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**
- **Национальная ассоциация детских реабилитологов**
- **Ассоциация детских травматологов-ортопедов по редкой костной патологии, системным и метаболическим заболеваниям скелета**
- **Ассоциация травматологов-ортопедов России**

# Оглавление


Список сокращений ..... 3~~5~~
Термины и определения ..... 4~~7~~
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ..... 5~~8~~
**1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 5~~8~~
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..... 5~~8~~
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 7~~10~~
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... 7~~10~~
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . 7~~10~~
**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** ..... 11~~14~~
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ..... 12~~15~~
2.1. Жалобы и анамнез ..... 12~~16~~
2.2 Физикальное обследование ..... 13~~16~~
2.3 Лабораторные диагностические исследования ..... 14~~16~~
2.4. Инструментальные диагностические исследования ..... 17~~20~~
2.5. Иные диагностические исследования ..... 18~~24~~
*2.5.1 Молекулярно-генетическая диагностика* ..... 18~~24~~
*2.5.2 Пренатальная диагностика.* ..... 18~~26~~
2.5.3. Исследование легочной функции ..... 20~~28~~
2.5.4. Электрокардиография (регистрация электрокардиограммы) ..... 21~~29~~
2.5.5. Эхокардиография ..... 22~~30~~
2.5.6. Аудиометрия ..... 22~~30~~
***2.5.7. Компьютерная томография и/или магнитно–резонансная томография костей черепа.*** ..... 22~~31~~
**2.5.8 Консультации специалистов** ..... 23~~31~~
2.5.9 *Дифференциальный диагноз* ..... 24~~33~~
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ..... 28~~44~~
3.1 Консервативное лечение ..... 28~~44~~
*3.1.1 Бисфосфонаты* ..... 28~~44~~
***3.1.1.1 Применение бисфосфонатов у детей с НО*** ..... 32~~53~~
***3.1.1.2 Применение бисфосфонатов у взрослых с НО*** ..... 33~~56~~
3.1.1.3 Терапия БФ во время беременности у пациенток с НО ..... 34~~57~~
3.2 Хирургическое лечение ..... 34~~58~~
3.2.1 Ортопедическое и хирургическое лечение ..... 35~~58~~
3.2.2.Особенности проведения хирургических вмешательств на конечностях и выбор конструкций ..... 36~~59~~
3.2.3. Лечение переломов у пациентов с несовершенным остеогенезом ..... 37~~61~~
***3.2.4 Особенности ортопедической хирургии конечностей у взрослых с НО*** ..... 39~~63~~
***3.2.5. Хирургическое лечение деформаций позвоночника*** ..... 41~~66~~
3.2.6. Хирургическая коррекция спондилолистеза ..... 42~~68~~
3.2.7. Хирургическое лечение патологии кранио-цервикального перехода ..... 43~~69~~
3.2.8 Хирургические вмешательства по поводу нарушения слуха ..... 43~~69~~

3.3 Иное лечение ..... 44 70
*3.3.1 Применение #соматропина*** ..... 44 70
*3.3.2 Терапия боли* ..... 45 71
*3.3.3 Возможные варианты терапии при особых ситуациях* ..... 45 71
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение,медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе, основанных на использовании природных лечебных факторов. ..... 47 74
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ..... 53 79
5.1 Профилактика ..... 53 79
5.2 Диспансерное наблюдение ..... 53 80
5.2.1 Наблюдение беременных женщин в случае выявления у будущего младенца несовершенного остеогенеза ..... 54 87
6. Организация оказания медицинской помощи ..... 55 87
**6.1 Показания к плановой госпитализации** ..... 56 88
**6.2 Показания к экстренной/неотложной госпитализации** ..... 56 89
**6.3 Показания к выписке пациента из стационара** ..... 56 89
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ..... 56 89
7.1 Исходы и прогноз ..... 56 89
Критерии оценки качества медицинской помощи ..... 57 91
**Список литературы** ..... 58 92
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций. ..... 83 118
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ..... 88 123
Приложение А3. Справочные материалы включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ..... 92 127
Приложение А3.1 Клинические особенности НО по типам ..... 100
Приложение А3.2 Клинические проявления и этиологически значимые генетические варианты наследственных нарушений костного метаболизма [116,117,118] ..... 113 108
Приложение А3.3 Противопоказания и побочные эффекты от препаратов ..... 121 115
для долгосрочной профилактики. ..... 121 115
Информация о препаратах группы АТХ М05ВА Бисфосфонаты ..... 121 116
Приложение А3.4. Обследование перед началом и во время приема ..... 123 117
препаратов для долгосрочной профилактики ..... 123 117
Бисфосфонаты ..... 123 117
Приложение А3.5. Расшифровка примечаний. ..... 129 120
Приложение Б. Алгоритмы действия врача ..... 131 121
Приложение В. Информация для пациента ..... 134 125
Приложение Г1-Г*N*. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ..... 134 125
*Не применяются* ..... 134 125

## Список сокращений

АД – аутосомно-доминантный

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АР – аутосомно-рецессивный

БАД – биологически активная добавка

БФ –бисфосфонаты

ДЭРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA - dual X-ray absorptiometry) (Рентгеноденситометрия)

ЗлК** – золедроновая кислота**

ЛС – лекарственное средство

ЛФК – лечебная физкультура

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

НПФ - неорганический пирофосфат

HR-pQCT - high resolution peripheral quantitative computed tomography

VFA - Vertebral fracture assessment

## Термины и определения

**Платиспондилия** – уменьшение высоты и уплощение тел позвонков в связи с развитием в них дегенеративных процессов и\или переломов.

