

Клинические рекомендации

Незавершенный остеогенез (Несовершенный остеогенез)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: Q78.0

Возрастная группа: **Дети, взрослые**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Ассоциация травматологов-ортопедов России**

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	16
2.2 Физикальное обследование.....	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5. Иные диагностические исследования	20
2.5.1 Молекулярно-генетическая диагностика.....	20
2.5.2 Пренатальная диагностика.....	21
2.5.3. Исследование легочной функции.....	22
2.5.4. Электрокардиография.....	23
2.5.5. Эхокардиография	24
2.5.6. Аудиометрия	24
2.5.7. Компьютерная томография и/или магнитно – резонансная томография костей черепа.	24
2.5.8 Консультации специалистов	25
2.5.9 Дифференциальный диагноз.....	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	30
3.1 Консервативное лечение	30
3.2 Хирургическое лечение.....	37
3.2.1 Ортопедическое и хирургическое лечение.....	37
3.2.2. Особенности проведения хирургических вмешательств на конечностях и выбор конструкций.....	38
3.2.3. Лечение переломов у пациентов с несовершенным остеогенезом	40
3.3 Иное лечение	43
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе, основанных на использовании природных лечебных факторов.	45
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	47
5.1 Профилактика.....	47
5.2 Диспансерное наблюдение.....	47
5.2.1 Наблюдение беременных женщин в случае выявления у будущего младенца несовершенного остеогенеза	47

6. Организация оказания медицинской помощи	48
6.1 Показания к плановой госпитализации	48
6.3 Показания к выписке пациента из стационара.....	49
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	49
7.1 Исходы и прогноз.....	49
7.2 Беременность и роды у пациентов с НО.....	50
Список литературы.....	52
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	69
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	73
Приложение А3. Справочные материалы включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	77
Приложение А3.1 Противопоказания и побочные эффекты от препаратов.....	78
для долгосрочной профилактики.	78
Приложение А3.2. Обследование перед началом и во время приема	79
препаратов для долгосрочной профилактики.....	79
Приложение А3.3. Расшифровка примечаний.....	81
Приложение Б. Алгоритмы действия врача	81
Приложение В. Информация для пациента	83
Приложение Г1-Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	83
Г1 Шкалы оценки, вопросники	83

Список сокращений

АД – аутосомно-доминантный

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АР – аутосомно-рецессивный

БФ – бифосфонаты

ЗЛК – золедроновая кислота

ЛС – лекарственное средство

ЛФК – лечебная физкультура

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

ПмК – памидроновая кислота

Термины и определения

Платиспондилия – Уменьшение высоты и уплощение тел позвонков в связи с развитием в них дегенеративных или некротических процессов.

Ризомелия - укорочение проксимального отдела верхних и/или нижних конечностей.

Ангуляция кости - угловая деформация длинных трубчатых костей.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Незавершенный остеогенез (несовершенный остеогенез, НО), также известный как болезнь «хрустального человека» - является наследственным генетическим заболеванием соединительной ткани, причина которого связана либо с дефектом строения коллагена, то есть с нарушением его первичной структуры, либо с недостаточным его синтезом, что обусловлено мутацией в генах *COL1A* и *COL1A2* (в 90 % случаев).

Клинические признаки несовершенного остеогенеза в большинстве случаев включают повышенную ломкость костей в результате низкой прочности костной ткани, что приводит к повторным переломам, деформациям костей.

Другие клинические симптомы, такие как низкий рост, голубые склеры, гипермобильность и «разболтанность» суставов, тонкая и ранимая кожа, несовершенный дентиногенез и прогрессирующее снижение слуха, встречаются в различной степени выраженности в зависимости от типа и степени тяжести заболевания.

Степень тяжести течения заболевания варьирует от легкой (минимальное количество переломов с нормальным ростом, без видимых деформаций костей) до тяжелой (летальной).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Генетическим дефектом в 90% случаях заболевания являются мутации двух генов коллагена первого типа – $\alpha 1$ цепи (*COL1A1*) и $\alpha 2$ цепи (*COL1A2*). Изучены более 1 500 доминантных мутаций, приводящих к данной патологии. Реже (в 10% случаев) болезнь вызвана другими мутациями. Кроме того, за последние 10 лет выявлены другие причины возникновения заболевания, не связанные с коллагеном I типа и встречающиеся крайне редко.

Коллаген I типа является основным белком в органической части костной ткани. Костная ткань у людей с НО характеризуется незрелостью, с обедненным пластинчатым строением, с низким трабекулярным объемом, повышенным уровнем костного ремоделирования и увеличением количества незрелых остеобластов. Незрелые остеобласты поддерживают сильный потенциал для активации образования и дифференциации остеокластов. Синтез, пролиферация и включение в экстрацеллюлярный матрикс коллагена также снижено. Таким образом, наблюдается повышенная резорбция костей, уже имеющих низкую плотность, и развивается повышенная ломкость. С 2006 года выявлено более 15 новых генов, мутации которых вызывают несовершенный остеогенез в результате нарушения посттрансляционной

модификации коллагена I типа, нарушения регуляции минерализации костей, дефекта процесса 3-гидроксилирования коллагена, нарушения дифференцировки остеобластов и др. [1-4]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота возникновения несовершенного остеогенеза при рождении примерно 1 случай на 10-20 000 тыс. новорожденных [5, 6]. Однако частота возникновения и распространенность различаются в зависимости от типа заболевания (в связи с летальными случаями).

Несовершенный остеогенез I и IV типов составляет около половины всех случаев. По некоторым данным [7], распространенность I типа - 3-4 на 100 тыс., а для II типа и III типа - 1-2 на 100 тыс. населения.

Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, вне зависимости от расовых и этнических особенностей.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Q78.0 – Незавершенный остеогенез

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 1979 г. Sillence с соавт. была предложена классификация несовершенного остеогенеза, основанная на клинических и рентгенологических данных 180 пациентов, обследованных в Австралии:

- I тип - средней степени тяжести, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, наличием голубых склер.
- II тип – перинатально-летальный, подразделен на субтипы А, В и С на основе рентгенологических данных. Наблюдаются тяжелые деформации и укорочения конечностей, часто - летальный исход вследствие респираторных осложнений.
- III тип – прогрессивно деформирующий, со значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом.
- IV тип – с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется нормальными склерами.

I тип несовершенного остеогенеза связан с количественным нарушением синтеза $\alpha 1$ цепи проколлагена. Одна копия генов не синтезирует цепи проколлагена, в связи с чем пациенты имеют недостаточное количество коллагена, однако структура его сохраняется.

II, III, IV типы несовершенного остеогенеза связаны со структурными нарушениями коллагена. Около 85% данных мутаций являются результатом замены наиболее часто встречаемого аминокислотного остатка глицина в проколлагеновой цепи, что приводит к нарушению образования тройной спирали коллагена и, соответственно, его функции.

В 2009 г. на встрече Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (INCDS) было предложено классифицировать все типы НО на 5 больших групп, добавив 5-й тип. В дополнение к данной классификации, была выделена группа синдромов, которые также сопровождаются пониженной минеральной плотностью костей и имеют сходную с НО клиническую картину (табл.1).

Таблица 1. Классификация несовершенного остеогенеза (НО) – по [8] с изменениями.

Тип НО	Наследование	Ген	Тяжесть и клинические особенности
I	АД	<i>COL1A1</i>	Легкое течение заболевания, линейный рост соответствует среднему или несколько ниже среднего в популяции, деформации костей отсутствуют или невыраженный
II	АД, АР	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Перинатально летальный, гипоминерализация костей черепа, деформация ребер по типу «нити жемчуга», выраженные деформации костей
III	АД, АР	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Тяжелый с прогрессирующими деформациями костей, выраженное отставание линейного роста
IV	АД	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Проявления от средней тяжести до тяжелого, деформации длинных трубчатых костей, позвоночника, отставание линейного роста от незначительного до тяжелого
V	АД	<i>IFITM5</i>	Проявления от легкой до умеренной степени выраженности (умеренно деформирующей) с кальцификацией межкостных мембран и/или гипертрофическими мозолями, вывихом головки лучевой кости

VI	AP	<i>SERPINF1</i>	Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерно наличие неминерализованного остеоида; картина биопсии кости имеет рисунок пластинок в виде “рыбьей чешуи”
VII	AP	<i>CRTAP</i>	Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия (укорочение проксимальных отделов конечностей)
VIII	AP	<i>LEPRE1 (P3H1)</i>	Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия, кокса вара, изменения метафизов длинных трубчатых костей в виде кальцификации по типу “попкорна”
IX	AP	<i>PPIB</i>	Тяжелый, укорочение длинных трубчатых костей и их деформация (в т.ч. саблевидная деформация большеберцовых костей)
X	AP	<i>SERPINH1</i>	Тяжелый деформирующий с внутриутробными переломами костей
XI	AP	<i>FKBP10</i>	Деформации скелета варьируют от легкой до тяжелой степени выраженности, имеют место врожденные контрактуры суставов
XII	AP	<i>SP7</i>	Тяжелые деформации скелета с задержкой прорезывания зубов
XIII	AP	<i>BMP1</i>	Проявления варьируют от среднетяжелой до тяжелой степени с прогрессирующими деформациями костей
XIV	AP	<i>TMEM38B</i>	От умеренной до тяжелой степени
XV	AP, АД	<i>WNT1</i>	Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерны пороки развития головного мозга
XVI	AP	<i>CREB3L1</i>	Тяжелое течение с прогрессирующими выраженными деформациями костей, наличием внутриутробных переломов костей, возможно развитие дыхательной недостаточности
XVII	AP	<i>SPARC</i>	Тяжелое прогрессирующее течение
XVIII	AP	<i>FAM64A</i>	От умеренной до тяжелой степени, дисморфические особенности, задержка линейного роста
XIX	X-сцепленное	<i>MBTPS2</i>	От умеренной до тяжелой степени,

			деформация грудной клетки
Неклассифицированный	AP	<i>PLOD2</i>	Деформации скелета от легкой до тяжелой степени выраженности, контрактуры суставов
Неклассифицированный	X-сцепленное	<i>PLS3</i>	Остеопороз с переломами костей, имеет клиническое сходство с НО

Таблица 2. Клинические особенности НО по типам [9]

Тип НО (MI M#)	Наследование (ген)	Тяжесть заболевания	Частота переломов	Костные деформации	Рост	Несовершенный дентиногенез	Склеры	Потеря слуха
I (#166 200)	АД (<i>COL1A1/ COL1A2</i>)	Легкий	От нескольких до 100	Не характерны	Нормальный или незначительно снижен	Редко	Голубые	Присутствует примерно в 50% случаев
II (IIA - #166 210, IIB - #610 854)	АД (IIA - <i>COL1A1/ COL1A2</i>) АР (IIB - <i>CRTAP</i>)	Перинатально летальный	Множественные	Выраженные	Очень низкий рост	+	IIA - темно-голубые IIB - светло-голубой	—
III (#259 420)	АД (<i>COL1A1/ COL1A2</i>)	Тяжелая	Множественные	От средней до тяжелой степени выраженности	Очень низкий рост	+	Голубые при рождении, с возрастом чаще приобретают белый цвет	Часто
IV (#166 220)	АД (<i>COL1A1/ COL1A2</i>)	От среднего до тяжелого	Множественные	От легкой до средней степени	Низкий	+/-	Белого или серого	В некоторых

				выраженности			цвета	случаях
V (#610967)	АД (<i>IFITM5</i>)	Средняя	Множественные с/без формирования гиперпластических костных мозолей	Умеренной выраженности	Низкий рост различной степени выраженности	нет	Белого цвета	нет
VI (#610968)	АР (<i>SERPINF1</i>); реже АД с родительским мозаицизмом	Средняя	Множественные	Ризомелия	Легкое снижение роста	нет	От белого до светлого-голубого цвета	нет
VII (#610682)	АР (<i>CRTAP</i>)	Средняя	Множественные	Характерны	Незначительно снижен	нет	От нормального до светлого-голубого	нет
VIII (#610915)	АР (<i>LEPRE1</i>)	Летальный/тяжелый	Множественные	От средней тяжести до тяжелой; изменение эпифизов с кальцификацией по типу “попкорна”	Низкий рост с короткими конечностями	нет	Белого цвета	не описано
IX (#259440)	АР (<i>PPIB</i>)	Летальный/тяжелый	Множественные	От средней до тяжелой степени выраженности	Очень низкий рост с короткими конечностями	+	Голубого цвета	нет

				ости	стями			
X (#613848)	АР (<i>SERPINH1</i>)	Летальный/ тяжелый	Множественные	Выраженные	Выраженное снижение роста	+	Голубого цвета	не описано
XI (#607063)	АР (<i>FKBP10</i>)	Тяжелая	Множественные	Выраженные	Выраженное снижение роста	нет	Нормального цвета	не описано
XII (#613849)	АР (<i>SP7</i>)	Тяжелая	Множественные	Выраженные	Низкий рост	нет	Нормального цвета	описано в некоторых случаях
XIII (#614856)	АР (<i>BMP1</i>)	От легкой до тяжелой	Множественные	От средней до тяжелой степени выраженности ости	Низкий рост	нет	Белого цвета	нет
XIV (#615066)	АР (<i>TMEM38B</i>)	Тяжелая	Множественные	Выраженные	Низкий рост	нет	От белого до голубого цвета	нет
XV (#615220)	АР (<i>WNT1</i>)	Тяжелая	Множественные	Выраженные	Низкий росте	нет	Белого цвета	нет

НД несовершенный дентиногенез; АД: аутосомно-доминантный; АР: аутосомно-рецессивный; *COL1A1*: коллаген, тип I, альфа-1; *COL1A2*: коллаген, тип I, альфа-2; *CRTAP*: хрящ-ассоциированный белок; *IFITM5*: интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5; *SERPINF1*: серпин, ингибитор сериновых протеаз, *LEPRE1*: протеогликан, обогащенный лейцином и пролином 1; *PP1B*: пептидил-пролил изомераза B; *SERPINH1*: ингибитор серпин-пептидазы H 1; *FKBP10*: FK506-связывающий белок 10; *SP7*: Sp7 транскрипционный фактор; *BMP1*: морфогенетический протеин кости 1; *TMEM38B*: трансмембранный белок 38B; *WNT1*: Wnt семейный белок 1; *CREB3L1*: цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок 3-подобный 1.

Таблица 3

Рентгенологические признаки НО по типам [9].

Ти п Н О	Тяжесть	Череп	Позвоноч ник	Конечности	Другое
I	легкое течение	вормиевы кости	отсутствие трабекулярных тел позвонков (взрослые)	истончение компактного вещества кости	остеопения
II	перинатальный летальный	недостаточная минерализация; очаги кальцификации	Платиспондия	выраженная деформация; широкие изогнутые бедренные кости	деформация ребер по типу «нити жемчуга» характерна для типа ПА; воронкообразная деформация грудной клетки (ПВ)
III	тяжелый	Вормиевы кости; увеличение лобных бугров; микрогнатия	отсутствие трабекулярных тел позвонков; кифосколиоз; платиспондия	модификация формы метафизов в виде попкорна (у детей); истончение компактного вещества кости	истончение ребер, тяжелый остеопороз по DXA
IV	легкой/средней тяжести	± вормиевы кости	отсутствие трабекулярных тел позвонков	истончение компактного вещества кости	протрузия вертлужной впадины
V	средней тяжести	относительная макроцефалия; вормиевы кости	сколиоз легкой/средней	гипертрофическая костная мозоль,	тяжелый остеопороз по DXA

			выраженность и	обычно в бедренных костях; оссификация межкостной мембраны предплечья; на рентгене матовость метафизарных полос рядом с зоной роста	
VI	средней тяжести	вормиевы кости	компрессионные переломы; сколиоз	похож на НО тип IV; бульбарные метафизы	тяжелый остеопороз по DXA; соха vara; протрузия вертлужной впадины
VII	средней тяжести/тяжелый/летальный	уменьшение окружности головы часто; вормиевы кости;	выраженный сколиоз	может напоминать НО тип IV; деформация длинных трубчатых костей	ризомелия; остеопения; соха vara
VIII I	тяжелый/летальный	Незаращение швов; нормальная/уменьшенная окружность головы	Выраженный сколиоз; похож на НО II/III типов	деформация длинных трубчатых костей, кальцификация по типу попкорна	Тяжелый остеопороз по DXA; истончение ребер; ббочкообразная грудная клетка; ризомелия
IX	средней тяжести/тяжелый/летальный	вормиевы кости	Кифосколиоз; может быть без компрессионн	искривленные конечности	килевидная грудная клетка; воронкообразная грудная

			ых переломов; скелетные особенности схожи с НО II/III типов		клетка; умеренный/тяжелый остеопороз по DXA
X	тяжелый	макроцефалия; вормиевы кости	сколиоз; компрессионные переломы	Множественные костные деформации; <i>coxa valga</i>	Остеопения; треугольная форма лица; платиспондилия
XI	тяжелый	вормиевы кости	кифосколиоз	врожденные контрактуры крупных суставов	треугольная форма лица; остеопения
XII	легкой/средней тяжести	выступающий лоб	сколиоз; платиспондилия	деформация длинных трубчатых костей с истончением компактного вещества; вальгусная деформация	генерализованная остеопения
XII I	средней тяжести/тяжелый	выступающий лоб; вормиевы кости	сколиоз; компрессионные переломы	множественные костные деформации	треугольная форма лица, несовершенная минерализация в некоторых случаях
XI V	средней тяжести/тяжелый	выдающиеся лобные бугры	компрессионные переломы	костные деформации	генерализованная остеопения
XV	средней тяжести/тяжелый	сниженная минерализация костей черепа	множественные компрессионные переломы позвоночника	тяжелые деформации длинных трубчатых костей;	Укорочение верхних и нижних конечностей; генерализованная

			; платиспондил ия	ангуляция	ая остеопения
XV I	легкой степени тяжести/тяжелый	снижение оссификации черепа; вормиевы кости	компрессионн ые деформации позвонков со сниженной плотностью костной ткани	переломы длинных трубчатых костей с деформациям и ангуляции	остеопения

DXA: двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия)
(Рентгеноденситометрия)

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Признаки и симптомы, характерные для НО:

- повышенная ломкость костей, вследствие чего наблюдаются переломы при незначительной травме или при ее отсутствии, в том числе сразу после рождения, возможны внутриутробные переломы,)
- характерно развитие деформации костей конечностей в результате переломов;
- низкий линейный рост костей;
- голубые склеры;
- треугольная форма лица;
- макроцефалия;
- гидроцефалия;
- базилярная инвагинация
- нарушение слуха в результате отосклероза;
- добавочные кости черепа;
- признаки деминерализации (гипоминаерализации) костей;
- гипермобильность суставов;
- гипоплазия, полупрозрачные, кариозные, обесцвеченные зубы;
- сколиоз и / или кифоз;
- легкая ранимость кожи;
- паховая и / или пупочная грыжа;
- поражение клапанного аппарата сердца и увеличение диаметра аорты;

- дыхательная недостаточность;
- астигматизм, кератоконус, глаукома.

