Этиология

Остеопетроз обусловлен дефектом дифференцировки или функции остеокластов, и у людей изу-

чены, по крайней мере, 10 отвечающих за эти процессы генов (см. табл. 1). Патогенез остеопетроза легче понять, опираясь на знание функционирования и дифференцировки остеокластов в норме (рис. 4). Остеокласты – это высоко специализированные клетки, которые разрушают минеральное и органическое вещество костей. Они являются ключевыми в ремоделировании и поддержании биохимического и минерального гомеостаза. Предполагается, что скелет взрослого человека полностью регенерируется каждые 10 лет [32]. Остеокласты происходят из мононуклеарных предшественников миелоидного ростка гемопоэтических клеток, из которых также образуются макрофаги [33]. Предшественники остеокластов соединяются, образуя остеокласты, имеющие обычно 5–8 ядер. В отличие от них, остеобласты происходят из мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, из которых образуются хондроциты, адипоциты и мышечные клетки.

В свете общего происхождения остеокластов и клеток гемопоэтической системы не удивительно, что мутации таких молекул, как *IKBKG* (*NEMO*) [34], а позднее *CalDAG-GEF1* и *kindlin-3*, были открыты при изучении патогенеза вариантов аутосомно-рецессивного остеопетроза, связанного с дисфункциями иммунной системы. Другие важные сигналы для дифференцировки остеокласты получают от лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (*RANKL*) и *M-CSF* [13,14]. Мыши *Op/op*, у которых не экспрессируется колониестимулирующий фактор макрофагов (*M-CSF*), имеют недостаток остеокластов, и у них развивается остеопетроз, однако, не удалось выявить людей с остеопетрозом, вторичным по отношению к дефициту *M-CSF* [35]. Недавно были описаны род с мутацией *RANKL* и семь семей с мутацией *RANK*, у которых был выявлен остеопетроз [36]. Нарушение дифференцировки остеокластов в результате мутаций этих генов рассматривается как одна из редких форм аутосомно-доминантного остеопетроза, при которых отсутствуют зрелые формы остеокластов.

Полностью дифференцированный остеокласт разрушает минеральную часть кости и органический матрикс, используя специализированные ферменты. Определяющим в этой функции является поляризация клетки, в частности, формирование гофрированной каемки и светлой зоны. Именно эти зоны обуславливают резорбцию кости с формированием лакуны, куда секретруется соляная кислота, вызывая распад гидроксиапатитов кости.

Большинство «богатых остеокластами» форм



Рис. 6. Тяжелый аутосомно-рецессивный остеопетроз. Рентгенограмма кисти и предплечья, 2 года. Отмечается наличие просветлений в дистальных отделах лучевой и локтевой костей.

остеопетроза вызываются дефектами генов, участвующих в процессе кислотообразования. Выработка кислоты определяется двумя основными молекулами, которые осуществляют транспорт протонов: протонная помпа – вакуолярная АТФаза и хлор-специфичный ионный канал CLCN-7 [37]. Гомозиготные мутации гена, кодирующего  $\alpha 3$ -субъединицу АТФазы (TCIRG1) и CLCN-7, вызывают тяжелый остеопетроз и у людей, и у мышей [37–40]. Мутации TCIRG1 обуславливают аутосомно-рецессивный остеопетроз у более чем 50% носителей, что подчеркивает роль АТФазы в функции остеокластов [38–41]. CLCN-7, с другой стороны, играет ключевую роль в ацидификации лизосом, что объясняет болезнь накопления в нейронах и нейродегенерацию в ЦНС и сетчатке у CLCN7  $-/-$  мышей и пациентов с аутосомно-рецессивным типом [8, 42]. Доказано, что доминантно-негативные мутации вызывают аутосомно-доминантный остеопетроз [43]. CLCN-7 тесно связан с другим мембранным белком – остеопетроз-ассоциированным трансмембранным протеином 1 (OSTM1) [44]. Мутации гена OSTM1 обнаруживаются у определенных линий мышей и у пациентов

с аутосомно-рецессивным остеопетрозом с неврологическими нарушениями [45,46].

Протоны и хлорид-ионы, которые расходуются в процессе кислотообразования, должны восполняться, чтобы избежать защелачивания. Это достигается с помощью карбоангидразы типа II (КА II) и обменника анионов. Учитывая ключевую роль карбоангидразы II в работе почек, не удивительно, что мутации гена КА II приводят к аутосомно-рецессивному остеопетрозу с тубулярным ацидозом [47].