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

**Ангуляция** кости - угловая деформация длинных трубчатых костей.

**Рентгеноденситометрия** – рентгенологический метод исследования минеральной плотности костной ткани

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

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Несовершенный остеогенез (незавершенный остеогенез - НО) - группа наследственных генетически гетерогенных заболеваний, возникающих преимущественно в результате патогенных вариантов в генах коллагена, приводящих к нарушению структуры и снижению плотности костной ткани, что обуславливает повышенную хрупкость и множественные патологические переломы костей у пациентов с тяжелыми формами болезни.

Также заболевание известно как болезнь «хрустального человека» и «болезнь хрупких костей».

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 и летальной.

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

В 90% случаев заболевание обусловлено мутациями двух генов коллагена первого типа – α 1 цепи (*COL1A1*) и α 2 цепи (*COL1A2*). Доминантные мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2* приводят к количественным и качественным изменениям коллагена I типа. Количественные дефекты ведут к легкому течению болезни, тогда как качественные изменения сопровождаются широкой вариабельностью проявлений от средней тяжести до летальной.

Количественные изменения коллагена, обусловленные мутациями в гене *COL1A1*, приводят к рзаввию легких фенотипов заболевания и характерны для I типа НО. Мутации в гене *COL1A2* могут приводить к гаплонедостаточности α2 цепи, однако, это не приводит к значимым фенотипическим проявлениям. При полном отсутствии α2 цепи развиваюся гипермобильность суставов и патология клапанов сердца, что характерно для синдрома Элерса-Данло.

Качественные изменения коллагена, обусловленные мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, ведут к тяжелому или летальному течению болезни, что характерно для II, III и IV типов НО. В результате замены глицина на аминокислоту большего размера нарушается процесс

формирования тройной спирали, это ведет к формированию структурно измененной молекулы проколлагена I типа. Обнаружено, что мутации в гене *COL1A1* часто более вредоносные, чем в *COL1A2*, это связано с тем, что из *COL1A1* транслируется pro-α1 цепь, которая формирует 2/3 коллагенового фибрильного комплекса. Также имеет значение место, в котором произошла замена. Так как фолдинг α цепей в спираль идет от С терминального конца к N концу цепи, замещения у С конца в начале цепи имеют более тяжелые последствия. Изменения в последних 200 радикалах N конца ведут к минимальным нарушениям формирования спирали и нелетальным фенотипам, тогда как для изменений у С конца характерны тяжелые и летальные фенотипы.

Измененная α цепь медленнее проходит процесс фолдинга, из-за этого ферменты, осуществляющие посттрансляционную модификацию, дольше взаимодействуют с α цепью и нарушают ее структуру. Эти изменения ведут к нарушению экзоцитоза и сшивания молекул коллагена в фибриллы. Изучены более 1 500 доминантных мутаций, приводящих к данной патологии.

Реже (в 10% случаев) болезнь вызвана мутациями других генов (не *COL1A1* и *COL1A2*). 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 снижены. Таким образом, наблюдается повышенная резорбция костей, уже имеющих низкую плотность, и развивается повышенная ломкость. С 2006 года выявлено более 20 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]

Некоторые авторы выделяют неклассифицированные формы НО, к которым относят случаи диагностики НО у пациентов, не прошедших генетическое тестирование, пациентов, имеющих множественные переломы, а также выявленные мутации, которые в настоящее время не описаны.

## 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. Точных данных о распространенности и частоте встречаемости НО в России нет. Имеются сведения, что частота встречаемости НО V типа в России составляет от 3 до 5,7% [8].

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 A, B и C на основании 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 (по тяжести занимает промежуточное положение между I и III типами).

В 1984г. классификация НО была изменена (по Sillence D.O.), однако в настоящее время применяется генетическая классификация (табл.1).

Растущий список генов, связанных с более редкими формами НО, дал начало системе классификации, которая определяет подтипы НО на основе причинного гена. В настоящее

время выделено 22 генетических варианта НО (I-XXII типы) с разным типом наследования: аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным, и идентифицировано 20 генов, ответственных за их возникновение (https://www.omim.org/) (табл.1).

С 2009 года международной группой по изучению номенклатуры наследственных заболеваний скелета (INCDS) было предложено выделить пять типов НО, опираясь на фенотип аналогично классификации Sillence, а также решено относить НО-подобные заболевания со снижением костной плотности и переломами костей к общей с НО классификационной группе. Среди них заболевания, сопровождающиеся:

1) остеопорозом – Х-сцепленные формы остеопороза, синдром остеопороза-псевдоглиомы,

2) врожденными контрактурами суставов – синдром Брука 1 и 2 типов, первый из которых является аллельным вариантом НО XI типа; и ряд других заболеваний, имеющих общие черты с НО, включающих несколько генетических вариантов [Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2019].