Клиническая картина варьирует от легких форм с незначительным увеличением числа переломов по сравнению с общей популяцией и обычной продолжительностью жизни до тяжелых деформаций скелета, возникающих на фоне переломов после минимальных травм (в ряде случаев значительно выраженные деформации сами являются источником повышенной опасности) [10].

Важно отметить, что корреляция генотип-фенотип у пациентов с НО не является абсолютной: даже в семьях, где наблюдается один и тот же генетический вариант, болезнь может проявляться по-разному [11,12].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

В настоящее время нет единого метода - «золотого» стандарта диагностики несовершенного остеогенеза. Переломы костей, возникающие практически без каких-либо значимых травм, часто являются первым признаком НО. Врачи-педиатры/врачи-терапевты/врачи общей практики (семейные врачи) врачи-травматологи-ортопеды, врачи-детские хирурги, врачи-эндокринологи/врачи-детские эндокринологи и другие специалисты, к которым обращаются пациенты с переломами костей, должны рассматривать данный диагноз во всех случаях, связанных с множественными переломами или при наличии в семейном анамнезе переломов.

2.1. Жалобы и анамнез

см. раздел 1.6. Клиническая картина

При наличии перечисленных симптомов необходимо оценить состояние костной ткани, исключив другие возможные причины переломов. Следует учитывать семейный анамнез.

2.2 Физикальное обследование

При осмотре ребенка следует обратить внимание на:

- деформацию длинных трубчатых костей, разность их длины;
- нарушение осанки;
- нарушение походки, способность передвигаться самостоятельно или возможность передвижения только с помощью подручных средств, поддержки или инвалидного кресла;

- деформацию черепа;
- невысокий рост или ниже, чем предполагалось, в сравнении с ростом других членов семьи, не затронутых данной патологией;
- гипермобильность суставов;
- голубые склеры;
- наличие несовершенного дентиногенеза (прозрачных, опалесцирующих, «янтарных» зубов);
- наличие вставочных (Вормиевых) костей;
- прогрессирующую потерю слуха (чаще в постпубертатном периоде).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано пациентам с признаками НО исследование состояния минерального обмена: уровня общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, магния уровня 25-ОН витамина Д в крови, паратиреоидного гормона в крови активности щелочной фосфатазы; состояния органов, патологические изменения в которых могут привести к нарушению костного метаболизма: исследование уровня мочевины, креатинина в крови, определение уровня активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение уровня активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ), а также исследования уровня кальция и фосфора в моче всем пациентам с НО. Данные исследования выполняются при диагностике (для дифференциального диагноза) и далее в динамике в случае медикаментозной терапии для контроля костного метаболизма и оценки состояния почек и печени. [13, 14].

- (УДД 4; УУР С)

Комментарий: Обычные рутинные исследования крови и мочи не выявляют специфических для НО изменений. Однако при повышенном разрушении костной ткани могут отмечаться такие характерные изменения, как повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, в том числе костной; гиперкальциемия и гиперкальциурия. Уровень гиперкальциурии необходимо отслеживать, особенно когда назначаются дополнительно (в связи с выявленным их дефицитом) препараты кальция и витамина D, вследствие повышения риска гиперкальциурии и нефрокальциноза и/или нефролитиаза. Данные анализы необходимо проводить для исключения других возможных заболеваний и состояний.

- Рекомендовано рассмотреть (в случае возможности клиники) проведение анализа крови на определение уровня маркеров формирования костной ткани исследование уровня остеокальцина в крови, исследование уровня N- терминального пропептида проколлагена 1- типа (PINP в крови)) и ее резорбции (исследование уровня дезоксипиридинолина в моче,

исследование уровня бета - изомеризированного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (-cross laps) в крови) пациентам с НО для динамического наблюдения в случае проведения антирезорбтивного лечения [15,16,17,18].

(УДД 4; УУР С)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение Рентгенографии пораженной части костного скелета (длинные трубчатые кости, позвоночник, череп – область исследования определяется индивидуально на основании внешних изменений скелета или жалоб) пациентам с подозрением на НО и при динамическом наблюдении с целью диагностики переломов, деформаций костей [19,20,21].

(УДД 4; УУР С)

Комментарий: может выявить снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз), дифференцировать переломы (новые/в стадии консолидации), дугообразные деформации костей конечностей, компрессионные переломы позвоночника, вставочные кости черепа в области родничков и по ходу швов (примерно у 60% больных с НО выявляются вставочные кости). При III типе уже при рождении можно выявить генерализованную остеопению, множественные переломы, искривления и деформации костей. В течение нескольких недель или месяцев кости могут приобрести вид «плоских» костей. Ребра, как правило, тонкие, остеопенические и прогрессивно искривляются с развитием платиспондилии (рентгенодиагностический признак: увеличение поперечных размеров тел позвонков, обычно в сочетании с уменьшением их высоты (бревиспондилией). Также характерным признаком является наличие множественных шовных костей черепа (добавочные кости черепа), образующихся по ходу черепных швов, хотя они могут не визуализироваться при рождении.

При V типе рентгенологические изменения необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юкстакортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы. Окончательный диагноз позволит установить компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Практически всегда варианты базилярной импрессии и базилярной инвагинации сочетаются с платибазией - уплощением основания черепа [22,23,24].

Исследования продемонстрировали наличие аномалии основания черепа и кранио-verteбрального перехода при всех четырех типах НО (I, II, III, IV).

Клинические проявления вариантов аномалии кранио-verteбрального перехода связаны со сдавлением ствола мозга, верхней шейной части спинного мозга, черепных нервов и могут

проявляться спастическим тетрапарезом, проявлениями бульбарного синдрома, нистагмом при повороте взгляда вниз («бьющий вниз нистагм»), а также нарушениями ликвородинамики, проявляющиеся гидроцефалией.

В литературе также описаны единичные наблюдения переломов зубовидного отростка, атланта-аксиального блокировании и спондилолистезе аксиса при НО [25,26].

Учитывая трехплоскостной характер деформации с наличием выраженного торсионного компонента корректно обозначать **деформации позвоночника** термином «кифосколиоз», а тяжесть деформации указывать по величине ведущего фронтального компонента деформации в градусах по Cobb [консенсус авторов КР].

Формирование кифосколиозов типично для пациентов с I, III и IV типами НО по классификации Sillence [27]. При этом для I типа типично формирование легких деформаций (до 50° по Cobb), для III типа – умеренных деформаций (до 100° по Cobb), для IV типа – тяжелых (более 100° по Cobb) [27]. Деформации грудной клетки и перекосы таза типичны для сколиозов и кифосколиозов более 50° по Cobb. Эти же авторы сообщают, что встречаемость кифосколиоза при I, III и IV типах НО - соответственно 39%, 68% и 54%.

Деформации редко возникают в возрасте до 6 лет, но с ростом ребенка вероятность возникновения сколиоза повышается с 26% до 82% [28, 29]. После шести лет быстрое прогрессирование сколиоза наблюдается у пациентов, не получавших бисфосфонаты [30].

Деформация позвоночника может нарастать и после завершения пубертатного периода.

Изменения в позвонках не имеют корреляции с тяжестью общего поражения скелета.

Спондилолиз и спондилолистез позвонков при НО наиболее часто описаны для сегмента L5-S1. Их встречаемость можно отследить только по данным единичных наблюдений, которая составляет от 5.3% до 10.9% [31,32.].

- Рекомендовано проведение рентгеноденситометрии всем пациентам с подозрением на НО и при последующем наблюдении в динамике с целью оценки минеральной плотности кости в динамике в процессе естественного развития болезни или на фоне антирезорбтивной терапии [33 - **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

(УДД 4; УУР В)

Комментарий: исследование проводится по показаниям в зависимости от тяжести течения заболевания, проводимой терапии, в среднем, с частотой 1 раз в год (по показаниям – чаще, но не ранее чем через 6 месяцев после предыдущего исследования).

На фоне терапии бифосфонатами – 1 раз в год [33 35 36].

Рентгеноденситометрия также является рентгенологическим методом обследования, но характеризуется более низкой лучевой нагрузкой. В настоящее время – это стандартный метод измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Это неинвазивный метод, целью которого является:

- определение минеральной плотности костной ткани,
- контроль эффективности лечения. При проведении антирезорбтивной терапии исследование проводится до начала лечения, а затем 1 раз в год [35].

В то же время, проведение рентгеноденситометрии детям младше 5 лет ограничено вследствие возникновения в процессе исследования артефактов, обусловленных двигательной активностью ребенка и отсутствием должествующих норм для детей данной возрастной группы [38]

- Рекомендовано рассмотреть проведение компьютерной томографии кости с целью оценки строения костной ткани пациентам (взрослые и дети) с подозрением на НО и проведения дифференциальной диагностики, а также в дальнейшем для оценки состояния костей в динамике на фоне антирезорбтивной терапии или в процессе естественного течения болезни для контроля степени прогрессирования болезни и определения показаний к инициации терапии [37 - 40].

(УДД 4; УУР В)

Комментарий: Компьютерная томография кости является медицинским методом для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с использованием сканера компьютерной томографии (КТ) с заложенным в нем стандартом обработки изображений КТ и преобразованием их в показатели МПКТ. Использование компьютерной томографии костей (при возможности, количественной периферической КТ) дополнительно повышает клиническую ценность в определении достоверных значений МПКТ, а также эффективность с точки зрения затрат по сравнению с одномерными методами скрининга, в частности, рентгеноденситометрии [41].

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1 Молекулярно-генетическая диагностика

- Рекомендовано пациентам с признаками НО проведение ДНК анализа генов *COL1A1* и *COL1A2* (образец для исследования – кровь или слюна), так как у 90% пациентов выявляются мутации именно в этих генах (Комплекс исследований для диагностики несовершенного остеогенеза) [Ошибка! Источник ссылки не найден. - Ошибка! Источник ссылки не

найден.]. Однако в 10% случаев мутации, приводящие к развитию несовершенного остеогенеза, встречаются в неколлагеновых генах, поэтому в настоящее время также рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики с применением генетической панели, включающей в себя исследование основных таргетных областей коллагеновых и неколлагеновых генов, участвующих в развитии несовершенного остеогенеза - секвенирование нового поколения (next generation sequencing) [42- **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

(УДД 4; УУР С)

Комментарий: *Отрицательные результаты анализов молекулярно-генетического исследования при наличии симптомов НО не исключают наличие заболевания, ожидание результатов или поиск редких мутаций не является обязательной процедурой для постановки диагноза и назначения терапии*

2.5.2 Пренатальная диагностика.

• Рекомендовано проведение рутинного пренатального ультразвукового исследования плода (УЗИ) беременным женщинам, имеющим в семейном анамнезе случай НО с целью ранней диагностики изменений костной ткани у плода [5, 45 - 47].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Ультразвуковое исследование плода - неинвазивная процедура с минимальным риском для здоровья будущего ребенка и матери, во время которой проводится оценка длины, формы длинных трубчатых костей, рёбер, позвоночника, наличия деформаций, соответствия длины костей гестационному возрасту, выявляют наличие переломов и костные аномалии, чаще всего сопровождающие тяжелые формы НО. Как правило, ультразвуковое исследование способно выявить изменения костной ткани у плода на 18-24 неделе гестации. Однако, в некоторых случаях (НО, тип II) ультразвуковое исследование может определить признаки НО на 14 неделе беременности. Редко можно выявить менее тяжелые формы (I и IV тип НО).*

• При наличии риска рождения ребенка с НО (характерные УЗ-признаки или высокий риск наследования от одного из родителей) не рекомендовано рутинное проведение следующих исследований для подтверждения диагноза НО у плода [5, 48, 49]:

- Биопсия хориона, плаценты (биопсия ворсинок хориона) [49]

Комментарий: *Исследование плацентарных клеток, выполняется на 10-14 нед. гестации. Могут быть проведены как генетические исследования для выявления мутаций, характерных*

для НО, так и биохимические, с определением значительных количеств модифицированного коллагена. [48]

- Амниоцентез [49]

Комментарий: исследуются клетки плода в амниотической жидкости. Данное исследование применяется только для определения генетических мутаций. Проводится на 15-18 нед. гестации. [48]

Оба исследования являются инвазивными, имеется риск прерывания беременности (примерно 1 %).

Необходимость проведения данных исследований дискуссионна. Ультразвуковое исследование плода обычно бывает достаточным для ранней постановки диагноза. Также молекулярно-генетическое исследование может занять длительное время. Кроме того, его результат может быть отрицательным или сомнительным и не всегда позволяет точно установить диагноз, что не влияет на дальнейшую тактику ведения, основанную на результатах ультразвукового исследования.

(УДД 5; УУР С)

2.5.3. Исследование легочной функции

- Пациентам с подозрением на НО и пациентам с НО рекомендовано регулярное проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функции внешнего дыхания, спирометрия) для оценки легочной функции, начиная с детского возраста [49-Ошибка! Источник ссылки не найден.].

(УДД 2 УУР С)

Комментарий: У пациентов с НО изменения дыхательных объемов могут быть обусловлены как поражением непосредственно самой легочной ткани в результате имеющегося дефекта коллагена, так и в результате деформации позвоночника (в особенности грудного отдела).

Перед процедурой стандартно проводится измерение роста.

Показатели спирометрии у пациентов с деформациями грудной клетки или у пациентов, которые не могут стоять, должны быть скорректированы на рост и размах рук.

У пациентов с III и IV типами также следует контролировать искривление позвоночника и деформации грудной клетки [52, 54-Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Необходимо проведения исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функции внешнего дыхания) методом спирометрии и, при возможности, методом размывания гелия с одиночным вдохом, с частотой, в среднем, 1 раз в год у пациентов с качественными изменениями коллагена и не реже, чем 1 раз в 3 года у пациентов с количественными изменениями коллагена с целью выявления прогрессирования симптомов

легочной недостаточности (при ее наличии) и оптимизации терапии (при необходимости) [57].

- Рекомендовано рассмотреть проведение бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности легких пациентам с НО с целью контроля легочной функции и своевременной диагностики поражения легочной ткани [53, 54]

(УДД 2 УУР С)

Комментарий: *Исследования проводятся в процессе динамического наблюдения при необходимости.*

- Рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости пациентам с НО по показаниям с целью диагностики поражения легочной ткани [53, 54].

(УДД 2 УУР С)

Комментарий: *могут обнаруживаться: «матовое стекло», ателектазы, участки фиброобразования легочной ткани, эмфизематозные изменения (парасептальная эмфизема).*

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование кислотно-основного состояния и газов крови пациентам с НО при подозрении на наличие обструктивного апноэ сна с целью диагностики гипоксемии и/или снижения сатурации [51, 58].