Коллагеновый матрикс расщепляется двумя группами ферментов, металлопротеиназами и лизосомальными катепсинами. Катепсин К является одним из ключевых ферментов. Он секретируется в лагуну кости, где разрушает коллаген I при кислом pH [48, 49]. Подавление активности этого фермента предупреждает разрушение костного матрикса [50, 51], а удаление гена у мышей ведет к развитию остеопетроза [52, 53]. Гомозиготные мутации гена катепсина К у человека ведут к пикнодизостозу [54, 55].

Формирование и поддержка участков дифференцированной мембраны требуют обеспечения

сложных механизмов везикулярного транспорта и постоянно продолжающегося ремоделирования цитоскелета остеокласта. Одним из белков, который играет крайне важную роль в транспорте и кислотообразовании, является белковый домен гомологичный к плекстрину 1 (PLEKHM1), гетерозиготные мутации его связаны с различными формами остеопетроза [56, 57].

Другие сигнальные пути также являются важными в функционировании остеокластов, мутации гена LEMD3, кодирующего интегральный белок внутренней ядерной мембраны, который, как предполагается, связан с BMP и TGF $\beta$ , приводят к остеопойкилозу, синдрому Бушке–Оллендорфа и мелореостозу [58, 59]. Дефекты WNT и WTX [60–62], как недавно было доказано, связаны с гиперостотическими фенотипами (полосчатая остеопатия при синдроме Гольца, она же при краниальном стенозе, упоминавшемся выше).

Описанные мутации генов включают пока что только около 70% случаев остеопетроза, в связи с чем продолжается поиск оставшихся генов. Изучение заболевания облегчается наличием моделей данной патологии на животных-грызунах. При этом много генетических дефектов, изученных на мышцах, еще не описано у людей, что определяет цели будущих исследований.

### Диагноз

Постановка диагноза осуществляется клинически и в значительной мере основывается на рентгенологических изменениях скелета. Классическими признаками являются:

- Диффузный склероз, поражающий скуловые кости, позвоночник, таз и кости конечностей.
- Дефекты моделирования кости в метафизах длинных костей, таких как воронкообразные изменения («коническая колба Эрленмейера» – рис. 5) и характерные прозрачные полосы (рис. 6).
- Явления «кость в кости», особенно типично для позвоночника и фаланг.
- Фокальный склероз скуловых костей, таза и концевых пластинок позвоночника – позвонок-«сэндвич» (см. рис. 1) и позвоночник «регбиста».

При отсутствии рентгенологических данных повышение концентрации креатинкиназы-BB и тарtrat-резистентной щелочной фосфатазы может помочь в постановке диагноза аутосомно-доминантного остеопетроза [63–65].

Возраст начала заболевания, тип наследования и наличие дополнительных признаков, таких как нейродегенерация, умственная отсталость, патология кожи и иммунной системы, почечный тубулярный ацидоз, могут указывать на особый тип

остеопетроза. Биопсия кости может позволить различить подтипы аутосомно-рецессивного остеопетроза с повышенным и нормальным содержанием остеокластов.

Генетическое тестирование возможно как на основе клинического анализа, так и на исследовательской базе для большого количества генов, связанных с остеосклеротическими заболеваниями. Генетическое исследование может использоваться, чтобы подтвердить диагноз и дифференцировать различные типы остеопетроза, что позволит получить дополнительную информацию в отношении прогноза, возможного ответа на терапию и оценить вероятность наследования заболевания.

### Дифференциальный диагноз

Первичные заболевания, сочетающиеся со склерозом, вызванным дисфункцией остеокластов, должны дифференцироваться от большого числа состояний, при которых склероз костей является вторичным. Некоторые другие диагнозы, которые следует учитывать, включают в себя флюороз, отравления бериллием, свинцом и висмутом; миелофиброз, болезнь Педжета (склерозирующая форма) и опухоли (лимфома, остеобластические метастазы). Неонатальные рентгенограммы могут быть особенно сложны для интерпретации, если отсутствует мультиорганное поражение, так как неонатальный скелет и в норме может иметь повышенную плотность. Однако в отличие от остеопетроза эти изменения со временем проходят.

Как только диагноз первичного остеопетроза поставлен, необходимо установить его конкретный тип, так как это будет определять лечение, прогноз и оценку вероятности наследуемости.