Таблица 1. Современная клиническая классификация незавершенного остеогенеза

| Тип | Название типа | Ген | Тип наследования |
|---|---|---|---|
| I | Недеформирующий тип с голубыми склерами | *COL1A1, COL1A2, SP7, BMP1, P3H1, PLS3* | АД, Х-сцепленный |
| II | Перинатально летальный, тяжелый | *COL1A1, COL1A2, CRTAP, P3H1, CREB3L1, PPIB, BMP1* | АД, АР |
| III | Прогрессивно деформирующий, среднетяжелый | *COL1A1, COL1A2, BMP1, CRTAP, FKBP10, P3H1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, FAM46A* | АД, АР |
| IV | Вариабельный НО с голубыми склерами, среднетяжелый | *COL1A1, COL1A2, WNT1, CRTAP, PPIB, SP7, PLS3, TMEM38B, FKBP10, SPARC* | АД, АР, Х-сцепленный |
| V | Среднетяжелый НО с оссификацией межкостной мембраны предплечья | *IFITM5* | АД |

Примечание. Тип наследования: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный

~~[9]~~

Таблица 2. Генетическая классификация несовершенного остеогенеза (НО) – по [10, 9] с изменениями.

| **Тип НО** | Фенотип MIM# | **Наследование** | **Ген** | **Тяжесть и клинические особенности** |
|---|---|---|---|---|
| I | 166200 | АД | *COL1A1* | Легкое течение заболевания, линейный рост соответствует среднему или несколько ниже среднего в популяции, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | деформации костей отсутствуют или невыраженный |
| II | 166210 | АД, АР | *COL1A1, COL1A2* | Перинатально летальный, гипоминерализация костей черепа, деформация ребер по типу «нити жемчуга», выраженные деформации костей |
| III | 259420 | АД, АР | *COL1A1, COL1A2* | Тяжелый с прогрессирующими деформациями костей, выраженное отставание линейного роста |
| IV | 166220 | АД | *COL1A1, COL1A2* | Проявления от средней тяжести до тяжелого, деформации длинных трубчатых костей, позвоночника, отставание линейного роста от незначительного до тяжелого |
| V | 610967 | АД | *IFITM5* | Проявления от легкой до умеренной степени выраженности (умеренно деформирующей) с кальцификацией межкостных мембран и/или гипертрофическими мозолями, вывихом головки лучевой кости |
| VI | 613982 | АР | *SERPINF1* | Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерно наличие неминерализованного остеоида; картина биопсии кости имеет рисунок пластинок в виде “рыбьей чешуи” |
| VII | 610682 | АР | *CRTAP* | Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия (укорочение проксимальных отделов конечностей) |
| VIII | 610915 | АР | *LEPRE1 (P3H1)* | Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия, кокса вара, изменения метафизов длинных трубчатых костей в виде кальцификации по типу “попкорна” |
| IX | 259440 | АР | *PPIB* | Тяжелый, укорочение длинных трубчатых костей и их деформация (в т.ч. саблевидная деформация большеберцовых костей) |
| X | 613848 | АР | *SERPINH1* | Тяжелый деформирующий с внутриутробными переломами костей |
| XI | 610968 | АР | *FKBP10* | Деформации скелета варьируют от легкой до тяжелой степени выраженности, имеют место врожденные контрактуры суставов |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| XII | 613849 | АР | *SP7* | Тяжелые деформации скелета с задержкой прорезывания зубов |
| XIII | 614856 | АР | *BMP1* | Проявления варьируют от среднетяжелой до тяжелой степени с прогрессирующими деформациями костей |
| XIV | 615066 | АР | *TMEM38B* | От умеренной до тяжелой степени |
| XV | 615220 | АР, АД | *WNT1* | Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерны пороки развития головного мозга |
| XVI | 616229 | АР | *CREB3L1* | Тяжелое течение с прогрессирующими выраженными деформациями костей, наличием внутриутробных переломов костей, возможно развитие дыхательной недостаточности |
| XVII | 616507 | АР | *SPARC* | Тяжелое прогрессирующее течение |
| XVIII | 617952 | АР | *FAM64A* | От умеренной до тяжелой степени, дисморфические особенности, задержка линейного роста |
| XIX | 301014 | ХР | *MBTPS2* | От умеренной до тяжелой степени, деформация грудной клетки |
| XX | 618644 | АР | *MESD* | Тяжелый с прогрессирующими деформациями костей. Умственная отсталость. |
| XXI | 619131 | АР | *KDELR2* | Тяжелый с прогрессирующими деформациями костей, выраженное отставание линейного роста |
| XXII | 619795 | АР | *CCDC134* | Тяжелый с внутриутробными переломами костей и прогрессирующими деформациями. ЗВУР плода |
| XXIII | 620639 | АР | *PHLDB1* | Тяжелый с платиспондилией, укрорчением и искривлением длинных трубчатых костей, множестенными переломами, расширением метафизов, инсулинорезистентностью в подростковом возрасте |
| Синдром Брука, тип 2 (несовершенный остеогенез с | 609220 | АР | *PLOD2* | Имеет сходную клиническую картину с НО. Низкий рост, множественные переломы, платиспондилия, врожденные контрактуры суставов, килевидная грудная клетка, птеригии |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| врожденными контрактурами суставов) | | | | |
| | | | *PLS3* | Не установлена роль в развитии заболевания НО. Ген, ассоциированный с предрасположенностью к остеопорозу и множественным переломам |

**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;
- развитие деформации костей конечностей в результате переломов;
- низкий линейный рост костей;
- голубые склеры;
- треугольная форма лица;
- макроцефалия;
- гидроцефалия;
-базилярная инвагинация
- нарушение слуха: кондуктивная тугоухость, смешанного типа или сенсоневральная тугоухость;
- добавочные (вормиевы) кости черепа;
- признаки деминерализации (гипоминерализации) 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) [11,12~~12~~].