(УДД 4 УУР С)

Комментарий: *проводится при наличии или при подозрении на поражение легких, в т.ч., в динамике*

2.5.4. Электрокардиография

- Рекомендовано проведение электрокардиографии с целью выявления нарушений со стороны сердца у пациентов с признаками НО [59, 61].

(УДД – 2 УУР – В)

Комментарий: *При проведении ЭКГ у пациентов с НО могут выявляться следующие изменения: признаки гипертрофии левого желудочка, подъем или депрессия зубца ST-T, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия, высокий правожелудочковый вольтаж, низкий вольтаж комплекса PR. В доступной литературе нет четких указаний на кратность проведения ЭКГ. Исследование должно выполняться согласно рекомендациям, принятым в кардиологии, при наличии соответствующих изменений. Экспертам видится целесообразным одновременное с эхокардиографией проведение данного исследования Франсузы взрослым реже пишут 5-10 лет*

2.5.5. Эхокардиография

- Рекомендовано проведение эхокардиографии (с доплеровским анализом) и дуплексное сканирование аорты (ультразвуковое исследование аорты с доплеровским анализом) пациентам с НО для оценки клапанного аппарата сердца, миокарда в целом, а также крупных сосудов [8, 45].

(УДД 5; УУР С)

Комментарий. у пациентов с НО встречаются дилатация корня аорты, дисфункции клапанов, реже аневризмы или расслоение аорты.

В настоящее время нет единого мнения по поводу сроков и кратности проведения эхокардиографии, частота определяется индивидуально - для отслеживания рисков возникновения вторичного поражения сердца при НО согласно соответствующим рекомендациям по кардиологии/детской кардиологии. В среднем, у взрослых, - 1 раз в 5-10 лет [61]

2.5.6. Аудиометрия

- Пациентам с НО рекомендовано проведение исследования слуха (тональной аудиометрии, тональной аудиометрии в свободном звуковом поле, речевой аудиометрии, игровой аудиометрии, регистрации вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR- тест)) - каждые 3 года даже при отсутствии снижения слуха с целью раннего выявления нарушений и проведения лечебных мероприятий. При снижении остроты слуха частота исследования определяется причиной и степенью тугоухости [62, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

(УДД 3; УУР В)

Комментарий: *Исследование слуха целесообразно проводить, начиная с раннего возраста, поскольку дебют слуховых нарушений у пациентов с НО может развиваться в первые десять лет жизни. Наиболее часто встречается кондуктивная тугоухость, реже – смешанного типа или сенсоневральная. При выявлении нарушений слуха тактика ведения должна определяться соответственно клиническим рекомендациям при данной патологии [63,64].*

2.5.7. Компьютерная томография и/или магнитно – резонансная томография костей черепа.

- Рекомендовано проведение КТ или МРТ костей черепа (Компьютерная томография головного мозга Магнитно-резонансная томография основания черепа, Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа, Магнитно-резонансная томография головного мозга) пациентам с НО с целью верификации признаков базилярной инвагинации [45].

(УДД 5; УУР С)

Комментарий: *Исследование показано при наличии соответствующей симптоматики. В настоящее время отсутствуют указания на сроки, когда должен быть выполнен скрининг на наличие базиллярной инвагинации.*

2.5.8 Консультации специалистов

- **Рекомендовано:** диагностика и ведение пациентов с НО мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной специализированной медицинской помощи [45, 53,8, 65]

(УДД – 5; УУР – С)

Комментарий: *в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-оториноларинголога/врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре и др.), а также врачей других специальностей пациентам, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.*

- Рекомендовано проведение консультации врача стоматолога/врача-детского стоматолога пациентам с клиническими признаками НО с целью диагностики или оценки риска развития нарушений дентиногенеза и проведения профилактических или лечебных мероприятий [45, 66, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

(УДД 5; УУР С)

Комментарий: *Консультация врача стоматолога/врача-детского стоматолога проводится пациенту с НО, начиная с первого года жизни. В дальнейшем, при выявлении признаков несовершенного дентиногенеза или рисков его развития, осмотр врачом – стоматологом/врачом-детским стоматологом проводится, в среднем, 2 раза в год [45].*

- Рекомендовано проведение интраоперационного мониторинга нервно-мышечной проводимости при проведении хирургических корригирующих вмешательств на позвоночнике [67].

2.5.9 Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика по возрасту

- **Дети раннего возраста:**

1. Жестокое обращение с детьми. Любой тип перелома может быть вызван жестоким обращением с ребенком, в таких случаях, чаще всего встречаются переломы в области метафизов костей и задней поверхности ребер. При подозрении на данную причину повреждения костей необходимо проведение тщательного анализа истории болезни и оценки состояния ребенка, определения наличия других признаков жестокого обращения.

2. Остеопения недоношенных.

Остеопения недоношенных развивается в результате дефицита кальция, фосфора, в меньшей степени витамина D, проявляется снижением минерализации костей. В период внутриутробного развития ребенка наибольшая скорость накопления кальция и фосфора происходит в III триместре беременности. Чем меньше срок гестации к моменту родов, тем выше риск и степень последующего развития дефицита кальция и фосфора. У недоношенных детей минерализация костей к постконцептуальному возрасту 38-40 нед остается сниженной. Как правило, отмечается гипофосфатемия в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы. Могут наблюдаться гиперкальциурия и гиперкальциемия, развивающиеся в результате дефицита поступления фосфора [69].

3. Рахит. В результате дефицита витамина D развиваются в первую очередь симптомы поражения нервной системы (нарушения сна - поверхностный или прерывистый; повышенная плаксивость и раздражительность; потливость и затылочное облысение). Позже - рахитические изменения скелета: «олимпийский лоб», рахитические «чётки», деформация грудины (например, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки), X- или O-образная деформация нижних конечностей. Могут также отмечаться частые срыгивания и рвота, боли в животе, поносы или запоры, увеличение размеров печени, бледность кожи вследствие анемии. Характерны повышение активности щелочной фосфатазы, могут отмечаться гипокальциемия и гипофосфатемия.

4. Другие редкие синдромы и болезни.

Гипофосфатазия - наследственная болезнь, характеризующаяся низкой активностью тканенеспецифической щелочной фосфатазы в сыворотке крови в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы.

Сопровождается гипоминерализацией костной ткани, с развитием переломов и последующих деформаций костей и полиорганными осложнениями. Ключевыми дифференцирующими признаками являются низкая активность щелочной фосфатазы и высокий уровень пиридоксальфосфата (активной формы витамина В₆) в крови на фоне рахитических изменений костей.

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек. Манифестация происходит чаще в возрасте 9-12 месяцев. Развиваются фосфатурия, гипофосфатемия. Уровень сывороточного кальция в большинстве случаев в норме (за исключением редкой формы с гипокальциемией), активность щелочной фосфатазы повышена, уровни витамина D и паратгормона, как правило, в норме. Характерны задержка роста, выраженные рахитические изменения костей, резистентными к обычным дозам витамина D. Прорезывание зубов происходит с опозданием, отмечаются дефекты эмали и множественный кариес. Лечение проводят препаратами фосфора, активными формами витамина D (см. клинические рекомендации «Тубулопатии у детей»)

Аутосомно-рецессивный остеопетроз («Мраморная болезнь костей») - редкое клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся чрезмерным увеличением плотности костей из-за нарушения процесса резорбции остеокластами, что приводит к повышенной ломкости костных структур. Классифицируется по наследованию: аутосомно-доминантный, X-сцепленный и наиболее тяжело протекающий аутосомно-рецессивный или инфантильный тип. Клиническими признаками инфантильного остеопетроза являются тяжелая анемия, прогрессирующие гепатоспленомегалия, гидроцефалия, тугоухость, слепота и др. При рентгенологическом исследовании определяется генерализованное увеличение плотности скелета с резким сокращением костномозгового пространства вплоть до полного его отсутствия в длинных трубчатых костях. Большинство случаев заболевания данной формы обусловлены мутациями в гене *TCIRG1* (ген Т-клеточного иммунного регулятора 1), кодирующего остеокластоспецифичную α3 изоформу одной из субъединиц трансмембранного вакуолярного АТФ – зависимого протонного насоса. Больные дети, как правило, умирают до трех-пятилетнего возраста.

- **Дети старшего возраста:**

1. Синдром Элерса-Данло является заболеванием соединительной ткани наследственного характера. Симптомы сильно варьируют в зависимости от типа болезни. Тем не менее, в каждом случае они вызваны нарушением структуры или недостатком коллагена III типа. Характерны гипермобильность суставов (в некоторых случаях степень

гипермобильности настолько высокая, что невозможно делать какие-либо движения); гиперэластичная кожа, склонная к повреждениям, плохое заживление ран и формирование рубцов; хрупкие кровеносные сосуды (вплоть до аневризм сосудов при IV типе). Типы VIIA и VIIБ, характеризуются нестабильными связками и гиперподвижностью суставов с предрасположенностью к переломам.

2. Костные опухоли. Опухоли, как доброкачественные, так и злокачественные, могут вызывать патологические переломы, вставая и заменяя нормальную костную ткань. У детей доброкачественные опухоли костей встречаются часто, как правило, бессимптомны и выявляются случайно после перелома или травмы. Иногда наблюдаются локализованные боли, отек, деформация костей или патологические переломы. К доброкачественным опухолям, при которых развиваются переломы, относятся неоссифицирующая фиброма и остеодная остеома. Злокачественные опухоли костей составляют 5% всех педиатрических злокачественных опухолей, с пиком возникновения в возрасте 10-24 лет. Из злокачественных опухолей костей у детей наиболее распространены саркома и остеосаркома Юинга, которые в совокупности составляют 90% педиатрических злокачественных опухолей костей. Саркома Юинга чаще встречается в течение первых 10 лет жизни, среди детей старшего возраста более распространена остеосаркома. Первичные очаги часто возникают в области костей таза, бедра, голени и плечевых костях. Могут отмечаться боль и отек, усиливающиеся при физической нагрузке или в ночное время, иногда первыми признаками могут быть переломы.

3. Идиопатический ювенильный остеопороз. Остеопороз у детей, выявленный без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, относят к идиопатическому ювенильному остеопорозу. Заболевание чаще выявляется в препубертатном периоде или пубертате. Первым проявлением идиопатической формы ювенильного остеопороза чаще всего является боль в спине, возникающая при физической нагрузке, длительном пребывании в одном положении. Нередки жалобы на боли в коленных суставах, возникающие при нагрузках, изредка и в покое. Чаще этот симптом наблюдается в период быстрого роста пациентов.

Синдромы с пре- и/или постнатальными фенотипическими симптомами, схожими с НО, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Синдромы с пре- и /или постнатальными фенотипическими симптомами, схожими с НО.

Патология	ОМIM	Ген	Локус	Протеин	Наследование
Гнатодиафизальная дисплазия (osteopenia with radiolucent lesions)	#166260	ANO5	11p14.3	Аноктамин -5	АД

of the mandible)					
Хажду-Чинья синдром	#102500	<i>NOTCH2</i>	1p12-p11	Нейрогенный локус трансмембранного рецепторного белка человека	АД
Идиопатический ювенильный остеопороз	259750	Неизвестен	Неизвестен	Неизвестен	Неизвестно
Гипофосфатазия	#241500	<i>ALPL</i>	1p36.12	Неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы	АР
НО с врожденными контрактурами 1 типа (Брук синдром I тип)	#259450	<i>FKBP10</i>	17q21.2	Ген ядерного фактора каппа β (FKBP10)	АР
НО с врожденными контрактурами 2 типа (Брук синдром II тип)	#609220	<i>PLOD2</i>	3q24	Проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназа	АР
НО с краниостенозом, окулярным проптозом, гидроцефалией, и характерными изменениями черт лица (синдром Коула-Карпентера)	112240	Неизвестен	Неизвестен	Неизвестен	АД
Остеопороз псевдоглиома	#259770	<i>LRP5</i>	11q13.4	белок рецептор-связанный липопротеин низкой плотности 5	АР
Первичный остеопороз	#259770	<i>LRP5</i>	11q13.4	белок рецептор-связанный липопротеин низкой плотности 5	АД
Спондилоокулярный синдром (остеопороз, катаракта и ретиальная дисплазия)	605822	Неизвестен	Неизвестен	Неизвестен	АР

- **Взрослые.**

Остеомалиция – характеризуется болями в костях, повторными переломами, повышением активности щелочной фосфатазы. Как правило, развивается в результате дефицита фосфора. При рентгенологическом исследовании определяются снижение МПК, псевдопереломы, отсутствие трабекулярности тел позвонков, линейные зоны «прозрачности» в кортикальной зоне трубчатых костей.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

• Большинству пациентов с несовершенным остеогенезом рекомендуется лечение бифосфонатами (БФ) («золотой стандарт» терапии НО) с целью повышения плотности костной ткани, снижения риска возникновения переломов, уменьшения выраженности хронического болевого синдрома. Показания к началу терапии определяются с учетом тяжести заболевания: частоты переломов, степени нарушения минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз), наличия деформаций скелета и задержки физического развития [70-72, 36, 73,61].

(УДД – 1; УУР – В)Комментарий: *Пациентам с I типом заболевания, характеризующимся легким течением (менее 3-х переломов за последний год, отсутствие выраженных деформаций длинных трубчатых костей, отсутствие задержки физического развития и т.д), терапия бифосфонатами не показана. [74].*

Бифосфонаты противопоказаны к применению:

- при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30-35 мл/мин);
- при аллергических реакциях и непереносимости любого из компонентов ЛС;
- при отсутствии эффекта от предшествующего лечения лекарственными средствами на основе БФ;
- при наступлении тяжёлых побочных эффектов от предшествующих курсов лечения БФ;
- при некорригированной гипокальциемии;
- при планировании/выявлении беременности, лактации;
- до и после травматолого-ортопедических хирургических вмешательств на костной ткани до момента полного заживления в зоне вмешательства (обычно – в течение 4-6 месяцев);
- после хирургических стоматологических вмешательств (до полного заживления в зоне вмешательства).

Терапия бифосфонатами пациента с НО проводится off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет.

Перед началом и в процессе лечения БФ у пациентов с НО следует провести следующие мероприятия:

- **Лабораторные методы диагностики перед началом лечения БФ (далее – перед каждым курсом терапии):**
 - Анализ крови биохимический общетерапевтический, включая исследование уровня общего белка в крови, уровня кальция ионизированного кальция (коррекция по альбумину – по показаниям), уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня мочевины, креатинина в крови, определение уровня активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение уровня активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ), исследование уровня связанного (конъюгированного) и свободного (неконъюгированного) билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови
 - биохимические маркеры костного метаболизма (определение активности щелочной фосфатазы в крови, при возможности определения: Исследование уровня остеокальцина в крови, исследования уровня бетта-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β -Cross laps) в крови. Исследование уровня дезоксиридинолина в моче. Необходимость и кратность определения устанавливается индивидуально, по показаниям;
 - оценка кальциурии Исследование уровня кальция в моче (количественное определение Са в суточной (2-й утренней порции) моче, кальций/креатининовый коэффициент утренней мочи),
 - оценка фосфатурии Исследование уровня фосфора в моче (количественное определение фосфора в суточной (2-й утренней порции) моче, фосфор/креатининовый коэффициент утренней мочи);
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый (включая Исследование уровня общего гемоглобина в крови, Оценка гематокрита, Исследование уровня тромбоцитов в крови);
 - Общий (клинический) анализ мочи;
 - иные гормоны – по показаниям

Комментарий: Исследование уровня 25-ОН витамина Д и общего и ионизированного кальция в крови, коррекция их дефицита обязательны у всех пациентов перед лечением БФ. Необходимо соблюдение обогащенной кальцием и витамином D диеты, назначение лекарственных средств, содержащих кальций, как в изолированном виде, так и в виде

комбинаций)(например, #препараты кальция в комбинации с витамином Д и/или другими препаратами: например #кальция карбонат + колекальциферол**) и витамина D (например, препараты #Колекальциферола**, #Альфакальцидол**, Эргокальциферол и др.) перед лечением и в процессе терапии БФ во избежание гипокальциемии.

Верифицированный дефицит витамина D требует назначения ЛС в дозах, превышающих рекомендованные в общей здоровой популяции. В соответствии с [75] при уровне 25-ОН витамин D суммарный менее 30 нг/мл рекомендованы следующие лечебные дозы витамина D (при избыточной массе/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- новорождённые (до 1 месяца) – 1000 МЕ/сут;
- дети 1-12 месяцев – 1000-3000 МЕ/сут;
- дети 1-18 лет – 3000-5000 МЕ/сут.

Длительность лечения составляет 1-3 месяца в зависимости от степени тяжести дефицита витамина D. После достижения лабораторно подтверждённых целевых концентраций обеспеченности витамином D (30-50 нг/мл) устанавливается поддерживающая доза. Применяют зарегистрированные в стране изолированные нативные формы витамина D.