### Генетическое консультирование

Остеопетроз может наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или сцепленному с полом путями, и генетический анализ будет определяться способом наследования в каждой конкретной семье.

*Аутосомно-рецессивный:* у родителей проба́нда риск иметь заболевших детей во время каждой беременности составляет 1:4 (25%). 2/3 не заболевших сиблингов будут являться носителями гена. Учитывая низкую частоту остеопетроза в популяции, риск того, что у проба́нда или сиблингов будет данная патология, весьма низок.

*Аутосомно-доминантный:* родители проба́нда должны быть тщательно обследованы на предмет признаков остеопетроза, включая рентгенологические исследования. Каждый ребенок больного человека имеет вероятность 1:2 (50%), что у

него родится больной потомок. Если родители не имеют заболевания, есть незначительный риск, что ребенок будет его иметь, что обусловлено гонадным мозаицизмом.

*Сцепленный с полом:* если мать пробанда является носителем, 50% мальчиков-потомков будут иметь заболевание, а 50% девочек – являться носителями. Если мать не является носителем, есть небольшой риск, обусловленный гонадным мозаицизмом.

### **Аntenатальная диагностика**

Преимплантация и пренатальный диагноз теоретически осуществимы в семьях, у которых идентифицирована генетическая мутация, таким образом, реализуя желания семьи завести своих детей. В семьях с тяжелым аутосомно-рецессивным остеопетрозом и неидентифицированными мутациями пренатальный диагноз реализуется с помощью рентгенографии [66]. Если семья решает продолжить вынашивание беременности при положительном диагнозе, возможна трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови в возрасте 3 мес с целью предупреждения неврологических осложнений.

### **Наблюдение и лечение**

В настоящее время не существует эффективного лечения остеопетроза. В основном используется поддерживающая терапия, заключающаяся в тщательном наблюдении и симптоматическом лечении осложнений. Переломы и артриты требуют наблюдения опытными ортопедами, так как ведение осложняется повышенной хрупкостью костей и частым развитием вторичных осложнений, таких как несращение или лишь частичная консолидация переломов, остеомиелит [67]. Гипокальциемические судороги лечатся с помощью препаратов кальция и витамина D, а патология костного мозга – путем трансфузий крови и тромбоцитарных масс. Замедление развития и судороги при нормальном уровне кальция являются признаком нейропатического аутосомно-рецессивного остеопетроза, что требует соответствующего неврологического обследования (МРТ, ЭЭГ). Наблюдение офтальмолога с проведением электроретинографии важно в отношении своевременного обнаружения атрофии зрительного нерва, так как это может предупредить развитие слепоты [68]. Проблемы с зубами, такие как позднее прорезывание, анкилоз, абсцессы, кисты и фистулы, достаточно часты. Следовательно, регулярные осмотры стоматологом и соблюдение правил гигиены являются важной частью ведения таких больных и играют важную роль

в предупреждении более серьезных осложнений, например остеомиелита нижней челюсти.

Учитывая значительный уровень сочетания заболеваемости со смертностью, при тяжелых формах аутосомно-рецессивного остеопетроза используется трансплантация стволовых клеток крови. Использование данного метода при HLA-идентичных донорах позволяет достигнуть 73% 5-летней выживаемости [69]. Осложнения включают отторжение, замедленную реконституцию клеток, веноокклюзионную болезнь, легочную гипертензию и гиперкальциемический криз [70]. Кроме того, трансплантация стволовых клеток далеко не всегда влияет на течение осложнений: ретроспективный анализ применения данного метода при остеопетрозе показал, что только у 7% выживших имело место улучшение зрения, у 69% – не было ухудшения в дальнейшем и у 25% – впоследствии имело место ухудшение. Трансплантация не оказывает воздействия на рост. Исходы лучше при более ранних пересадках, особенно до возраста 3 мес, в эксперименте на мышах было продемонстрировано даже внутриутробное сохранение пораженного плода [71].

Трансплантация клеток не влияет на исход подтипов остеопетроза, при которых нейропатия является первичной, а не компрессионной, например при аутосомно-рецессивных формах, вызываемых мутациями генов CLCN7 и OSTM1. Другие формы, где трансплантация гемопоэтических клеток не вызывает улучшения, включают в себя те, при которых происходит скорее не ухудшение, а полная утрата функции остеокластов (например мутации RANKL) [36].