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 [13,14].

## 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.*

***Общепринятых критериев диагностики нет.***

*Клинический диагноз НО основывается на характерных признаках и симптомах (см. раздел 1.6)*

*При наличии хрупкости костей и/или отягощенного семейного анамнеза и/или нескольких внескелетных проявлений диагноз, как правило, не вызывает затруднений.*

*Определенные трудности вызывают случаи при отсутвии этих признаков и/или при субклинических внескелетных прявлениях.*

*Не существует лабораторного теста на НО. Отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования не исключают диагноз.*

### 2.1. Жалобы и анамнез

***см. раздел 1.6****. Клиническая картина*

- **Рекомендовано при** диагностике пациентов с клиническими признаками/подозрением на НО проведение сбора анамнеза и жалоб терапевтического (в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики

(семейного врача), врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога и /или врача-генетика первичной и повторной с целью диагностической целью [81,10,101,102].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:**

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

## 2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендовано при** диагностике пациентов с клиническими признаками/подозрением на НО проведение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической, аускультации терапевтической (в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога и /или врача-генетика первичной и повторных) с диагностической целью [81,10,101,102].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:**

*При осмотре ребенка следует обратить внимание на:*

*- невысокий рост или ниже, чем предполагалось, в сравнении с ростом других членов семьи, не затронутых данной патологией;*

*- голубые склеры;*

*- деформацию черепа;*

*- деформацию длинных трубчатых костей, разность их длины;*

*- нарушение осанки;*

*- нарушение походки,*

*- способность передвигаться самостоятельно или возможность передвижения только с помощью реабилитационных и адаптированных для инвалидов медицинских изделий (например, костыли подмышечные, костыль с опорой под локоть, трость одноопорная, ходунки опорные стандартные складные, ходунки колесные стандартные, без электропитания, складные и др.) поддержки или инвалидного кресла;*

*- гипермобильность суставов;*

*- 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: Исследование уровня ионизированного кальция в крови и Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня ионизированного магния в крови и/или исследование уровня общего магния в сыворотке крови, уровня 25-ОН витамина Д в крови, паратиреоидного гормона в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови; состояния органов, патологические изменения в которых могут привести к нарушению костного метаболизма: исследования уровня кальция и фосфора в моче. 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 [15,16,17, 19].

**(УДД 5; УУР С)**

**Комментарий*:*** *Обычные рутинные исследования крови и мочи не выявляют специфических для НО изменений. Однако при значительно выраженной резорбции могут отмечаться 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) соединения кальция и витамина D и его аналоги, 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 медицинской организации) проведение анализа крови на определение уровня маркеров костеобразования (исследование уровня остеокальцина в крови, исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-типа (P1NP) в крови) и ее резорбции (исследование уровня дезоксипиридинолина в моче, исследования уровня бетта-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа ( - cross laps) в крови (верное наименование услуги - исследование уровня бетта - изомеризированного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β-cross laps) в крови) пациентам с НО для динамического наблюдения в случае проведения антирезорбтивного лечения [16,20,21,22,23,24,25,26,27].

**(УДД 4; УУР С)**

**Комментарии:** *исследования преимущественно проводят у взрослых пациентов для контроля антирезорбтивного лечения*

- Во время беременности пациенткам с НО **рекомендовано** проводить контроль анализа крови биохимического общетерапевтического каждые 3 месяца, исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови) с целью выявления отклонений от нормы и своевременной коррекции [28, 76].

**(УДД 4 УУР С)**

**Лабораторные методы диагностики перед началом лечения бисфосфонатами:**

- Рекомендовано перед началом терапии бисфосфонатами пациентам с НО проведение с целью оценки наличия противопоказаний к лечению или необходимости проведения коррекций выявленных отклонений:
  - Анализ крови биохимический общетерапевтический, включая исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня ионизированного магния в крови и/или исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня мочевины, исследование уровня креатинина в крови, определение уровня активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение уровня активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, уровня общего кальция в крови, ионизированного кальция в крови (коррекция по альбумину – по показаниям), уровня неорганического фосфора в крови,
  - Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови,
  - Биохимические маркеры костного метаболизма у взрослых пациентов, при возможности, (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 дезоксипиридинолина в моче. Необходимость и кратность определения устанавливается индивидуально, по показаниям;

- оценка кальциурии - Исследование уровня кальция в моче (количественное определение Ca 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, оценку гематокрита, исследование уровня тромбоцитов в крови);
- Общий (клинический) анализ мочи;
- Иные гормоны – по показаниям [50].