Взрослым на фоне лечения БФ – диета, обогащенная кальцием 800-1200 мг/сут и 400 МЕ витамина D в день [36]

При гипокальциемии применяют изолированные лекарственные препараты на основе солей кальция с максимальным элементарным его содержанием (например, кальция глюконат**, а также комбинированные ЛС, содержащие кальций и витамин D (например, #кальция карбонат + колекальциферол**, Альфакальцидол+Кальция карбонат).

➤ **Проведение инструментальных обследований:**

- рентгенография кисти (недоминантной) с целью определения костного возраста
- рентгеноденситометрия (регионы интереса – поясничный (L1-L4) отдел позвоночника, программа «total body less head»)
- рентгенография других отделов скелета (топика и кратность – по показаниям);

➤ **Консультация врача-стоматолога/врача-детского стоматолога**

Комментарий: Проводится всем пациентам – 2 раза в год (вне лечения БФ), перед первой инфузией БФ, далее – регулярно (в процессе лечения БФ). Приблизительно в 50% случаев несовершенному остеогенезу, сопутствует несовершенный дентиногенез, сопровождающийся стоматологическими и ортодонтическими проблемами. В связи с

этим до начала лечения БФ пациентам с НО проводятся: санация активных очагов инфекции, устранение очагов высокого риска развития инфекционного процесса, необходимые общестоматологические и ортодонтические хирургические вмешательства в полости рта. Лечение БФ начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства. Проводится текущая и последующая профилактика патологических процессов в ротовой полости, которые могут потребовать хирургического или терапевтического лечения в период планируемого лечения БФ (обучение гигиене, технике чистки зубов, подбор зубной щётки и др.)

➤ **Планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения.**

Комментарий: Осуществляется анализ анамнестических данных, документации в отношении проведенного ранее оперативного ортопедического лечения (корректирующие остеотомии и др.). Применение БФ сопровождается замедлением заживления после хирургической коррекции костных деформаций (но не переломов), что требует воздержания от применения БФ на протяжении 4-6 месяцев до планируемого или после проведенного вмешательства (лечение БФ может быть возобновлено/начато и ранее – после рентгенологического подтверждения заживления).

➤ **Исключение беременности (у лиц женского пола фертильного возраста).**

Комментарий: НО не сопровождается нарушением фертильности. У лиц женского пола фертильного возраста, которым планируется назначение БФ, необходимо подтверждение/исключение беременности перед началом (и в процессе) лечения ввиду потенциального тератогенного влияния БФ. При подтверждении беременности лечение БФ не начинается (прекращается). На период лечения БФ пациентам следует рекомендовать меры предохранения от наступления беременности [20,21, 76, 35].

- Не рекомендуется пациентам с НО рутинное применение пероральных форм БФ в связи с наличием побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом [77-79]

Уровень достоверности рекомендаций В (уровень убедительности доказательств 2а).

Комментарий: лечение пероральными формы БФ требует исходного проведения эзофагогастродуоденоскопии с повторением исследования в процессе лечения. Эзофагогастродуоденоскопия, по показаниям (возникновение жалоб и др.), проводится перед началом или в ходе лечения парентеральными формами БФ

Наиболее распространенным и изученными препаратами из группы бифосфонатов у пациентов с НО являются #Памидроновая кислота (ПмК) и #Золедроновая кислота** (ЗлК)[35].

Также применяются аледроновая кислота и ризедроновая кислота [8].

- В лечении детей с НО в настоящее время рекомендуется из группы бифосфонатов преимущественно в качестве средства первой линии применять #золедроновую кислоту** как препарат с наиболее длительным опытом использования, который подтверждает их эффективность, безопасность и удобный режим введения [76, 80-85].

(УУР В УДД 2)

Комментарии: препараты #золедроновой кислоты требуют меньшей длительности инфузии и кратности введения. Наиболее широко у детей с НО применяется режим дозирования #ЗлК**, указанный в таблице 3.

Таблица 3.
Дозирование ЛС на основе #ЗлК** у детей с НО

[35]

Возраст	Дозировка	Частота введения
<2 лет, первое введение в/в #бифосфонатов	0.0125 мг/кг массы тела, однократное введение	
<2.0 лет, последующие введения в/в #бифосфонатов	0.025 мг/кг массы тела, однократное введение	3 месяца
>2лет, первое введение в/в #бифосфонатов	0.0125 мг/кг массы тела, однократное введение	
>2 лет, последующие введения в/в #бифосфонатов	0.05 мг/кг массы тела, однократное введение	6 месяцев
Если по данным рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника значения МПКТ z-score >-2:		
≥2 лет	0.025 мг/кг массы тела, однократное введение	6 месяцев
Если по данным рентгеноденситометрии поясничного отдел позвоночника значения МПКТ z-score >0:		
≥2 лет	0.025 мг/кг массы тела, однократное введение	12 месяцев

Внутривенные введения препарата проводятся капельно медленно, в течение 50-60 минут.

Таблица 4.
Разведение препарата для проведения внутривенной инфузии

Доза #золедроновой кислоты**, мг	Объем 0,9%-го раствора натрия хлорида**, мл	мл/час
----------------------------------	---	--------

0-0,05	10	12,5
0,051-0,125	10	15
0,126-0,25	15	25
0,251-0,375	20	30
0,376-0,5	30	40
Более 0,5	50	65
Более 1,0	100	130
Примечание: максимальная концентрация препарата на одно введение не должна превышать 0,022 мг/мл.		

- Рекомендовано в качестве альтернативного препарата в лечении пациентов с НО применять #памидроновую кислоту (#ПМК) [86, 87].

(УУР А; УДД 1)

Комментарии: #Памидроновая кислота также широко применяемое и наиболее изученное лекарственное средство, которое эффективно у детей и взрослых с НО. Рекомендованная суммарная годовая доза по #Памидроновой кислоте, согласно наиболее распространённому из протоколов, составляет 6,8+/-1,1 мг/кг/год (см. таб. 5). Различия в частоте введения в зависимости от возраста связаны с разной скоростью костного ремоделирования: у младших детей она выше, чем у старших (таблица 3). Необходимость половинного уменьшения дозы ЛС при первой инфузии обусловлена оценкой переносимости, максимальной вероятностью ряда побочных эффектов при первом введении, стремлением к минимизации риска побочных эффектов.

Таблица 5.

Дозирование и кратность введения препарата #ПМК у детей в зависимости от возраста [87,86.]

Возраст	Доза	Частота введения
До 2-х лет включительно	0,5 мг/кг/сут в течение 3-х дней	Каждые 2 месяца
Старше 2-х лет– до 3х лет	0,75 мг/кг/сут в течение 3-х дней	Каждые 3 месяца
Старше 3х лет	1,0 мг/кг/сут в течение 3-х дней	Каждые 4 месяца

Внутривенные инфузии препарата проводятся капельно медленно, в течение как минимум 4 часов.

Таблица 6.

Разведение препарата #ПМК для внутривенной инфузии

Доза кислоты, мг	#памидроновой	Объем 0,9%-го раствора натрия хлорида**, мл	Скорость в/в инфузии (мл/час)

0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

- Длительность назначения БФ у пациентов с НО рекомендовано определять согласно алгоритму с учетом роста ребенка, сохранения переломов, боли с целью достижения максимально возможного эффекта и предотвращения нежелательных явлений [50].

(УУР В; УДД 4)

Комментарий: *установлено, что максимальный терапевтический эффект на костную ткань при применении #БФ достигается в первые 2-4 года от начала лечения с последующим его ослаблением.*

- Взрослым пациентам с НО рекомендуется рассмотреть назначение препаратов группы бифосфонаты: памидроновая кислота - 1.5 мг/кг, максимум 60 мг за одну инфузию – введение в течение 4 часов на 0,9% растворе натрия хлорида** каждые 3-4 мес. в зависимости от приверженности пациента, аледроновая кислота и ризедроновая кислота – в дозе 70 и 35 мг соответственно. Diets were supplemented with 800–1,200 mg of calcium/day and with 400 IU of vitamin D/day [36]

Ризедроновая кислота 35 мг/нед [61]

Золедроновая кислота** при T-score <2 в/в 4 мг каждые 6 мес. – первые 3 года лечения, далее – ежегодно [98].

(УУР В; УДД 4)

- **Не рекомендуется** корсетирование (Наложение корсета при патологии шейного отдела позвоночника, Наложение корсета при патологии грудного отдела позвоночника, Наложение корсета при патологии поясничного отдела позвоночника) пациентам с НО в качестве основных методик лечения в связи с недоказанной неэффективностью.

(УУР С; УДД 4)

Комментарий: *Использование в качестве консервативного лечения различных корсетов в настоящий момент считает не эффективной технологией лечения деформаций позвоночника при НО, но могут использоваться как опция «выиграть время» [28, 88, 89, 90, 91], а также при сопутствующих заболеваниях, препятствующих возможности оперативного лечения.*

Описания консервативных подходов лечения патологии кранио-цервикального и пояснично-крестцового переходов в литературе не обнаружено.

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Ортопедическое и хирургическое лечение

Основными показаниями к хирургическому лечению пациентов с НО угловые деформации нижних конечностей более 20°, либо деформации, имеющие прогрессирующий характер, рецидивирующие переломы на уровне деформаций, торсионные деформации сегментов нижних конечностей, влекущие функциональные нарушения, ложные суставы длинных трубчатых костей, варусная деформация шейки бедренной кости (шеечно-диафизарный угол 95° и менее), отсутствие навыков самостоятельной или пассивной вертикализации и ходьбы ввиду частых переломов даже при отсутствии деформаций конечностей, когда ортопедическое лечение (ортезирование) оказывается неэффективным, а также переломы позвоночного столба, а также стенозы и нестабильность на уровне кранио-verteбрального перехода. [92,93,94,95].**Цель хирургического лечения переломов при несовершенном остеогенезе** – устранение и предотвращение смещения отломков, уменьшение болевого синдрома и сокращение сроков иммобилизации с возможностью ранней активизации после переломов.

Цель хирургического лечения врожденных и посттравматических деформаций - Глобальной задачей ортопедического хирургического лечения деформаций как части мультидисциплинарного подхода является поддержание двигательной активности, автономности, способности к приобретению и развитию моторики, облегчение ухода. Достигается это через увеличение механической прочности костей на всем протяжении хирургическим путем, предотвращением рецидивов деформаций и снижением частоты переломов [96,97]. Хирургическое лечение приводит в конечном итоге к увеличению двигательной активности, созданию условий для формирования или улучшения автономности и повышения качества жизни пациента. [99, 100, 101].

Оптимальным моментом для оперативной коррекции является возраст, когда ребенок физиологически готов к вертикализации и ходьбе [102,103,104].

- Принятие решения о необходимости проведения хирургического вмешательства пациентам с НО рекомендуется выполнять в индивидуальном порядке мультидисциплинарной группой специалистов, имеющих знания и опыт в лечении данной патологии с целью проведения оптимально качественного вмешательства. [101, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

Ошибка! Источник ссылки не найден.]

(УУР С; УДД 5)

- Хирургическую коррекцию деформаций нижних конечностей пациентам с НО в большинстве случаев рекомендуется проводить начиная с момента, когда ребенок начинает вставать и/или при достижении костного канала допустимых размеров с целью получения оптимальных результатов лечения [114, 115].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: *Следует отметить, что у пациентов с повторяющимися переломами и прогрессирующими деформациями, не поддающимися лечению консервативными методами (гипсование, ортезирование) решение об оперативном вмешательстве может приниматься без учета возраста и способности к самостоятельному передвижению.*

[116, 117]. Достоверных исследований значений углов деформации и числа переломов, определяющих показания к оперативному вмешательству, не описано в отечественной и зарубежной литературе.

3.2.2. Особенности проведения хирургических вмешательств на конечностях и выбор конструкций

- При несовершенном остеогенезе рекомендуется использование имплантов интрамедуллярных телескопических нестерильных (Стержень телескопический (титановый), набор для его установки (комплект для чрезкостного остеосинтеза) или Имплантат телескопический Fassier-Duval для интрамедуллярного остеосинтеза, набор инструментов для установки имплантатов телескопических Fassier-Duval для интрамедуллярного остеосинтеза), изменение длины которых происходит синхронно с ростом сегмента конечности за счет особого способа фиксации в эпифизах, что обеспечивает постоянное внутрикостное армирование на большом протяжении [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 118 119].

(УУР В; УДД 4)

Комментарий: *Импланты интрамедуллярный телескопический нестерильный (Имплантат телескопический Fassier-Duval для интрамедуллярного остеосинтеза, Набор инструментов для установки имплантатов телескопических Fassier-Duval для интрамедуллярного остеосинтеза (стержень Fassier-Duval)) и отечественный телескопический стержень (стержень телескопический, набор для установки стержня телескопического) являются в настоящее время наиболее часто используемыми телескопическими конструкциями. Преимуществами являются минимальная травматичность при установке - нет необходимости проведения дополнительной артротомии. По сравнению с нетелескопическими конструкциями сокращается количество повторных операций [120]. Так же имеется возможность проведения МРТ-исследований на томографах с напряженностью поля до 1,5Тл включительно при стальном стержне [121,122], при использовании отечественного титанового стержня - ограничений по техническим характеристикам выполнения МРТ нет.*

Комментарии: *Использование нетелескопических конструкций (гибкие эластичные стержни, интрамедуллярные гвозди, спицы и стержни) сопровождается значительным повышением числа повторных операций в долгосрочном периоде [Ошибка! Источник ссылки не найден.,127]и может быть рекомендовано только в случае технической невозможности установки телескопического стержня по причине узкого костномозгового канала, плохого состояния эпифизарных зон для фиксации металлоконструкции) или по окончании роста пациента.*

Трансфизарное армирование эластичными стержнями сохраняет показания при малых поперечных диаметрах костей (особенно в возрасте до 4-5 лет), при полной облитерации костно-мозговой полости и малых диаметрах, когда стержни проводятся поднадкостнично, а также при коррекции деформаций предплечья [123,124,125,126].

Остеотомии, выполняемые с использованием модифицированной операции Софилда-Миллара (чрескожная малоинвазивная) (реконструкция кости) в сочетании с интрамедуллярной фиксацией с помощью имплантов телескопических способны сохранить мембрану надкостницы, кровоснабжение кости, сократить время операции и минимизировать осложнения, свойственные для открытых хирургических вмешательств [113,127, 128,129], а также улучшить результаты и время восстановления моторной и функциональной автономии человека [109, 130, 131, 132].

Оперативные вмешательства необходимо всегда проводить с осторожностью в связи с высоким риском образованием гиперпластических мозолей и после остеотомии, однако необходимо учитывать и риск перелома на месте образования деформации конечности и замещения нормальной костной ткани гиперпластическими костными мозолями

Изолированное применение накостного остеосинтеза (пластины, винты), как способа коррекции деформаций или лечения переломов весьма ограничено и нежелательно у пациентов с несовершенным остеогенезом вследствие создания зоны высокого напряжения и повышению риска перелома на границе кость/имплантат[133, 118]. Однако, в качестве дополнительного средства фиксации к телескопическим конструкциям для коррекции ротационных смещений или при повышенной нестабильности в зоне остеотомии может быть применено использование пластин с угловой стабильностью и монокортикальной фиксацией. Однако такой подход требует дополнительной операции по удалению пластин после достижения стабильности остеотомии и не предполагает ранней нагрузки натоперированную конечность [134, 135, 136.]

Сочетание телескопического стержня и ограниченного по времени и объему внешнего остеосинтеза позволяет обеспечить осевую нагрузку на оперированную конечность в

течение первой недели после операции и полностью исключить вторичные торсионные и продольные смещения костных фрагментов и не требует инвазивной операции для снятия аппарата внешней фиксации, также исключая недостатки фиксации гипсовой повязкой [119,137].

3.2.3. Лечение переломов у пациентов с несовершенным остеогенезом

Несмотря на то, что у пациентов с несовершенным остеогенезом повышена хрупкость костей, сроки сращения переломов не отличаются от общей популяции. Однако вследствие плохой способности к ремоделированию костной ткани в зоне образования мозоли часто прослеживаются просветления на рентгенограммах, что воспринимается как несросшийся перелом. Следует помнить об этом и не превышать сроки иммобилизации, ориентируясь на возрастные нормы сращения переломов.

Для пациентов с НО крайне важным является ортопедическое сопровождение пациента, в связи с большим риском развития деформаций костей конечностей вследствие переломов и развития гиперпластических костных мозолей, потому что это приводит к нарушению оси конечности и нарушению механики работы конечности и тем самым снижает качество жизни [109, 130, 131, 138].

Выбор метода лечения зависит, в первую очередь, от типа и тяжести течения несовершенного остеогенеза.

При типе I НО костная консолидация происходит в обычные сроки. И если хирургическое лечение, предполагающее внутренний остеосинтез, не требуется, то длительность иммобилизации гипсовой повязкой не должна быть выше, чем у здоровых детей [102].

При тяжелых типах несовершенного остеогенеза (тип III, IV) повышенная частота переломов отмечается в дошкольном и школьном возрасте [139,140].