Предпринималась попытка терапии интерфероном гамма 1b (IFN $\gamma$ 1b) у пациентов с такими формами остеопетроза, где прогнозируемый эффект от трансплантации гемопоэтических клеток был мал, а также как терапия до трансплантации. Было доказано улучшение иммунной функции, увеличение резорбции кости и увеличения костномозгового пространства [72,73]. Предпринимались попытки лечения путем стимуляции остеокластов, ограничения приема кальция, кальцитриолом, стероидами, паратиреоидным гормоном, интерфероном [74,75].

### **Прогноз**

Тяжелые детские формы остеопетроза характеризуются низкой продолжительностью жизни, большинство детей погибают в первую декаду от осложнений, связанных с подавленной функцией костного мозга. Продолжительность жизни при дебюте заболевания во взрослом возрасте обычная.

## Вопросы, на которые пока нет ответов

Несмотря на последние достижения в понимании патогенеза вариантов остеопетроза, генетическая основа около 30% случаев остается не объясненной. Другой сложной задачей является эффективная терапия тяжелых рецессивных вариантов и таких осложнений, как компрессия глазных и других черепно-мозговых нервов. Остается надеяться, что продолжающиеся исследования физиологии остеокластов приведут к появлению новых мишеней для терапевтических воздействий. Например, низкий уровень резорбции кости имеет место у тяжелых больных, что заставляет рассматривать в качестве точек воздействия исключительно все пути ацидификации. Альтернативные пути кислотообразования, например,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -переносчик, как предполагается, могут являться точками фармакологических воздействий [65]. Недавнее открытие RANKL-дефицитных пациентов дало возможность для этих больных применения рекомбинантного RANKL или трансплантации мезенхимальных клеток [76]. С большим нетерпением ожидаются результаты соответствующих исследований на животных.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Albers-Schonberg Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Munch Med Wochensh.* 1904;5:365–368
2. Superti-Furga A US, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2007;143A:1–18. doi: 10.1002/ajmg.a.31483
3. Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr* 1977;91:43–47
4. Bollerslev J, Andersen PE, Jr Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988;9:7–13
5. Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, Crimmins DW. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatrics.* 2008;1:103–106
6. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, Lambert PR, Key LL, Jr Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol.* 2005;26:762–766
7. Maranda B, Chabot G, Decarie JC, Pata M, Azeddine B, Moreau A, Vacher J. Clinical and cellular manifestations of OSTM1-related infantile osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:296–300
8. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:87–97
9. Alroy J, Pfannl R, Ucci A, Lefranc G, Frattini A, Megarbane A. Electron microscopic findings in skin biopsies from patients with infantile osteopetrosis and neuronal storage disease. *Ultrastruct Pathol* 2007;31:333–338
10. Jacquemin C, Mullaney P, Svedberg E. Marble brain syndrome: osteopetrosis, renal acidosis and calcification of the brain. *Neuroradiology* 1998;40:662–663
11. Whyte MP. Carbonic anhydrase II deficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1993:52–63
12. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, Abinun M, Kilic SS, Pangrazio A, Moratto D, Mazzolari E, Clayton-Smith J, Orchard P, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet* 2008;83:64–76
13. Kilic SS, Etzioni A. The Clinical Spectrum of Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) III due to Defective CalDAG-GEF1. *J Clin Immunol* 2008
14. Mory A, Feigelson SW, Yarali N, Kilic SS, Bayhan GI, Gershoni-Baruch R, Etzioni A, Alon R. Kindlin-3: a new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. *Blood* 2008;112:2591
15. Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000;26:87–93
16. Maroteaux P, Lamy M. [Pycnodysostosis.]. *Presse Med* 1962;70:999–1002
17. Maroteaux P, Lamy M. The Malady of Toulouse-Lautrec. *Jama* 1965;191:715–717
18. Bartsocas CS. Pycnodysostosis: Toulouse-Lautrec's and Aesop's disease? *Hormones (Athens)* 2002;1:260–262
19. Edelson JG, Obad S, Geiger R, On A, Artul HJ. Pycnodysostosis. Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. *Clin Orthop Relat Res* 1992:263–276
20. Muto T, Michiya H, Taira H, Murase H, Kanazawa M. Pycnodysostosis. Report of a case and review of the Japanese literature, with emphasis on oral and maxillofacial findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:449–455
21. Jones CM, Rennie JS, Blinkhorn AS. Pycnodysostosis. A review of reported dental abnormalities and a report of the dental findings in two cases. *Br Dent J* 1988;164:218–220
22. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A, Aziz Bedair ES, Rizk MM. Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50:905–911
23. Baker RK, Wallach S, Tashjian AH, Jr Plasma calcitonin in pycnodysostosis: intermittently high basal levels and exaggerated responses to calcium and glucagon infusions. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:46–55
24. Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. [Dysosteosclerosis – a special form of generalized osteosclerosis]. *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 1968;109:504–512
25. Elcioglu NH, Vellodi A, Hall CM. Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J Med Genet* 2002;39:603–607
26. Ghai S, Sharma R, Ghai S. Mixed sclerosing bone dysplasia – a case report with literature review. *Clin Imaging* 2003;27:203–205
27. Butkus CE, Michels VV, Lindor NM, Cooney WP. 3rd Melorheostosis in a patient with familial osteopoikilosis. *Am J Med Genet* 1997;72:43–46
28. Debeer P, Pykels E, Lammens J, Devriendt K, Fryns JP. Melorheostosis in a family with autosomal dominant osteopoikilosis: report of a third family. *Am J Med Genet A* 2003;119A
29. Nevin NC, Thomas PS, Davis RI, Cowie GH. Melorheostosis in a family with autosomal dominant osteopoikilosis. *Am J Med Genet* 1999; 82:409–414
30. Voorhoeve N. L'image radiologique non encore decrit d'une anomalie du squelette; ses rapports avec la dyschondroplasie et l'osteopathia condensans disseminata. *Acta Radiol* 1924;3:407–427
31. Savarirayan R, Nance J, Morris L, Haan E, Couper R. Osteopathia striata with cranial sclerosis: highly variable phenotypic expression within a family. *Clin Genet* 1997;52:199–205
32. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–137
33. Walker DG. The classic: Osteopetrosis cured by temporary parabiosis. *Clin Orthop Relat Res* 1982:2–3
34. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C, Kenwick S, Dupuis-Girod S, Blanche S, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 2001;27:277–285
35. Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa

- S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa S. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442–444
36. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet* 2007;39:960–962
37. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001;104:205–215
38. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, Keeling DJ, Andersson AK, Wallbrandt P, Zecca L, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000;25:343–346
39. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, Uhlhaas S, Kremens B, Voit T, Hasan C, Bode U, Jentsch TJ, Kubisch C. Mutations in the  $\alpha 3$  subunit of the vacuolar H(+)-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2000;9:2059–2063
40. Li YP, Chen W, Liang Y, Li E, Stashenko P. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet* 1999;23:447–451
41. Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, Porras O, Tezcan I, Andolina M, Babul-Hirji R, Baric I, Canham N, Chitayat D, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1767–1773
42. Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitl O, Ruether K, Schmitt A, Poet M, Steinfeld R, Schweizer M, et al. Loss of the chloride channel ClC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *Embo J* 2005;24:1079–1091
43. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, Beaverson K, Aledo A, Whyte MP, Yoneyama T, et al. Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:2861–2867
44. Lange PF, Wartosch L, Jentsch TJ, Fuhrmann JC. ClC-7 requires Ostm1 as a beta-subunit to support bone resorption and lysosomal function. *Nature* 2006;440:220–223
45. Chalhoub N, Benachenhou N, Vacher J. Physical and transcriptional map of the mouse Chromosome 10 proximal region syntenic to human 6q16-q21. *Mamm Genome* 2001; 12: 887–892
46. Ramirez A, Faupel J, Goebel I, Stiller A, Beyer S, Stockle C, Hasan C, Bode U, Kornak U, Kubisch C. Identification of a novel mutation in the coding region of the grey-lethal gene OSTM1 in human malignant infantile osteopetrosis. *Hum Mutat* 2004;23:471–476
47. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:2752–2756
48. Everts V, Korper W, Hoeben KA, Jansen ID, Bromme D, Cleutjens KB, Heeneman S, Peters C, Reinheckel T, Saftig P, Beertsen W. Osteoclastic bone degradation and the role of different cysteine proteinases and matrix metalloproteinases: differences between calvaria and long bone. *J Bone Miner Res* 2006;21:1399–1408
49. Troen BR. The regulation of cathepsin K gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:165–172
50. Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, Kurdyla JT, McNulty DE, Drake FH, Gowen M, Levy MA. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 1996;271:12517–12524
51. Votta BJ, Levy MA, Badger A, Bradbeer J, Dodds RA, James IE, Thompson S, Bossard MJ, Carr T, Connor JR, et al. Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1396–1406
52. Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommelskirch W, Moritz JD, Schu P, von Figura K. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13453–13458
53. Gowen M, Lazner F, Dodds R, Kapadia R, Feild J, Tavaría M, Bertoncello I, Drake F, Zavorselk S, Tellis I et al. Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1654–1663
54. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996;273:1236–1238
55. Johnson MR, Polymeropoulos MH, Vos HL, Ortiz de Luna RI, Francomano CA. A nonsense mutation in the cathepsin K gene observed in a family with pycnodysostosis. *Genome Res* 1996;6:1050–1055
56. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, Frattini A, Moens P, Perdu B, MacKay CA, Van Hul E, Timmermans JP, Vanhoenacker F, et al. Involvement of PLEKHM1 in osteoclastic vesicular transport and osteopetrosis in incisors absent rats and humans. *J Clin Invest* 2007;117:919–930