**(УДД 5 УУР С)**

**Лабораторные методы диагностики перед каждым курсом терапии бисфосфонатами**

- Рекомендовано перед каждым курсом терапии бисфосфонатами пациентам с НО с целью выявления противопоказаний к лечению или необходимости проведения коррекций выявленных отклонений проведение:
  - Анализ крови биохимический общетерапевтический, включая исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня ионизированного магния в крови и/или исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня мочевины, исследование уровня креатинина в крови, уровня общего кальция в крови, ионизированного кальция в крови (коррекция по альбумину – по показаниям), уровня неорганического фосфора в крови,
  - Исследование уровня 25-ОН витамина Д 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 дезоксипиридинолина в моче) - у взрослых пациентов, при возможности. Необходимость и кратность определения устанавливается индивидуально, по показаниям;
  - Общий (клинический) анализ крови развернутый (включая исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценку гематокрита, исследование уровня тромбоцитов в крови); [50].

**(УДД 5 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 клиническими признаками НО и при динамическом наблюдении с целью диагностики переломов, деформаций костей [29,30,31].

**(УДД 5; УУР С)**

**Комментарий:** *Данный вид обследования может помочь 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).*

***Особенности рентгенологической картины костной ткани при НО представлены в Приложении А3.1***

- **Рекомендовано** проведение рентгеноденситометрии пациентам с подозрением на НО и при последующем наблюдении, особенно у пациентов с частыми переломами, с целью оценки минеральной плотности кости в динамике в процессе естественного развития болезни или на фоне антирезорбтивной терапии [17,4545,46,47 ].

**(УДД 5; УУР С)**

**Комментарий:** *особенности проведения рентгеноденситометрии у пациентов с НО представлены в Приложении А3.2.*

- **Рекомендовано** селективное проведение компьютерной томографии кости с целью оценки строения костной ткани пациентам (взрослые и дети) с подозрением на НО для проведения дифференциальной диагностики, а также в дальнейшем (при необходимости) 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 [52 - 57].

**У взрослых – [52,56,57] – (УДД 3 УУР В)**

**У детей – [53] – (УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *Компьютерная томография кости является медицинским методом для оценки МПКТ с использованием системы рентгеновской компьютерной томографии всего тела с заложенным в нем стандартом обработки изображений КТ и преобразованием их в показатели МПКТ.*

*Использование компьютерной томографии костей (при возможности, количественной периферической КТ (HR-pQCT - High resolution peripheral quantitative computed tomography)) может быть рассмотрено как дополнение к рентгеноденситометрии в клиниках, где имеется возможность его использования [56,58,59,60].*

*Частота и необходимость исследования в динамике определяется индивидуально.*

*Наркоз проводится по показаниям.*

## 2.5. Иные диагностические исследования

### *2.5.1 Молекулярно-генетическая диагностика*

- **Рекомендовано** молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (комплекс исследований для диагностики несовершенного остеогенеза) всем пациентам с признаками НО с целью подтверждения диагноза молекулярно-генетическими методами и дальнейшего планирования деторождения [61,62,63,64,65,66,67].

**(УДД 4; УУР С)**

**Комментарий:** *особенности и этапность молекулярно-генетического исследования представлена в Приложении А3.3.*

### *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 [5,68,69,70].

**(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).*

- **Рекомендовано** проведение скринингового ультразвукового исследования плода у всех беременных пациенток с НО с целью диагностики заболевания у внутриутробного ребенка [71,72,73].

**(УУР С УДД 5)**

**Комментарий:** *Исследование проводится в рамках рутинного обследования беременных. УЗИ-контроль за развитием плода необходимо проводить в каждом случае выявления беременности у пациенток с НО. 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. Увеличение прозрачности шейного пространства и толщины воротниковой складки может быть первым (неспецифическим) эхографическим признаком несовершенного остеогенеза II типа; 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. 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 подтвержденных данных о наличии патогенного варианта в генах, ответственных за развитие НО, у ближайших родственников пробанда и/или самого пробанда, при принятии решения о проведении пренатальной диагностики **рекомендовано** проведение поиска того же патогенного варианта в ДНК внутриутробного ребенка, используя методы инвазивной пренатальной диагностики с целью подтверждения диагноза [74].

**(УУР С УДД 5)**

**Комментарий:** *В данном случае используются методы взятия генетического материала при помощи биопсии хориона, плаценты (забора ворсин хориона (возможно с 11-й недели гестации)) или амниоцентез (возможно с 16-й недели гестации) (см. раздел 2.5.1)*

- При наличии риска рождения ребенка с НО (характерные УЗ-признаки или высокий риск наследования от одного из родителей) **рекомендовано** селективное проведение следующих исследований для подтверждения диагноза НО у внутриутробного ребенка [75]:
  - Биопсия хориона, плаценты (биопсия ворсинок хориона) [75]
  - Амниоцентез [7575]

**(УДД 5; УУР С)**

**Комментарий:** *информация об особенностях применения методов представлена в Приложении А3.4.*

### *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 (обычно с 5 лет при возможности выполнения дыхательного маневра) [77,78,79].