Принципиальным подходом в лечении остается минимизация времени иммобилизации и периода без функциональной нагрузки конечности с целью избежать вторичного остеопороза [141,142,143].

Практически полное устранение смещения отломков является обязательным, так как консолидация переломов с угловыми деформациями более 20° и более предрасполагает к повторным патологическим переломам [144,145,146].

При лечении переломов, произошедших на фоне уже существующих деформаций, рекомендуется у детей выполнять первичный телескопический интрамедуллярный остеосинтез в сочетании к хирургической коррекцией угловых и торсионных деформаций [123,137,147,148]. Первичное применение телескопического интрамедуллярного

остеосинтеза снижает частоту вмешательств в будущем по сравнению с остеосинтезом традиционными, нетелескопическими средствами [104].

Ортопедическая хирургия конечностей у взрослых с НО

2. Типичные ортопедические проблемы у взрослых с несовершенным остеогенезом: переломы, деформации, ранние дегенеративные изменения в суставах [149,150,151].

Консервативное лечение рекомендуется при закрытых переломах без смещения [149].

Остеосинтез не должен выполняться пластинами или ригидными стержнями [149].

3. При выполнении реконструктивной хирургии высок риск несращения или замедленной консолидации [149,150]. Применение комбинированных методик в сочетании с остеоиндуцирующими интрамедуллярными стержнями снижает риск несращения. Артропластика основана на применении кастомизированных эндопротезов суставов [102].

3.2.4. Цель хирургического лечения деформации позвоночника – предотвращение прогрессирования и коррекция деформации позвоночника для восстановления глобального фронтального и сагиттального баланса. Во многом это обусловлено плохим качеством костной ткани и ригидности деформации.

Хирургическая коррекция кифосколиоза рассматривается при:

- величине деформации более 45° по Cobb,
- прогрессирование более 4° в год;
- неэффективностью консервативной терапии [152].

(УУР В; УДД 3)

Рекомендовано использовать системы многоопорной фиксации с транспедикулярными опорными точками или их комбинацией с крюками (гибридные системы) [153]

(УУР С; УДД 4)

Комментарий: целесообразно использование максимального количества точек фиксации [26]. Тазовая фиксация показана при выраженных и ригидных перекосах таза [консенсус авторов КР]. Выбор доступа и технологии межтелового спондилодеза (PLIF, TLIF, ALIF), а также зоны инструментации определяются хирургом.

(УУР С; УДД 5)

Рекомендовано использование систем динамической фиксации с транспедикулярными опорными точками или их комбинацией с крюками (гибридные системы) (Growing Rods, Magnetically Controlled Growing Rods, VEPTR и их аналоги) [154,155,156].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: Этапные дистракции систем контроля роста по классификации Skaggs (2014) стоит выполнять в среднем раз в 6-12 месяцев в зависимости от возраста и степени

прогрессирования деформации [154]. Абсолютным показанием к применению реберно-позвоночного дистрактора (возможно в комбинации с реберно-реберным дистрактором) системы VERTR является синдром торакальной недостаточности [155].

(УУР С; УДД 4)

Комментарий: Несмотря на наличие показаний для оперативной коррекции кифосколиоза при величине деформации более 45° по Cobb, целесообразно избегать ранней инструментальной, в том числе динамической, фиксации у детей до 7 лет. Во многом это обусловлено большей результативностью современных методов коррекции кифосколиозов в одну сессию в более старшем возрасте, позволяющие избежать этапной коррекции динамическими системами у детей.

Также необходимо учитывать возраст пациента и рост туловища, чтобы избежать синдрома торакальной недостаточности. Результаты применения динамических систем фиксации не показали значимое улучшение объема легких. Но показано, что применение вариантов многоопорной фиксации позвоночника позволяет предотвратить прогрессирующее снижение ЖЕЛ в результате синдрома грудной недостаточности [157.].

В качестве опций может рассматриваться применение костного цемента высокой вязкости, а также использование вариантов многоуровневой остеотомии позвоночника типа Schwab 1-2 [153].

(УУР С; УДД 4)

3.2.5. Хирургическая коррекция спондилолистеза

Клиническая значимость и естественное течение спондилолиза и спондилолистеза у пациентов с ОИ не ясны в литературе, а информация о показаниях к хирургическому лечению и методах доступна только в единичных публикациях с описанием отдельных случаев. При этой нозологии применяются стандартные методы и опции лечения истмического спондилолистеза.

Рекомендовано проведение транспедикулярной фиксации и межтелового спондилодеза [27].

Комментарий: Выбор доступа и технологии межтелового спондилодеза (PLIF, TLIF, ALIF), а также зоны инструментации определяются хирургом.

3.2.6. Хирургическое лечение патологии кранио-цервикального перехода

Показанием к оперативному лечению являются симптоматические варианты **базилярной инвагинации**

Рекомендовано выполнение краниоцервикальной инструментальной фиксации с вариантами тракции или без [158, 27].

(УУР С; УДД 4)

Комментарий: Реже базиллярная импрессия при НО требует выполнения задней, реже передне-задней декомпрессии ствола и спинного мозга с окципитоспондилодезом. Применяются стандартные доступы, в том числе с трансназальной видеоассистенцией. В качестве фиксирующих конструкций используются стандартные полиаксиальные винты, а также крючки и проволока для субламинарной фиксации [27,158].

Имеется риск возникновения неврологических осложнений у пациентов с несовершенным остеогенезом на фоне патологии кранио-цервикального перехода при интубации. При планировании вмешательств под общей анестезией необходимо выполнить рентгенографию шейного отдела позвоночника в боковой проекции. В случае подозрений на патологию производится КТ и МРТ [консенсус авторов КР].

3.3 Иное лечение

- Пациентам с НО, у которых отмечается задержка роста, рекомендовано рассмотреть возможность лечения рекомбинантным гормоном роста (#соматропин**) с целью улучшения обмена в костной ткани, в том числе, метаболизма коллагена, увеличению МПК и скорости роста пациентов с НО [159,160,161].

(УУР А;УДД2)

Комментарий: Рекомендуемые дозы #соматропина** детям с НО 0,1 МЕ/кг/сут 6 дней в неделю – первые 6 мес. лечения с постепенным повышением дозы до достижения увеличения скорости роста на 50% от исходного. Дети, у которых не было достигнуто или не сохранялось повышение скорости через 6 месяцев, впоследствии лечились 0,2 МЕ/кг в сутки. [160]

Применение соматропина не снижает риски переломов костей у пациентов с НО. **[Ошибка!**

Источник ссылки не найден.]. Лечение #соматропином** возможно совмещать с применением препаратов из группы БФ с целью взаимодополняющего положительного воздействия на увеличение плотности костной ткани, стимуляцию роста пациента [161, **Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

- Проблемы с дыханием у пациентов с НО и респираторные инфекции рекомендуется лечить незамедлительно вследствие того, что данная патология является одной из важных для продолжительности жизни [53]

(УДД 5 УУР С)

- Рекомендовано пациентам с НО проведение терапии, направленной на уменьшение болевых ощущений, при необходимости [58, 162, 164, 164].

Комментарий: *уменьшение боли у пациентов с НО отмечается на фоне терапии бифосфонатами, в ряде случаев – после хирургической/ортопедической коррекции. Также применяются методы физиотерапевтического воздействия [58, 162, 164, 164]. При необходимости может быть рассмотрено назначение препаратов, обладающих обезболивающим действием по общим принципам терапии боли [8].*

- Не рекомендовано назначение #терипаратида большинству пациентов с НО в связи с неоднозначными данными по его эффективности [165].

(УДД 5 УУР С)

Комментарий: *#терипаратид повышает МПК при легких вариантах течения НО, и практически не влиял на тяжелые формы. Актуальность данной терапии при его дороговизне теряется, смысла рекомендовать в настоящее время ее нет.*

- Рекомендовано рассмотреть применение #деносумаба пациентам при тяжелой форме НО – VI типе, у взрослых при котором, НО развивается в результате мутации в гене SERPINF1 с целью уменьшения костной резорбции [166].

(УДД 5 УУР С)

Комментарий: *#Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), цитокину семейства фактора некроза опухоли. Это основной белок костной резорбции, который продуцируется остеобластами. В результате его связывания с RANK на остеокластах индуцируются их дифференцировка и активация, повышается выживаемость. Помимо RANKL остеобласты секретируют другой белок – остеопротегерин, который является естественным ингибитором RANKL. Благодаря остеопротегерину поддерживается баланс ремоделирования костной ткани. С 2012 г имеются публикации о применении деносумаба при тяжелой форме НО – VI типе, у взрослых при котором, как указывалось выше, развивается в результате мутации в гене SERPINF1, что ведет к активации остеокластов через RANK/RANKL пути. Применение деносумаба при данном типе является патогенетически обоснованным, ведет к уменьшению костной резорбции и улучшению МПК. Ведутся клинические исследования по применению деносумаба при других типах НО*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе, основанных на использовании природных лечебных факторов.

На современном этапе развития медицины, задачами терапии НО являются не только достижение медикаментозной ремиссии, но и максимальная физическая, психологическая и социальная реабилитация пациентов. При своевременном адекватном медикаментозном лечении и правильной реабилитационной программе полноценная социализация таких пациентов совершенно достижима. Учитывая, что эффективность лечения несовершенного остеогенеза зависит на 50% от применения медикаментозной терапии и 50% от реабилитационных мероприятий, крайне важным моментом является грамотный и индивидуальный подбор реабилитационной программы для каждого ребенка и взрослого с несовершенным остеогенезом.

Основной целью реабилитационных мероприятий при НО являются максимальное повышение мобильности (подвижности) пациентов и увеличение массы костной ткани, развитие мышечной силы.

- Рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий всем пациентам с НО с момента установления диагноза на протяжении всей жизни с целью вертикализации, укреплении мускулатуры, приобретения навыков самостоятельного передвижения, уменьшения боли [169, 170, 171 https://www.physio-pedia.com/Osteogenesis_Imperfecta, 172, 162, 61].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарий

Основными задачами реабилитации, к которой относится массаж, лечебная физкультура, обучение родителей навыкам обращения с новорожденными детьми с диагностированным НО, применение ортезов является: усиление микроциркуляции в мышцах и опосредованно в костях;

- *коррекция мышечного и связочного напряжения;*
- *уменьшение болевого синдрома;*
- *корректировка минеральной плотности костей, кровообращения в костной ткани и силовых напряжений построения кости*
- *улучшение работы сердечно-сосудистой системы за счет дозированных аэробных нагрузок;*
- *стимуляция деятельности остеобластов механической нагрузкой;*
- *создание «мышечного корсета»;*

- улучшение координации движения и повышение двигательной ловкости;
- проведение при возможности вертикализации;
- улучшение респираторных показателей и проведение профилактики застойных явлений в легких и пневмоний;
- профилактика остеопороза;
- психологическая работа с пациентом и его ближайшими родственниками.

Основными сложностями реабилитации является трудность дозирования нагрузки и сложно-комбинированные нарушения биомеханики движений.

Реабилитационные программы зависят от возраста пациента с НО, а так же степени тяжести заболевания.

Реабилитация начинается с раннего возраста. В случае, если диагноз установлен в периоде новорожденности (дети с тяжелыми формами НО) реабилитация направлена на обучение родителей безопасному обращению с ребенком: частая смена положения тела, выкладывание на живот и т.д. Занятия лечебной физической культурой начинают с контроля положения головы и шеи, балансирования сидя и вертикализации.

Реабилитация более старших детей направлена на увеличение мышечной силы, функциональное развитие и формирование самостоятельности.

У детей, уже подвергшихся корригирующим операциям, несмотря на опороспособность нижних конечностей формируется страх встать и опереться на них. Для выполнения этой сложной задачи в отделениях реабилитации используют специализированные вертикализаторы и индивидуальные ортезы, которые стабилизируют нижние конечности со слабыми мышцами и гиперэластичными суставами.

Для взрослых пациентов с НО реабилитация так же является неотъемлемой частью лечения. Однако, если для пациентов детского возраста возможно стандартизировать реабилитационные мероприятия, то специфических рекомендаций относительно лиц старшего возраста нет и реабилитационная программа должна быть адаптирована к функциональным нарушениям каждого отдельно взятого пациента.

[61; 170]

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с НО при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

(УДД- 5 УРР – С)

- Рекомендуется проведение ежегодной вакцинации против гриппа в связи с опасностью респираторных инфекций для пациентов с НО [53]

(УДД 5 УУР С)

Комментарий: *НО не является противопоказанием для вакцинации любыми вакцинами, в т.ч., включенных в Национальный календарем профилактических прививок*

5.2 Диспансерное наблюдение

Сопровождение пациентов с НО подразумевает мультидисциплинарный подход.

Проводятся исследования для контроля терапии, состояния костей, выявления переломов, оценки и своевременной терапии осложнений.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для проведения очередного курса медикаментозной терапии, ЛФК, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем.

5.2.1 Наблюдение беременных женщин в случае выявления у будущего младенца несовершенного остеогенеза

Все беременные женщины, в случае выявления у их будущих младенцев несовершенного остеогенеза, должны соблюдать соответствующий рацион питания и занимаются физическими упражнениями во время беременности, чтобы обеспечить оптимальное здоровье для себя и своего будущего ребенка. На сегодняшний день, исследования показывают, что необходимо принимать стандартное количество кальция и витамина D во время беременности с подозрением на несовершенный остеогенез, однако не существует лекарств и пищевых добавок, которые могли бы предотвратить развитие заболевания и/или сделать его проявления менее тяжелым.

В процессе наблюдения за беременной женщиной необходимо также решить вопрос о способе родоразрешения (естественным путем или путем кесарева сечения). Решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально. Считается, что кесарево сечение является менее травматичным, чем естественные роды (теоретически, существует повышенный риск поражения центральной нервной системы при прохождении через родовые

пути, вследствие недостаточной минерализации черепа и его травматизации, а также возникновения переломов интратардовых костей). Однако по данным недавнего исследования [174, 175], кесарево сечение не уменьшает риска переломов костей при рождении у новорожденных с нелетальными формами несовершенного остеогенеза, равно как и не продлевает выживание тех, которые родились с летальными формами несовершенного остеогенеза.

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с НО, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

После постановки диагноза пациент должен быть внесен в регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава России.

Пациентов с НО обычно ведут такие специалисты как врач-травматолог-ортопед, врач-эндокринолог/врач-детский эндокринолог, врач-нефролог, врач-генетик, врач-педиатр/врач-терапевт/врач общей практики (семейный врач). Другие специалисты привлекаются по необходимости (см. п.2.5.8).

После установления диагноза и проведения курса лечения в стационаре наблюдение за ребенком продолжается на амбулаторно-поликлиническом этапе.

6.1 Показания к плановой госпитализации

- Решение вопроса о необходимости начала антирезорбтивной терапии;
- Проведения курса планового введения препаратов из группы бифосфонатов
 - Планируемая хирургическое лечение патологии длинных костей и(или) позвоночника.
-

6.2 Показания к экстренной госпитализации

- Перелом костей открытый;
- Манифестация или прогрессирование дыхательной недостаточности.
 - Появление или прогрессирование неврологического дефицита.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

-
- Окончание проведения очередного курса терапии БФ;
- Купирование побочных эффектов, развившихся на фоне введения препарата из группы #БФ;
- Стойкая стабилизация состояния пациента (подбор базисной терапии дыхательной недостаточности);
- Успешная репозиция отломков с наложением гипсовой иммобилизации.
 - Завершение этапа хирургического лечения патологии длинных костей и(или) позвоночника со статусом «улучшение».
-

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

Прогноз для пациента с несовершенным остеогенезом в значительной степени зависит от типа болезни, количества переломов костей и степени выраженности (тяжести) симптомов. Дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной смерти пациентов с несовершенным остеогенезом в результате деформаций грудной клетки.

Самым неблагоприятным является прогноз при II типе НО– продолжительность жизни составляет несколько недель, обычно смерть наступает вследствие сердечно-дыхательной недостаточности

Постановка диагноза НО ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, для решения которых требуется грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.

Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи, как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.

- 1) Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
- 2) Диагноз НО подразумевает возможность оказания скорой, первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.

- 3) При постановке диагноза НО, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с НО, обладающего современной информацией о течении заболевания. Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 4) К наблюдению за пациентом с НО должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача-оториноларинголога/врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре и др.), а также врачей других специальностей по мере возникновения специфических проблем, например, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога,

7.2 Беременность и роды у пациентов с НО

- Во время беременности рекомендовано проводить контроль биохимического анализа крови каждые 3 месяца (кальций, фосфор, витамин D, мочеви́на, креатинин, паратгормон, ЛДГ, СРБ, АЛТ, АСТ, ЩФ) [48, 176].

(УУР С; УДД 5)

- Рекомендовано рутинное проведение в декретированные сроки скринингового ультразвукового исследования плода у всех беременных пациенток с НО с целью диагностики заболевания у плода.