57. van Wesenbeeck L, Odgren PR, Mackay CA, Van Hul W. Localization of the gene causing the osteopetrotic phenotype in the incisors absent (ia) rat on chromosome 10q32.1. *J Bone Miner Res* 2004;19:183–189
58. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, Janssens K, Menten B, Van Roy N, Vermeulen SJ, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004;36:1213–1218
59. Hellemans J, Debeer P, Wright M, Jancke A, Kjaer KW, Verdonk PC, Savarirayan R, Basel L, Moss C, Roth J, et al. Germline LEMD3 mutations are rare in sporadic patients with isolated melorheostosis. *Hum Mutat* 2006;27:290
60. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, König A, del Carmen Boente M, Enders H, Fritz B, Hertl M, Grasshoff U, Hofling K, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007; 39:833–835
61. Wang X, Reid Sutton V, Omar Peraza-Llanes J, Yu Z, Rosetta R, Kou YC, Eble TN, Patel A, Thaller C, Fang P, Veyver IB Van den. Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007;39:836–838
62. Jenkins ZA, van Kogelenberg M, Morgan T, Jeffs A, Fukuzawa R, Pearl E, Thaller C, Hing AV, Porteous ME, Garcia-Minaur S, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis. *Nat Genet* 2009;41:95–100
63. Waguespack SG, Hui SL, White KE, Buckwalter KA, Econs MJ. Measurement of tartrate-resistant acid phosphatase and the brain isoenzyme of creatine kinase accurately diagnoses type II autosomal dominant osteopetrosis but does not identify gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2212–2217
64. Alatalo SL, Ivaska KK, Waguespack SG, Econs MJ, Vaananen HK, Halleen JM. Osteoclast-derived serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in Albers-Schonberg disease (type II autosomal dominant osteopetrosis). *Clin Chem* 2004; 50: 883–890
65. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, Fortunati D, Ballanti P, Iacobini M, Luciani M, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43:315–325
66. Ogur G, Ogur E, Celasun B, Baser I, Imirzalioglu N, Ozturk T, Alemdaroglu A. Prenatal diagnosis of autosomal recessive osteopetrosis, infantile type, by X-ray evaluation. *Prenat Diagn* 1995;15:477–481
67. Landa J, Margolis N, Di Cesare P. Orthopaedic management of the patient with osteopetrosis. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:654–662
68. Hwang JM, Kim IO, Wang KC. Complete visual recovery

in osteopetrosis by early optic nerve decompression. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:328–332

69. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, Porta F, Cant A, Steward CG, Vossen JM et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:657–663

70. Steward CG, Pellier I, Mahajan A, Ashworth MT, Stuart AG, Fasth A, Lang D, Fischer A, Friedrich W, Schulz AS. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004;124:63–71

71. Frattini A, Blair HC, Sacco MG, Cerisoli F, Faggioli F, Cato EM, Pangrazio A, Musio A, Rucci F, Sobacchi C, et al. Rescue of ATPa3-deficient murine malignant osteopetrosis by hematopoietic stem cell transplantation in utero. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14629–14634

72. Key LL, Jr, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992;121:119–124

73. Key LL, Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, Cure JK, Griffin PP, Ries WL. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995;332:1594–1599

74. Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop* 2003;32:222–228

75. Key L, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F, Arcesi R, Steinberg J, Gundberg C, Kahn A et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984;310:409–415

76. Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile Malignant, Autosomal Recessive Osteopetrosis: The Rich and The Poor. *Calcif Tissue Int* 2008

77. Del Fattore ACA, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19–29

Перевод с английского Я.Ю. Проплетов

Поступила в редакцию 14.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.