**(УДД 4 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 [80,81,82,83,84,85,86].*

- Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функции внешнего дыхания) методом спирометрии и, при возможности, методом вымывания гелия с одиночным вдохом, рекомендуется проводить с частотой, в среднем, 1 раз в год у пациентов с НО с качественными изменениями коллагена и не реже, чем 1 раз в 3 года у пациентов с НО с количественными изменениями коллагена с целью выявления прогрессирования симптомов легочной недостаточности (при ее наличии) и оптимизации терапии (при необходимости) [87].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *Следует провести также при переводе пациента из педиатрической службы в терапевтическую [79].*

- У взрослых пациентов при нормальных значениях ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и пульсоксиметрии и при отсутствии симптомов поражения легких, рекомендуется проводить повторную оценку этих тестов (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, пульсоксиметрии) каждые 5 лет при легкой форме НО и каждый год при тяжелой форме НО с целью контроля легочной функции [79].

**(УДД 4 УУР С)**

- **Рекомендовано** селективное проведение бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности легких пациентам с НО с целью контроля легочной функции и своевременной диагностики поражения легочной ткани [81,82,79].

**(УДД 3 УУР В)**

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

- **Рекомендовано** проведение рентгенографии легких/рентгенографии легких цифровой пациентам с НО при первичной диагностике перед первым визитом к врачу-пульмонологу [79].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *в динамике исследование проводится по показаниям.*

- **Рекомендовано** проведение компьютерной томографии органов грудной полости пациентам с НО по показаниям с целью диагностики поражения легочной ткани [81,82].

**(УДД 3 УУР В)**

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

- **Рекомендовано** проведение пульсоксиметрии регулярно пациентам с НО в качестве базового исследования наряду с исследованием неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функции внешнего дыхания, спирометрия) для скрининговой оценки легочной функции, начиная с детского возраста [79].

**(УДД 5 УУР С)**

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии (во время сна) пациентам с НО при подозрении на наличие обструктивного апноэ сна с целью диагностики гипоксемии и/или снижения сатурации [78,8888,89,90].

**(УДД 4 УУР С)**

***2.5.4. Электрокардиография (регистрация электрокардиограммы)***

- **Рекомендовано** проведение регистрации электрокардиограммы пациентам с признаками НО с целью выявления нарушений со стороны сердца. Эксперты считают целесообразным проведение данного исследования одновременно с эхокардиографией, при необходимости – регистрация электрокардиограммы проводится чаще [90,91,92,46].

**(УДД 3 УУР С)**

**Комментарий**: *при проведении регистрации электрокардиограммы 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 регистрации электрокардиограммы. Исследование должно выполняться согласно рекомендациям, принятым в кардиологии, при наличии соответствующих изменений.*

### *2.5.5. Эхокардиография*

- **Рекомендовано** проведение эхокардиографии (с допплеровским анализом) и дуплексное сканирование аорты (ультразвуковое исследование аорты с допплеровским анализом) пациентам с НО для оценки клапанного аппарата сердца, миокарда в целом, а также крупных сосудов. Кратность проведения эхокардиографии, в среднем, у взрослых - 1 раз в 5-10 лет [70,93,94,95,252]**.**

**(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. [46~~46~~].*

### *2.5.6. Аудиометрия*

Пациентам с НО **рекомендовано** проведение исследования слуха (тональной аудиометрии (пороговой)/ тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/ речевой аудиометрии/ игровой аудиометрии/ Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест) каждые 6 мес. при подтвержденной тугоухости и каждые 3-5 лет даже при отсутствии снижения слуха с целью раннего выявления нарушений и проведения лечебных мероприятий. У пациентов с диагностированной тугоухостью контрольные исследования слуха проводят чаще, в среднем, не реже 1р/6 мес. [96].

**(УДД 4 УУР С)**

**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 [70,97].*

### *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 [98,47,48].

**(УДД 5; УУР С)**

**Комментарий**: *Исследование показано при наличии соответствующей симптоматики и/или (у детей) наличии факторов риска [98,47]. В настоящее время отсутствуют четкие указания на сроки, когда должен быть выполнен скрининг на наличие базилярной инвагинации*.

*Наркоз (Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)) проводится по показаниям.*

### ***2.5.8. Остеосцинтиграфия (сцинтиграфия костей всего тела и сцинтиграфия*** поли***позиционная костей)***

- **Рекомендовано** проведение сцинтиграфии костей всего тела/ сцинтиграфии полипозиционной костей детям с НО для выявления метаболически активных очагов костной ткани [99,100].

**(УДД – 4; УУР – С)**

**Комментарий**: *накопление диагностических радиофармацевтических средств говорит о активном процессе костного ремоделирования, в том числе в местах переломов, которые не были выявлены стандартными методами диагностики. Наличие таких очагов может свидетельствовать о необходимости начала или более проведения более активной антирезорбтивной терапии. Может применяться как вспомогательный метод.*

### 2.5.9 Консультации специалистов

- **Рекомендовано:** диагностика и ведение пациентов с НО мультидисциплинарной командой специалистов (приемы (осмотры, консультации) первичные и повторные врача-генетика, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, при необходимости - врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-пульмонолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-оториноларинголога/врача-сурдолога-оториноларинголога, специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре и др.), прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторные, а также врачей других специальностей пациентам, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания) с целью диагностики и оказания качественной медицинской помощи [81,10,101,102].