Комментарий: УЗИ-контроль за развитием плода рекомендован в каждом случае выявления беременности у пациенток. Несовершенный остеогенез II и III типов может быть диагностирован пренатально, поскольку дети с этой патологией обычно уже имеют внутриутробные переломы, которые можно визуализировать ультразвуковым методом [46], Увеличение прозрачности шейного пространства и толщины воротниковой складки может быть первым (неспецифическим) эхографическим признаком несовершенного остеогенеза II типа [46]; сонографические признаки обнаруживаются уже на 14-й нед. гестации [5] в виде пониженной эхогенности костей плода с последующим выявлением множественных переломов на различных стадиях заживления и деформаций длинных трубчатых костей, ребер и черепа [47]. Эхографические признаки, такие, как деформации длинных трубчатых

костей с/без их укорочения, признаков переломов, остеопении, обычно определяются с 18-й нед гестации при III типе и изредка после 20-й нед при IV типе несовершенного остеогенеза [5].

- При наличии данных о генетической мутации в генах у ближайших родственников пробанда и/или самого пробанда, свойственных для развития НО рекомендовано проведение поиска того же варианта мутации в ДНК плода с помощью инвазивной пренатальной диагностики. [48].

(УУР С.;УДД 5)

Комментарий: В данном случае используются методы отбора генетического материала при помощи биопсии хориона, плаценты (забора ворсин хориона (возможно с 11-й недели гестации)) или амниоцентез (возможно с 16-й недели гестации)

- Пациентке при планировании беременности рекомендуется прекращение терапии #бифосфонатами по крайней мере за 6-12 месяцев до наступления беременности. Если же беременность наступила на фоне проведения терапии #бифосфонатами, то на все время беременности терапию рекомендовано прекратить [177 - 180].

(УУР С.;УДД 5.)

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 6.

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети, взрослые
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая

Таблица 7.

Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендации (УУР)
1.	Выполнено определение уровней: кальция, фосфора, витамина D, паратгормона, щелочной фосфатазы в крови	Да/Нет

2.	Выполнено молекулярно-генетическое обследование включающее исследование таргетных областей генов COL1A1/COL1A2 при наличии клинически верифицированного диагноза НО	Да/Нет
3.	Выполнено проведение рентгенографии кистей и рентгеноденситометрии, рентгенографии верхней и нижней конечностей (обзорная рентгенография длинных трубчатых костей) и/или позвоночника при постановке диагноза	Да/Нет
4.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функция внешнего дыхания) (при отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
5.	Выполнена консультация врача травматолога-ортопеда-, врача -оториноларинголога, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача эндокринолога/ врача-детского эндокринолога, врача – генетика при диагностике	Да/Нет
6.	Выполнено неврологическое обследования и оценки костей черепа (при наличии симптомов или изменений в поведении).	Да/Нет
7.	Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы бифосфонаты в при наличии частых переломов костей (более 3-х раз в год), выраженных деформаций длинных трубчатых костей, остеопорозе, отставании физического развития (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Pyott S.M., Schwarze U., Christiansen H.E., Pepin M.G. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. Hum Mol Genet. 2011;20(8):1595–1609. doi: 10.1093/hmg/ddr037.

2. Rauch F., Moffatt P., Cheung M., Roughley P., Lalic L., Lund A.M., Ramirez N., Fahiminiya S., Majewski J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet.* 2012;50(1):21–24. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307.
3. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
4. Marini J.C., Reich A., Smith S.M. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(4):500–507. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.
5. Marini J.C., Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., San Antonio J.D., Milgrom S., Hyland J.C., Körkkö J., Prockop D.J., De Paepe A., Coucke P., Symoens S., Glorieux F.H., Roughley P.J., Lund A.M., Kuurila-Svahn K., Hartikka H., Cohn D.H., Krakow D., Mottes M., Schwarze U., Chen D., Yang K., Kuslich C., Troendle J., Dalglish R., Byers P.H. 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 Mar;28(3):209-21.
6. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug;23(8):1042-50. doi: 10.1038/ejhg.2015.81. Epub 2015 May 6.
7. Hackley, L., & Merritt, L. (2008). Osteogenesis Imperfecta in the Neonate. *Advances in Neonatal Care*, 8(1), 21–30. doi:10.1097/01.anc.0000311013.71510.41.
8. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Dec;31(6):708-715. doi: 10.1097/MOP.0000000000000813
9. Osteogenesis imperfecta: An overview https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-an-overview?search=Osteogenesis%20imperf&source=search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=default&display_rank=1 (last updated: May 04, 2021)
10. Kruse, Richard W. Osteogenesis Imperfecta [electronic Resource] : A Case-Based Guide to Surgical Decision-Making and Care / Edited by Richard W. Kruse. 1st ed. 2020. Cham: Springer International Publishing, 2020
11. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17052,

12. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos*. 2011;2011:540178, Maioli M, Gnoli M, Boarini M, et al. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1090–100
13. Delmas, P. D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M. J., & Stepan, J. (2000). The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 11(0), S2–S17. doi:10.1007/s001980070002.
14. Ipach I., Kluba T., Wolf P., Pontz B., Mittag F. (2012). The influence of ibandronate treatment on bone density and biochemical bone markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthopedic Reviews*, 4(3), 29. doi:10.4081/or.2012.e29.
15. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97–122.
16. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations *Pediatrics* 2008; 122:398-417.
17. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int*. 2011;22:391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
18. Eastell R, Walsh JS. Bone: microarchitecture of bone predicts fractures in older women. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):255–256. doi: 10.1038/nrendo.2018.27.
19. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C (2009) Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 20:1547–1552.
20. Sanf elix-Genov es, J., Arana, E., Sanf elix-Gimeno, G., Peir o, S., Graells-Ferrer, M., & Vega-Mart inez, M. (2011). Agreement between semi-automatic radiographic morphometry and Genant semi-quantitative method in the assessment of vertebral fractures. *Osteoporosis International*, 23(8), 2129–2134. doi:10.1007/s00198-011-1819-3.
21. Sam J.E., Dharmalingam M. Osteogenesis imperfecta. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Nov-Dec;21(6):903-908. doi: 10.4103/ijem.IJEM_220_17.
22. Sillence D, Senn A, Danks D: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116;
23. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol*. 1994;24(6):427-30. doi: 10.1007/BF02011910;

24. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, et al: Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2012;27(5): 1142-1149
25. Meyer S, Villarreal M, Ziv I: A three-level fracture of the axis in a patient with osteogenesis imperfecta. A case report. *Spine* 11:505–506, 1986;
26. Rao S, Patel A, Schildhauer T: Osteogenesis imperfecta as a differential diagnosis of pathologic burst fractures of the spine. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 289:113–117, 1993
27. Maegen J Wallace, Richard W Kruse, Suken A Shah The Spine in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 2017 Feb;25(2):100-109. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00169
28. Benson DR, Donaldson DH, Millar EA. The spine in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg [Am]* 1978;60:925–9
29. Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981;159:147–5
30. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, et al: Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(3): 237-243
31. Verra WC, Pruijs HJ, Beek EJ, Castelein RM: Prevalence of vertebral pars defects (spondylolysis) in a population with osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(13):1399-1401
32. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP: The incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2011;31(6):655-660.
33. Adami, S., Gatti, D., Colapietro, F., Fracassi, E., Braga, V., Rossini, M., & Tatò, L. (2003). Intravenous Neridronate in Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(1), 126–130. doi:10.1359/jbmr.2003.18.1.126.
34. Chougui K, Addab S, Palomo T, Morin SN, Veilleux LN, Bernstein M, Thorstad K, Hamdy R, Tsimicalis A. Clinical manifestations of osteogenesis imperfecta in adulthood: An integrative review of quantitative studies and case reports. *Am J Med Genet A*. 2020 Apr;182(4):842-865. doi: 10.1002/ajmg.a.61497,
35. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone

Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018 Mar;54(3):223-233,

36. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2010 Aug;87(2):120-9. doi: 10.1007/s00223-010-9383-y. Epub 2010 Jun 11

37. Rolvien T., Stürznickel J., Schmidt F.N., Butscheidt S., Schmidt T., Busse B., Mundlos S., Schinke T., Kornak U., Amling M., Oheim R. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018 Nov;103(5):512-521. doi: 10.1007/s00223-018-0447-8.

38. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Nov 2;12:1759720X20969262

39. Kocijan R., Muschitz C., Haschka J., Hans D., Nia A., Geroldinger A., Ardelt M., Wakolbinger R., Resch H. (2015). Bone structure assessed by HR-pQCT, TBS and DXL in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *Osteoporosis International*, 26(10), 2431–2440. doi:10.1007/s00198-015-3156-4.

40. Hald J. D., Hansen S., Gram J., Langdahl B., Abrahamsen B., Brixen K. (2012). Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(6), 1405–1412. doi:10.1002/jbmr.1592.

41. Pickhardt P.J., Lee L.J., Muñoz del Rio A., Lauder T., Bruce R.J., Summers R.M., Pooler B.D., Binkley N. (2011). Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: Bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(9), 2194–2203. doi:10.1002/jbmr.428.

42. Sule G., Campeau P.M., Zhang V.W., Nagamani S.C., Dawson B.C., Grover M., Bacino C.A., Sutton V.R., Brunetti-Pierri N., Lu J.T., Lemire E., Gibbs R.A., Cohn D.H., Cui H., Wong L.J., Lee B.H. Next-generation sequencing for disorders of low and high bone mineral density. *Osteoporos Int* 2013; 24:2253–2259.

43. Rauch F., Lalic L., Glorieux F.H., Moffatt P., Roughley P. Targeted sequencing of a pediatric metabolic bone gene panel using a desktop semiconductor next-generation sequencer. *Calcif Tissue Int* 2014; 95:323–331.

44. Palomo T., Vilaça T., & Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 2017, 24(6), 381–388. doi:10.1097/med.0000000000000367.

45. Steiner R, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. Last Revision: May 6, 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295>

46. Viora E., Sciarrone A., Bastonero S., Errante G., Campogrande M., Botta G., Franceschini P. Increased nuchal translucency in the first trimester as a sign of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 2002 May 15;109(4):336-7. doi: 10.1002/ajmg.
47. Marini J.C., Cabral W.A., Barnes A.M. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):59–70. doi: 10.1007/s00441-009-0872-0.
48. Cozzolino, M., Perelli, F., Maggio, L., Coccia, M. E., Quaranta, M., Gizzo, S., & Mecacci, F. (2016). Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(6), 1153–1159. doi:10.1007/s00404-016-4012-2.
49. Approach to prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias Phyllis Glanc, MD, FRCPC, FACR, David Chitayat, MD, FACMG, FCCMG, FRCPC last updated: May 11, 2020 https://www.uptodate.com/contents/approach-to-prenatal-diagnosis-of-the-lethal-skeletal-dysplasias?search=Approach%20to%20prenatal%20diagnosis%20of%20the%20lethal%20skeletal%20dysplasias&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
50. Lena L, Wekre LL, Kjensli A, Aasand K, Falch JA, Eriksen EF. Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. *Clin Respir J.* 2014 Oct;8(4):437
51. LoMauro A, Fraschini P, Pochintesta S, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Ribcage deformity and the altered breathing pattern in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Jul;53(7):964-972;
52. Osteogenesis Imperfecta Joan C. Marini, MD, PhD and An N. Dang Do, MD, PhD. Last Update: July 26, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
53. Storoni S, Treurniet S, Micha D, Celli M, Bugiani M, van den Aardweg JG, Eekhoff EMW. Pathophysiology of respiratory failure in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1676-1687. doi: 10.1080/07853890.2021.1980819
54. Tam A, Chen S, Schauer E, Grafe I, Bandi V, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB, Hart T, Cuthbertson D, Krischer J, Mullins M, Byers PH, Sandhaus RA, Durigova M, Glorieux FH, Rauch F, Reid Sutton V, Lee B; Members of the Brittle Bone Disorders Consortium, Rush ET, Nagamani SCS. A multicenter study to evaluate pulmonary function in osteogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2018 Dec;94(6):502-511. doi: 10.1111/cge.13440,

55. Folkestad L, Hald JD, Gram J, Langdahl BL, Hermann AP, Diederichsen AC, Abrahamsen B, Brixen K. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta - a nationwide, register-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2016 Dec 15;225:250-257,
56. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, Lisse TS, Przemek GK, Horsch M, Schrewe A, Gailus-Durner V, Ivandic B, Katus HA, Wurst W, Reisenberg C, Chaney H, Fuchs H, Hans W, Beckers J, Marini JC, Hrabé de Angelis M. Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and human patients are caused by bone-independent mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2012 Aug 15;21(16):3535-45].
57. Bronheim R, Khan S, Carter E, Sandhaus RA, Raggio C. *Scoliosis and Cardiopulmonary Outcomes in Osteogenesis Imperfecta Patients. Spine (Phila Pa 1976).* 2019 Aug 1;44(15):1057-1063
58. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. *Dan Med J.* 2018 Apr;65(4):B5454. PMID: 29619932
59. Radunovic Z, Steine K. Prevalence of Cardiovascular Disease and Cardiac Symptoms: Left and Right Ventricular Function in Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Can J Cardiol.* 2015 Nov;31(11):1386-92
60. Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen AC, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta - A systematic review. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 1;196:149-57
61. Lafage-Proust MH, Courtois I. *The management of osteogenesis imperfecta in adults: state of the art. Joint Bone Spine.* 2019 Oct;86(5):589-593. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.02.001. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30742929
62. Steiner R, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. *Ncbinlmnihgov.* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295>. Accessed June 22, 2018;
63. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr.* 2000 Jul;159(7):515-9
64. Swinnen FK, Dhooge IJ, Coucke PJ, D'Eufemia P, Zardo F, Garretsen TJ, Cremers CW, De Leenheer EM. *Audiologic phenotype of osteogenesis imperfecta: use in clinical differentiation. Otol Neurotol.* 2012 Feb;33(2):115-22
65. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., & Кротов И.А. (2018). Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*, 15 (3), 224-232
66. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus.* 2019 Feb 20;3(8):e10174

67. Eichhorn J.H., Cooper J.B., Cullen D.J. et al. Standards of patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School // *J Am Med Ass.* - 1986. - Vol. 256. - PP. 1017-1020.
68. Osteogenesis imperfecta: An overview John F Beary, III, MD last updated: May 04, 2021 https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-an-overview?search=Approach%20to%20prenatal%20diagnosis%20of%20the%20lethal%20skeletal%20Odysplasias&topicRef=14209&source=related_link
69. Salvatori, G., Foligno, S. Minerals and extremely low birth weight infants. *Ital J Pediatr* **41**, A37 (2015). <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-S1-A37>
70. Garganta M.D., Jaser S.S., Lazow M.A., Schoenecker J.G., Cobry E., Hays S.R., Simmons J.H. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Sep 24;19(1):344. doi: 10.1186/s12891-018-2252-y.
71. Bains J.S., Carter E.M., Citron K.P., Boskey A.L., Shapiro J.R., Steiner R.D., Smith P.A., Bober M.B., Hart T., Cuthbertson D., Krischer J., Byers P.H., Pepin M., Durigova M., Glorieux F.H., Rauch F., Sliepka J.M., Sutton V.R., Lee B., Members of the BBD Consortium, Nagamani S.C., Raggio C.L. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. *JBM Plus.* 2019 Jan 7;3(5):e10118. doi: 10.1002/jbm4.10118.
72. Cuevas-Olivo R., Alejo-Fuentes L.J., Alejo-Fuentes L.F., Campos-Angulo G. Treatment with bisphosphonates improves the quality of life in patients with diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Acta Ortop Mex.* 2019 Mar-Apr;33(2):63-66.
73. Dwan K, Phillipi 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
74. Яхяева Г.Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей дисс. канд. мед. наук Москва 2016: 127с.
75. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Łukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałalaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the

treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol Pol. 2013;64(4):319-27

76. Barros E. R., Saraiva G. L., de Oliveira T. P., Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25 (5–6): 485–91.
77. Cadarette S.M., Katz J.N., Brookhart M.A., Stürmer T., Stedman M.R., Levin R., Solomon D.H. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1735-47. doi: 10.1007/s00198-009-0871-8.
78. Tadrous M., Wong L., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Krahn M.D., Lévesque L.E., Cadarette S.M. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014 Apr;25(4):1225-35. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2.
79. Modi A., Siris E.S., Steve Fan C.P., Sajjan S. Gastrointestinal Events Among Patients Initiating Osteoporosis Therapy: A Retrospective Administrative Claims Database Analysis. *Clin Ther.* 2015 Jun 1;37(6):1228-34. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.018.
80. Panigrahi I., Das R.R., Sharda S., Marwaha R.K., Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2010 Jul;28(4):451-5.
81. Vuorimies I., Toiviainen-Salo S., Hero M., Mäkitie O. Zoledronic Acid Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Hormone Research in Paediatrics.* 2011;75:346–353.
- 82.** Sánchez-Sánchez L.M., Cabrera-Pedroza A.U., Palacios-Saucedo G.C., Fuente-de la Cortez B. Zoledronic acid (zoledronate) in children with osteogenesis imperfecta. *Gaceta medica de Mexico* 2015; 151: 152-6.
83. Otaify G.A., Aglan M.S., Ibrahim M.M., Elnashar M., El Banna R.A., Temtamy S.A. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):81-92.
84. Kumar C., Panigrahi I., Aradhya S., A., Meena B. L., Khandelwal N. Zoledronate for Osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Aug 1;29(8):947-52.
85. Lv F, Liu Y, Xu X, Song Y, Li L, Jiang Y, Wang O, Xia W, Xing X. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. *Endocr Pract.* 2018 Feb;24(2):179-188.

86. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):947-52.
87. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Опыт применения памидроновой кислоты в терапии у детей с несовершенным остеогенезом. *Российский педиатрический журнал.* 2016; 19 (5): 282-287. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19 (5)-282-287.
88. D'Astous J. L., Sanders J. O. Casting and traction treatment methods for scoliosis // *Orthopedic Clinics of North America.* – 2007. – Т. 38. – №. 4. – С. 477-484.;
89. Sanders J. O. et al. Derotational casting for progressive infantile scoliosis // *Journal of Pediatric Orthopaedics.* – 2009. – Т. 29. – №. 6. – С. 581-587.; Yang S. et al. Early-onset scoliosis: a review of history, current treatment, and future directions // *Pediatrics.* – 2016. – Т. 137. – №. 1. – С. e20150709.;
90. Thorsness R. J. et al. Nonsurgical management of early-onset scoliosis // *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* – 2015. – Т. 23. – №. 9. – С. 519-528;
91. Baulesh DM, Huh J, Judkins T, Garg S, Miller NH, Erickson MA. The role of serial casting in early-onset scoliosis (EOS). *J Pediatr Orthop.* 2012 Oct-Nov;32(7):658-63. doi: 10.1097/BPO.0b013e318269c438. PMID: 22955527
92. Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheum* 2008; 22: 85–100
93. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. 2004, *Lancet*, 363:1377–1385
94. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2003. 12B:77–87
95. Fassier F, Sardar Z, Aarabi M, Odent T, Haque T, Hamdy R. Results and complications of a surgical technique for correction of coxa vara in children with osteopenic bones. *J Pediatr Orthop.* 2008 Dec; 28(8):799-805
96. Rodriguez Celin M, Kruger KM, Caudill A, Nagamani SCS; Brittle Bone Disorders Consortium (BBDC); Linked Clinical Research Centers (LCRC), Harris GF, Smith PA. A Multicenter Study of Intramedullary Rodding in Osteogenesis Imperfecta. *JBJS Open Access.* 2020 Sep 11;5(3):e20.00031
97. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2016 ; 146 : w14322
98. Pavón de Paz I, Rosado Sierra JA, Pérez Blanco C, Modroño Móstoles N, Guijarro de Armas G, Navea Aguilera C. Acute and long-term effects of zoledronate in adult patients with osteogenesis

imperfecta. An observational Spanish study with five years of follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Feb;66(2):108-116. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.015

99. *Activities and participation in young adults with osteogenesis imperfecta / K. Montpetit, N. Dahan-Oliel, J. Ruck-Gibis, F. Fassier, F. Rauch, F. Glorieux // J. Pediatr. Rehabil. Med. 2011. Vol. 4, N 1. P. 13-22,*

100. *From pediatric to adult care: strategic evaluation of a transition program for patients with osteogenesis imperfect / M.J. Dogba, F. Rauch, T. Wong, J. Ruck, F.H. Glorieux, C. Bedos // BMC Health Serv. Res. 2014. Vol. 14. P. 489*

101. *Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity / K. Montpetit, T. Palomo, F.H. Glorieux, F. Fassier, F. Rauch // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2015. Vol. 96, N 10. P. 1834-1839*

102. Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P., Bishop N.J., Byers P.H., Paepe A., Fassier F., Fratzi-Zelman N., Kozloff K.M., Krakow D., Montpetit K., Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017, vol. 3, pp. 17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52

103. Oberc A, Sułko J. Limitations in Use of Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN) in Children with Disorders of Bone Mineralization. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2020; 22(2):77-83

104. Spahn K.M., Mickel T., Carry P.M., Brazell C.J., Whalen K., Georgopoulos G., Miller N.H. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *J Pediatr Orthop*. 2019 May/June;39(5):e392-e396. doi: 10.1097/BPO.0000000000001324.

105. *A standard set of outcome measures for the comprehensive assessment of osteogenesis imperfecta/Nijhuis et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:140 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01682-y>*

106. Kokavec M, Novorolský K, Pribilincová Z. Možnost interdisciplinárneho ovplyvnenia hojenia zlomenín dlhých kostí u osteogenesis imperfecta [Role of an interdisciplinary approach in the healing of long bone fractures in patients with osteogenesis imperfecta]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2008 Jun;75(3):185-9. Slovak. PMID: 18601816

107. Sakkers RJ, Montpetit K, Tsimicalis A, Wirth T, Verhoef M, Hamdy R, Ouellet JA, Castelein RM, Damas C, Janus GJ, Nijhuis WH, Panzeri L, Paveri S, Mekking D, Thorstad K, Kruse RW. A roadmap to surgery in osteogenesis imperfecta: results of an international collaboration of patient organizations and interdisciplinary care teams. *Acta Orthop*. 2021 Oct;92(5):608-614. doi: 10.1080/17453674.2021.1941628. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34180749; PMCID: PMC8519518.

108. Monti E., Mottes M., Frascini P., Brunelli P., Forlino A., Venturi G., Doro F., Perlini S., Cavarzere P., Antoniazzi F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Sep 7;6:367-81.

109. Ruck J., Dahan-Oliel N., Montpetit K., Rauch F., Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop.* 2011 Jun;5(3):217-24. doi: 10.1007/s11832-011-0341-7
110. Lin T.Y., Yang C.Y., Liu S.C. Corrective osteotomy with retrograde Fassier-Duval nail in an osteogenesis imperfecta patient with bilateral genu valgum: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8459. doi: 10.1097/MD.00000000000008459.
111. Azzam K.A., Rush E.T., Burke B.R., Nabower A.M., Esposito P.W. Mid-term Results of Femoral and Tibial Osteotomies and Fassier-Duval Nailing in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2018 Jul;38(6):331-336. doi: 10.1097/BPO.0000000000000824.
112. Shin C. H., Lee D. J., Yoo W. J., Choi I. H., Cho, T.-J. (2018). Dual Interlocking Telescopic Rod Provides Effective Tibial Stabilization in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Clin Orthop Relat Res.* 2018 Nov; 476(11): 2238–2246. doi:10.1097/corr.0000000000000429.
113. Persiani P., Ranaldi F.M., Martini L., Zambrano A., Celli M., D'Eufemia P., Villani C. Treatment of tibial deformities with the Fassier-Duval telescopic nail and minimally invasive percutaneous osteotomies in patients with osteogenesis imperfecta type III. *J Pediatr Orthop B.* 2019 Mar;28(2):179-185. doi: 10.1097/BPB.0000000000000536.
114. Fassier FR. Osteogenesis Imperfecta-Who Needs Rodding Surgery? *Curr Osteoporos Rep.* 2021 Jun;19(3):264-270. doi: 10.1007/s11914-021-00665-z
115. Sabharwal S. *Pediatric Lower Limb Deformities: Principles and techniques of management.* 1st ed. New York, NY: Springer International Publishing Switzerland; 2016 [Google Scholar]
116. Franzone JM, Bober MB, Rogers KJ, McGreal CM, Kruse RW. *Re-alignment and intramedullary rodding of the humerus and forearm in children with osteogenesis imperfecta: revision rate and effect on fracture rate.* *J Child Orthop.* 2017;11(3):185–90
117. Wirth T. *The orthopaedic management of long bone deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions.* *J Child Orthop.* 2019;13(1):12–21
118. Hidalgo Perea S, Green DW. Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Feb 1;33(1):74-78. doi: 10.1097/MOP.0000000000000968. PMID: 33278111
119. Popkov D, Dolganova T, Mingazov E, Dolganov D, Kobzyev A. Combined technique of titanium telescopic rods and external fixation in osteogenesis imperfecta patients: First 12 consecutive cases. *J Orthop.* 2020 Jun 20;22:316-325

120. El-Adl G, Khalil MA, Enan A, Mostafa MF, El-Lakkany MR. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg.* 2009 Apr;75(2):200-8. PMID: 19492559.]
121. Makhdom AM, Kishta W, Saran N, Azouz M, Fassier F. Are Fassier-Duval rods at risk of migration in patients undergoing spine magnetic resonance imaging? *J Pediatr Orthop.* 2015 Apr-May;35(3):323-7. doi: 10.1097/BPO.0000000000000256
122. Ong N, Zailan I, Tandon A. Imaging update in arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma.* 2021 Oct 21;23:101649. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101649. PMID: 34777990
123. Boutaud B, Laville JM. L'embrochage centromédullaire coulissant dans l'ostéogénèse imparfaite. *Rev Chir Orthop.* 2004. 90:304–311
124. Persiani, P., Martini, L., Ranaldi, F.M., Zambrano, A., Celli, M., Celli, L., D'Eufemia, P., Villani, C. (2019). Elastic intramedullary nailing of the femur fracture in patients affected by osteogenesis imperfecta type 3: Indications, limits and pitfalls. *Injury, Suppl 2:S52-S56*
125. Popkov, D., Popkov, A., Mingazov, E. (2019). Use of sliding transphyseal flexible intramedullary nailing in pediatric osteogenesis imperfecta patients. *Acta Orthop Belg,* 85(1):1-11
126. Langlais, T., Pannier, S., De Tienda, M., Dukan, R., Finidori, G., Glorion, C., Péjin, Z. (2021). 'In-Out-In' K-wires sliding in severe tibial deformities of osteogenesis imperfecta: a technical note. *J Pediatr Orthop B.* 30(3):257-2
127. Agarwal V., Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. *J PediatrOrthop B* 2005; 14:451–455, doi: 10.1097/01202412-200511000-00013.
128. Pichard C.P., Robinson R.E., Skolasky R.L., Fedarko N.S., Leet A.I. Surgical blood loss during femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop* 2009; 3:301–305.
129. Anam E.A., Rauch F., Glorieux F.H., Fassier F., Hamdy R. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1362–1368, doi: 10.1002/jbmr.2486.
130. Birke O., Davies N., Latimer M., Little D.G., Bellemore M. Experience with the FassierDuval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop.* 2011;31:458–464, doi: 10.1097/BPO.0b013e31821bfb50.
131. Fassier F, Esposito P, Sponseller PD, Smith P., Sussman M., Sundberg S., Ruck-Gibis J., Ruck-Gibis T. Multicenter Radiological Assessment of the Fassier-Duval Femoral Rodding. *San*

Diego, CA: Proceedings of the Annual Meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2006.

~~132.~~ Abulsaad M., Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2009; 33:527–532, doi: 10.1007/s00264-008-0515-1.

133. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J.* 2006;26:37-40. PMID: 16789446; PMCID: PMC1888596.

134. Franzone JM, Kruse RW. Intramedullary nailing with supplemental plate and screw fixation of long bones of patients with osteogenesis imperfecta: operative technique and preliminary results. *J Pediatr Orthop B.* 2018 Jul;27(4):344-349. doi: 10.1097/BPB.0000000000000405. PMID: 27832015

135. Cho TJ, Lee K, Oh CW, Park MS, Yoo WJ, Choi IH. 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 May 6;97(9):733-7. doi: 10.2106/JBJS.N.01185. PMID: 25948520

136. Hsiao MS, Mormino MA, Esposito PW, Burke BA. Distal humerus atrophic nonunion in a child with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2013 Oct-Nov;33(7):725-9. doi: 10.1097/BPO.0b013e3182a32e69. PMID: 23965914.

137. Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop.* 2011 Jun;31(4):458-464; Popkov D

138. Balanescu R., Ulici A., Rosca D., Topor L., Barbu M. Use of minimally invasive (percutaneous) Fassier-Duval telescopic rod on an 8 year old patient with Lobstein disease. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108:120–125.

139. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, Abrahamsen B, Brixen K. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):125-134

140. Georgescu I, Gavrilu Ş, Nepaliuc I, Munteanu L, Țiripa I, Ghiță R, Japie E, Hamei S, Dughilă C, Macadon M. Burnei's technique of femoral neck variation and valgisation by using the intramedullary rod in Osteogenesis imperfecta. *J Med Life.* 2014 Oct-Dec;7(4):493-498

141. Sinikumpu J.J., Ojaniemi M., Lehenkari P., Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury.* 2015 Aug;46(8):1440-6. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.

142. Violas P, Mary P. Imperfecta osteogenesis: interest of surgical treatment. Arch Pediatr 2008 ; 15 : 794-796
143. Sterian A, Balanescu R, Barbilian A, Tevanov I, Carp M, Nahoi C, Barbu M, Ulici A. Early telescopic rod osteosynthesis for Osteogenesis Imperfecta patients. J Med Life 2015 ; 544-547
144. Fritz JM, Guan Y, Wang M, et al.: A fracture risk assessment model of the femur in children with osteogenesis imperfecta (OI) during gait. Med Eng Phys. 2009; 31(9): 1043–8
145. Fritz JM, Guan Y, Wang M, et al.: Muscle force sensitivity of a finite element fracture risk assessment model in osteogenesis imperfecta - biomed 2009. Biomed Sci Instrum. 2009; 45: 316–21
146. Caouette C, Rauch F, Villemure I, et al.: Biomechanical analysis of fracture risk associated with tibia deformity in children with osteogenesis imperfecta: a finite element analysis. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014; 14(2): 205–12.
147. Ashby E, Montpetit K, Hamdy RC, Fassier F. Functional Outcome of Humeral Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta. J Pediatr Orthop. 2018 Jan;38(1):49-53
148. Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta Orthop Clin North Am. 2013 Oct;44(4):565-73
149. Roberts TT, Cepela DJ, Uhl RL, Lozman J. Orthopaedic Considerations for the Adult With Osteogenesis Imperfecta. J Am Acad Orthop Surg. 2016 May;24(5):298-308
150. Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, Cruz AI Jr, Daniels AH. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. Orthopedics. 2017 Jan 1;40(1):e17-e22
151. Bishop NJ, Walsh JS. Osteogenesis imperfecta in adults. J Clin Invest, 2014, 124:476–477
152. Kocher MS, Shapiro F: Osteogenesis imperfecta. J Am Acad Orthop Surg 1998;6 (4):225-236
153. Yilmaz G, Hwang S, Oto M, et al: Surgical treatment of scoliosis in osteogenesis imperfecta with cement- augmented pedicle screw instrumentation. J Spinal Disord Tech 2014;27(3):174-180
154. Skaggs D. L. et al. A classification of growth friendly spine implants //Journal of Pediatric Orthopaedics. – 2014. – T. 34. – №. 3. – C. 260-274
155. Campbell Jr R. M., Smith M. D. Thoracic insufficiency syndrome and exotic scoliosis //JBJS. – 2007. – T. 89. – №. suppl_1. – C. 108-122

156. Wijdicks S. P. J. et al. A comparison of growth among growth-friendly systems for scoliosis: a systematic review //The Spine Journal. – 2019. – T. 19. – №. 5. – C. 789-799.
157. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta Spine (Phila Pa 1976). 1999 Aug 15;24(16):1673-8. doi: 10.1097/00007632-199908150-00008.
158. Ibrahim A. G., Crockard H. A. (2007). Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. Journal of Neurosurgery: Spine, 7(6), 594–600. doi:10.3171/spi-07/12/594
159. Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(6):465-88. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005. PMID: 11127846
160. Marini J.C., Hopkins E., Glorieux F.H., Chrousos G.P., Reynolds J.C., Gundberg C.M., Reing C.M. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. J Bone Miner Res 2003; 18:237.
161. <https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-and-prognosis/abstract/56> Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, Zamboni G, Tatò L. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. Eur J Endocrinol. 2010 Sep;163(3):479-87 69, 70
162. Pain Management https://oif.org/wp-content/uploads/2019/08/Pain_Management.pdf,
163. Ricki S. Carroll, Perri Donenfeld, Cristina McGreal, Jeanne M. Franzone, Richard W. Kruse, Catherine Preedy, Joanna Costa, Daniel R. Dirnberger, Michael B. Bober Comprehensive pain management strategy for infants with moderate to severe osteogenesis imperfecta in the perinatal period. Paediatric and neonatal pain. Volume3, Issue4 December 2021 Pages 156-162 <https://doi.org/10.1002/pne2.12066>
164. Tracy Nghiem , Khadidja Chougui , Alisha Michalovic , Chitra Lalloo , Jennifer Stinson , Marie-Elaine Lafrance , Telma Palomo , Noémi Dahan-Oliel & Argerie Tsimicalis (2018) Pain experiences of adults with osteogenesis imperfecta: An integrative review, Canadian Journal of Pain, 2:1, 9-20, DOI: 10.1080/24740527.2017.1422115
165. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Teriparatide-for-the-treatment-of-osteogenesis-imperfecta-adults.pdf>
166. Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T, Yamaguchi T, Takeda R, Takagi M, Hasegawa T, Kosho T, Kato H. Efficacy and Safety of Denosumab Therapy for Osteogenesis Imperfecta Patients

with Osteoporosis—Case Series. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7(12):479. <https://doi.org/10.3390/jcm7120479>

167. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Vitamin D and Calcium Addition during Denosumab Therapy over a Period of Four Years Significantly Improves Lumbar Bone Mineral Density in Japanese Osteoporosis Patients. *Nutrients*. 2018; 10(3):272. <https://doi.org/10.3390/nu10030272>

168. Sabir, A.H., Cole, T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. *Orphanet J Rare Dis* 14, 300 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1222-2>

169. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 11;10:924

170. Бурцев М.Е., Фролов А.В., Логвинов А.Н., и др. Современный подход к диагностике и лечению детей с несовершенным остеогенезом // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2019. - Т. 7. - №2. - С. 87-102

171. https://www.physio-pedia.com/Osteogenesis_Imperfecta

172. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E, Fraschini P, Hill C, Marr C, Mills L, Montpetit K, Pacey V, Molina MR, Schuurin M, Verhille C, de Vries O, Yeung EHK, Semler O. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 10;13(1):158

173. Osteogenesis Imperfecta Joan C. Marini, An N. Dang Do

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/> (Last Update: July 26, 2020.)