**(УДД 3 УУР В)**

**Комментарий:** *в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. Необходимость участия специалистов определяется клинической ситуацией.*

- **Рекомендовано** проведение приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога первичного и приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога повторного или приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога детского первичного/приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога детского повторного пациентам с клиническими признаками НО начиная с первого года жизни, в дальнейшем, при выявлении признаков несовершенного дентиногенеза или рисков его развития в среднем, 2 раза в год - с целью диагностики или оценки риска развития нарушений дентиногенеза и проведения профилактических и/или лечебных мероприятий [101,102,103,104].

**(УДД 4 УУР С)**

- **Рекомендовано,** при возможности, проведение интраоперационного нейромониторинга при проведении пациентам с НО хирургических корригирующих вмешательств на позвоночнике (Интраоперационное электрофизиологическое исследование периферических нервов/, Описание и интерпретация данных электрофизиологических методов исследований) с целью предотвращения и/или своевременной диагностики осложнений оперативного вмешательства [105,106,107].

**(УДД 5; УУР С)**

## 2.5.10 *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 жесткого 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 по отношению 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 [108,109].

***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), Х- или О-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 $B_6$) в крови на фоне рахитических изменений костей.

***Х-сцепленный гипофосфатемический рахит (устаревшее название - 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, резистентные к обычным дозам витамина D и его аналогов. Прорезывание зубов происходит с опозданием,

отмечаются дефекты эмали и множественный кариес. Лечение: коррекция дефицита фосфора, активные формы витамина Д и его аналогов и др..

- **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 VIIB, характеризуются нестабильными связками и гиперподвижностью суставов с предрасположенностью к переломам.

***2. Костные опухоли.*** Опухоли, как доброкачественные, так и злокачественные, могут вызывать патологические переломы, врастая 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 остеоидная 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, голеней 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. Проявляется низкоэнергетическими переломами позвонков в сочетании с низкими показателями МПК. 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. Диагноз может быть установлен при исключении НО молекулярно-генетическими методами

**Синдромы с пре- и/или постнатальными фенотипическими симптомами, схожими с НО**, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Синдромы с пре- и /или постнатальными фенотипическими симптомами, схожими с НО.

| **Патология** | **OMIM** | **Ген** | **Локус** | **Протеин** | **Наследование** |
|---|---|---|---|---|---|
| Гнатодиафизальная дисплазия (osteopenia with radiolucent lesions of the mandible) | #166260 | *ANO5* | 11p14.3 | Аноктамин -5 | АД |
| Хайду-Чени синдром | #102500 | *NOTCH2* | 1p12-p11 | Нейрогенный локус трансмембранного рецепторного белка человека | АД |
| Идиопатический ювенильный остеопороз | 259750 | Неизвестен | Неизвестен | Неизвестен | Неизвестно |
| Гипофосфатазия | #241500 | *ALPL* | 1p36.12 | Неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы | АР |
| НО с врожденными контрактурами 1 типа (Брук синдром I тип) | #259450 | *FKBP10* | 17q21.2 | Ген ядерного фактора каппа ß (FKBP10) | АР |
| НО с врожденными контрактурами 2 типа (Брук синдром II тип) | #609220 | *PLOD2* | 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 |
| Синдром остеопороза-псевдоглиомы | #259770 | *LRP5* | 11q13.4 | белок рецептор-связанный липопротеин низкой плотности 5 | АР |
| Спондилоокулярный синдром (остеопороз, | #605822 | XYLT2 | 17q21.33 | Ксилозилтрансфераза | АР |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| катаракта и ретинальная дисплазия) | | | | | |

Клинические проявления и этиологически значимые генетические варианты наследственных нарушений костного метаболизма представлены в Приложении А3.5.

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

## 3.1 Консервативное лечение

### *3.1.1 Бисфосфонаты*

*Механизм действия бисфосфонатов (БФ) заключается в ингибировании активности остеокластов. Бисфосфонаты напрямую блокируют связывание остеокластов с поверхностью кости, что приводит к уменьшению их подвижности и, как следствие, к снижению резорбции (разрушения) кости. Таким образом бисфосфонаты способствуют сохранению костного веса, замедляя процессы разрушения костной ткани и предотвращая ее потерю.*

*Структурно БФ являются химически стабильными производными неорганического пирофосфата (НПФ), природного соединения, в котором две фосфатные группы связаны с центральным негидролизуемым углеродом. Как известно, НПФ способен ингибировать кальцификацию путем связывания с кристаллами гидроксиапатита, это позволило предположить, что регуляция уровня НПФ может быть механизмом контроля минерализации костей.*

*БФ обладают очень высоким сродством к костному минералу, поскольку они связываются с кристаллами гидроксиапатита и преимущественно включаются в участки активного ремоделирования кости, что обычно происходит в условиях, характеризующихся ускоренным обновлением скелета. Помимо способности снижать кальцификацию, БФ ингибируют распад гидроксиапатита, тем самым эффективно подавляя резорбцию костной ткани. Это фундаментальное свойство БФ привело к их клиническому использованию.*

*Также опубликованы данные, что БФ могут ограничивать апоптоз остеобластов и остеоцитов [110,111~~111~~,112~~112~~,113~~113~~,114~~114~~,115~~115~~].*

- Большинству пациентов с несовершенным остеогенезом **рекомендуется** лечение бисфосфонатами (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 с учетом соматического состояния пациента, с учетом противопоказаний (Приложение А3.6). Исследования до и во время терапии – в Приложении А3.7 [116,118,119,51,120,46].