174. Cubert R., Cheng E.Y., Mack S., Pepin M.G., Byers P.H. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 66–69. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01100-5.

175. Bellur S., Jain M., Cuthbertson D., Krakow D., Shapiro J. R., Steiner R.D., Smith P.A., Bober M.B., Hart T., Krischer J., Mullins M., Byers P.H., Pepin M., Durigova M., Glorieux F.H., Rauch F., Sutton V.R., Lee B., Members of the BBD Consortium, Nagamani, S. C. (2015). Cesarean delivery is not associated with decreased at-birth fracture rates in osteogenesis imperfecta. *Genetics in Medicine*, 18(6), 570–576. doi:10.1038/gim.2015.131.

176. Pabinger C, Heu C, Frohner A, Dimai HP (2012) Pregnancy and lactation-associated transient osteoporosis of both hips in a 32 year old patient with osteogenesis imperfecta. *Bone* 51(1):142–144. doi: 10.1016/j.bone.2012.04.013.

177. Chan B., Zacharin M. (2006) Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6):2017–2020. doi: 10.1210/jc.2005-2548.

178. Murray S., Shamsuddin W., Russell R. (2011) Sequential combined spinal-epidural for caesarean delivery in osteogenesis imperfecta. *Int J Obstet Anesth* 19(1):127–128. doi: 10.1016/j.ijoa.2009.07.009.

179. Benbara A., Sellier N., Benchimol M., Carbillon L. (2010) Incomplete abortion at 13 weeks' gestation due to extreme pelvic deformity in a woman with severe osteogenesis imperfecta. *J Obstet Gynaecol* 30(2):196–198. doi: 10.3109/01443610903440919.

180. Fiegel M.J. (2011) Cesarean delivery and colon resection in a patient with type III osteogenesis imperfect. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 15(3):98–101 doi: 10.1177/1089253211412978.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.

Баранов А. А. - акад. РАН, профессор, д.м.н., почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Куцев С.И. - чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Батышева Т.Т. профессор, д.м.н., президент ассоциации детских реабилитологов России, директор ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, заведующий кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, главный внештатный специалист детский реабилитолог Минздрава России, заслуженный врач России.

Вишнева Е.А. - д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Маргиева Т.В. к.м.н., главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог, член Союза педиатров России

Вашакмадзе Н.Д. к.м.н., главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-кардиолог, член Союза педиатров России

Захарова Е.Ю. д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

Игнатович О.Н. врач-педиатр нефрологического отделения, младший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, научный сотрудник отдела научных проблем нефроурологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Журкова Н.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Селимзянова Л.Р. к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Смирнова О.Я. – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России

Яхьяева Г.Т. – к.м.н., врач-нефролог, член Союза педиатров России

Попков Д.А. – д.м.н., профессор РАН, руководитель клиники нейроортопедии и системных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, член-корреспондент Французской Академии медицинских наук

Рябых С.О. - д.м.н., зам. директора по проектам, образованию и коммуникации ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, председатель AOSpine Russia, член президиума ассоциации хирургов-вертебрологов России

Очирова П.В. – к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России

Рябых Т.В. – врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России

Жердев К.В. – д.м.н., заведующий отделением ортопедии и нейроортопедии ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, учредитель профессиональной общественной организации "Ассоциации детских травматологов-ортопедов по редкой костной патологии, системным и метаболическим заболеваниям скелета"

Платонова М.М. к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, врач-пульмонолог, член Союза педиатров России

Быкова О.В. – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом ФГБУ Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН

Рыкунов А.В. – Руководитель центра травматологии и ортопедии, врач травматолог-ортопед Центра врожденной патологии GMS Clinic, г. Москва, учредитель профессиональной общественной организации "Ассоциации детских травматологов-ортопедов по редкой костной патологии, системным и метаболическим заболеваниям скелета"

Белова Н.А. д.м.н., профессор, ведущий специалист Центра врожденной патологии GMS Clinic г.Москва, учредитель Профессиональной Ассоциации врачей экспертов по редким заболеваниям

Буклаев Д.С. к.м.н., заведующий отделением клиники артрогрипоза ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, учредитель профессиональной общественной организации "Ассоциации детских травматологов-ортопедов по редкой костной патологии, системным и метаболическим заболеваниям скелета"

Вавилов М.А. д.м.н., врач ортопед-травматолог высшей квалификации ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль

Введенский П.С. к.м.н., заведующий детским травматолого-ортопедическим отделением ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, г. Нижний Новгород, учредитель профессиональной общественной организации "Ассоциации детских травматологов-ортопедов по редкой костной патологии, системным и метаболическим заболеваниям скелета"

Виленский В.А. к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова, г. Санкт-Петербург

Дан И.М. врач травматолог-ортопед в отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва

Кожевников В.В. к.м.н., заведующий детским травматолого-ортопедическим отделением ФНБУ ФЦТОЭ Минздравв России г. Барнаул

Мещерякова Е.А. основатель и директор фонда «Хрупкие люди»

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с несовершенным остеогенезом.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи-терапевты
- Врачи-генетики
- Врачи-эндокринологи
- Врачи детские эндокринологи
- Врачи-хирурги
- Врачи-детские хирурги
- Врачи-травматологи-ортопеды
- Врачи-неврологи
- Врачи - рентгенологи
- Врачи-оториноларингологи
- Врачи – сурдологи - оториноларингологи
- Врачи кардиологи
- Врачи детские кардиологи
- Врачи офтальмологи
- Врачи-пульмонологи
- Врачи по лечебной физкультуре (или врачи по медицинской реабилитации, или врачи–физиотерапевты, или специалисты с высшим (немедицинским) образованием (инструкторы–методисты по лечебной физкультуре, или специалисты со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры по массажу, медицинские сестры по физиотерапии)).
- Врачи функциональной диагностики
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
2. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
5. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента"
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. № 917н.
8. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Приложение А3.1 Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики.

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
#Золедроновая кислота**, #Памидроновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • дети; • беременные и кормящие женщины • тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальцемию; • повышенная чувствительность к золедроновой кислоте и другим бифосфонатам; • нарушение функции почек тяжелой степени (Cl креатинина <30 мл/мин) 	<ul style="list-style-type: none"> • нефротоксическое действие; • лихорадка, озноб; • гипокальциемия; • анафилактическая реакция; • боль в костях; • артралгия; • миалгия; • боль, гиперемия, отечность, уплотнение, флебит в месте введения препарата; • тошнота; • диарея; • одышка; • увеит, склерит, эписклерит, конъюнктивит, ирит и

		<ul style="list-style-type: none"> орбитальное воспаление, включая орбитальный отек; остеонекроз нижней челюсти; анемия
#Колекальциферол**	<ul style="list-style-type: none"> повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; гиперкальциемия; гиперкальциурия; кальциевый нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе); псевдогипопаратиреоз 	<ul style="list-style-type: none"> гиперкальциемия; гиперкальциурия; запор; диарея; метеоризм; тошнота; абдоминальные боли; реакции гиперчувствительности (зуд, сыпь и крапивница)
#Соматропин**	<p>повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;</p> <p>опухоли головного мозга;</p> <p>активные злокачественные новообразования любой локализации;</p> <p>ургентные состояния (в т.ч. состояния после оперативных вмешательств на сердце, брюшной полости, множественные травмы, острая дыхательная недостаточность;</p> <p>стимуляция роста у пациентов после закрытия эпифизарных зон роста;</p> <p>синдром Прадера-Вилли при выраженном ожирении и нарушении дыхания;</p> <p>беременность и период грудного вскармливания</p>	<ul style="list-style-type: none"> нефротоксическое действие; лихорадка, озноб; гипокальциемия; анафилактическая реакция; боль в костях; артралгия; миалгия; боль, гиперемия, отечность, уплотнение, флебит в месте введения препарата; тошнота; диарея; одышка; увеит, склерит, эписклерит, конъюнктивит, ирит и орбитальное воспаление, включая орбитальный отек; остеонекроз нижней челюсти; анемия

Приложение А3.2. Обследование перед началом и во время приема препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
#Золедроновая кислота**, #Памидроновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> общий анализ крови; биохимический анализ крови (обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> общий анализ крови; биохимический анализ крови (обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> общий анализ крови; биохимический анализ крови (обязательно показатели кальция-

	<p>показатели кальций-фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, ПТГ, витамин D);</p> <ul style="list-style-type: none"> • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря; • остеоденситометрия 	<p>показатели кальций-фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, ПТГ, витамин D);</p> <ul style="list-style-type: none"> • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря; • остеоденситометрия 	<p>фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, ПТГ, витамин D);</p> <ul style="list-style-type: none"> • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря; • остеоденситометрия • рентгенография длинных трубчатых костей; • рентгенография позвоночника
#Колекальциферол**	<ul style="list-style-type: none"> • общий анализ крови; • биохимический анализ крови (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ПТГ, витамин D); • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> • общий анализ крови; • биохимический анализ крови (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ПТГ, витамин D); • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> • общий анализ крови; • биохимический анализ крови (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ПТГ, витамин D); • биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен); • УЗИ почек и мочевого пузыря
#Соматропин**	<ul style="list-style-type: none"> • уровень гормона роста в крови; • рентген кистей (оценка костного возраста); • 	<ul style="list-style-type: none"> • состояние глазного дна; • рентген кистей (оценка костного возраста); • контроль артериального давления на руках и ногах; • контроль уровня глюкозы крови; • биохимический анализ крови (креатинин, трансаминазы, электролиты, щелочная 	<ul style="list-style-type: none"> • общий анализ крови; • общий анализ мочи;

		фосфатаза)	
--	--	------------	--

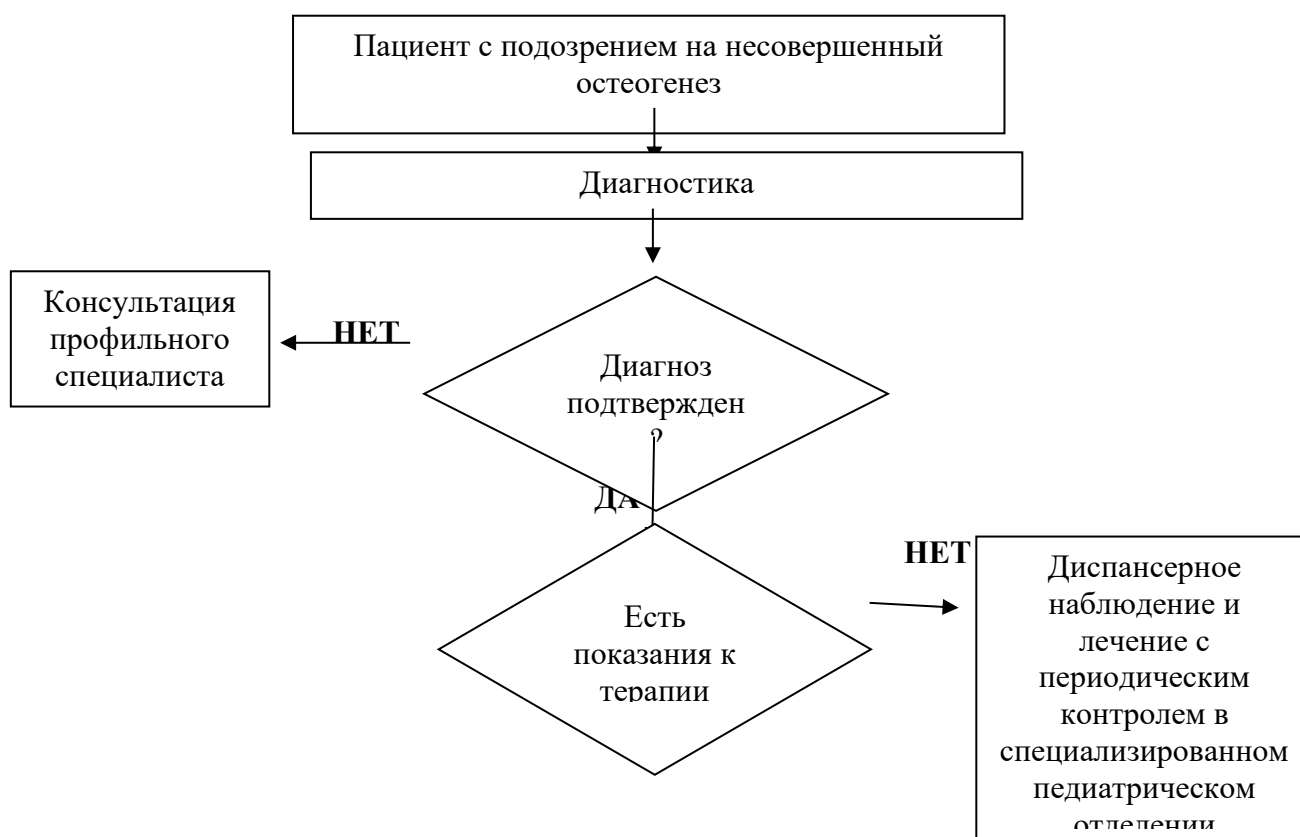
Приложение А3.3. Расшифровка примечаний.

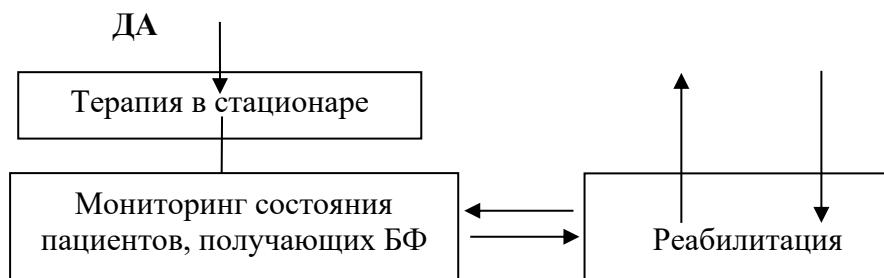
...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р, (ред. От 30.03.2022 г) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Приложение Б. Алгоритмы действия врача





Алгоритм терапии НО



Приложение В. Информация для пациента

Несовершенные остеогенез– группа генетически обусловленных болезней, характеризующихся повышенной ломкостью костей в результате патологии коллагена I типа – страдает либо количество, либо его качество. Так как коллаген – важнейшая структурная единица кости, это заболевание приводит к тому, что кости становятся ломкими, вследствие чего возникают патологические переломы. Пациенты с данной патологией имеют частые переломы, возникающие вследствие незначительной травмы, деформации костей скелета, низкий рост и, в зависимости от типа заболевания, могут встречаться такие внекостные симптомы как, голубые склеры, аномалии дентина (вещества, формирующего зубы) («янтарные», опалесцирующие, прозрачные зубы), прогрессирующее снижение слуха и т.д.

Диагностика и лечение пациентов с несовершенным остеогенезом проводится врачами следующих специальностей: врач-травматолог-ортопед, врач-генетик, врач-эндокринолог/врач-детский эндокринолог, врач-неонатолог, врач-педиатр, врач-терапевт, врач общей практики (семейный врач) и другие в зависимости от клинической ситуации.

Необходимость медикаментозной терапии зависит от типа НО: препарат, режим дозирования и продолжительность лечения определяются врачом.

Также по показаниям могут проводиться хирургические вмешательства.

Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни.

Приложение Г1-Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Г1 Шкалы оценки, вопросники

Не применяются