**(УДД 1 УУР А)**

**Комментарии:** *Единого мнения об оптимальной дозе и продолжительности лечения бисфосфонатами при НО в настоящее время нет. При этом признано, что наибольший эффект можно получить в детском возрасте [121].*

- **Рекомендовано** перед началом лечения бисфосфонатами пациентам с НО проведение исследования уровня 25-ОН витамина Д и общего и ионизированного кальция в крови с целью принятия своевременных мер по коррекции гипокальциемии - назначение лекарственных средств, содержащих кальций, как в изолированном виде, так и в виде комбинаций)(например, препараты кальция в комбинации с витамином Д и его аналогами/или другими средствами: например препаратами витамина D и его аналогов перед лечением и в процессе терапии БФ во избежание гипокальциемии [50,121,122,123,124].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *коррекция их дефицита обязательны у всех пациентов перед лечением БФ. Необходимо соблюдение обогащенной кальцием и витамином D диеты.*

- **Рекомендовано** при верифицированном дефиците витамина D у пациентов с НО - назначать ЛС в дозах, превышающих рекомендованные в общей здоровой популяции с целью коррекции гипокальциемии*:* #колекальциферол** (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. Исследования до и во время терапии – в Приложении А3.7 [125,126].

**(УДД 5 УУР С)**

***Комментарии**: При уровне 25-ОН витамин D суммарный менее 30 нг/мл*

*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 и его аналогов. Контрольные исследования до и во время терапии – в Приложении А 3.7 и в разделе 2.3.*

- Взрослым с НО на фоне лечения БФ рекомендуется диета, обогащенная кальцием, или назначение препаратов кальция и препаратов группы витамин D и его аналогов с целью восполнения дефицита и поддержания адекватного обеспечения [50].

**(УДД 5 УУР С)**

- При гипокальциемии пациентам с НО применяют изолированные препараты кальция с максимальным элементарным его содержанием (например, кальция карбонат, входящий в состав БАД к пище в дозе 400-1000мг/сут, а также комбинированные ЛС, содержащие кальций и витамин D с целью восполнения дефицита и поддержания адекватного обеспечения [50, 127].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *являясь пролекарством, витамин-D активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции.*

- **Рекомендовано** проведение рентгеноденситометрии перед началом терапии бисфосфонатами пациентам с НО с целью оценки исходной минеральной плотности костей [121,50].

**(УДД 2 УУР А)**

**Комментарии:** *регионы интереса – поясничный (L1-L4) отдел позвоночника, программа «total body less head»*

- **Рекомендовано** проведение приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога первичного и приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога повторных или приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога детского первичного/приема (осмотра, консультации) врача-стоматолога детского повторных пациентам с НО перед началом терапии бисфосфонатами с целью оценки состояния нижней челюсти и зубов (проводится всем пациентам – 2 раза в год (вне лечения БФ), перед первой инфузией БФ, далее – регулярно (в процессе лечения БФ), частота определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 3-6 мес, при наличии патологии – чаще), проведения до начала лечения БФ пациентам с НО: санации активных очагов инфекции, очагов высокого риска развития инфекционного процесса, необходимых общестоматологических и ортодонтических хирургических вмешательств в полости рта, профилактики 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.). [128,248].

**(УДД 2 УУР А)**

**Комментарий:**. *Приблизительно в 50% случаев несовершенному остеогенезу, сопутствует несовершенный дентиногенез, сопровождающийся стоматологическими и ортодонтическими проблемами. В связи с этим лечение БФ начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства.*

- Рекомендовано планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения у детей с НО с учетом начала терапии БФ с целью выбора оптимального срока проведения оперативных вмешательств (воздержаться от применения БФ на протяжении 4 месяцев до и 4 месяцев после оперативного вмешательства) [129,130].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарий**: *осуществляется анализ анамнестических данных, документации в отношении проведенного ранее оперативного ортопедического лечения (корригирующие 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 месяцев до планируемого или после проведенного вмешательства (лечение БФ может быть возобновлено/начато и ранее − после рентгенологического подтверждения заживления) [130]*.

- **Рекомендовано** исключение/подтверждение беременности (у лиц женского пола фертильного возраста с НО) перед решением о назначении БФ с целью уточнения отсутствия/наличия противопоказаний к лечению [131,132,133].

**(УДД 4 УУР С)**

**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 принимать меры предохранения от наступления беременности.*

*В случае жизнеугрожающего для беременной женщины состояния может быть рассмотрено в индивидуальном порядке продолжение лечения БФ.*

*Имеются сообщения о применении БФ у беременных без серьезных осложнений для матери и ребенка [133,134]*.

*В 65 беременностях наблюдалось снижение гестационного возраста, снижение масса тела при рождении, гипокальциемия и гиперфосфатемия были связаны с при применении бисфосфонатов до или во время беременности [135]. Важно отметить, что ни одно исследование на сегодняшний день не выявило какого-либо увеличения частоты врожденных дефектов или долгосрочных побочных эффектов [121].*

### ***3.1.1.1 Применение бисфосфонатов у детей с НО***

- При лечении детей с НО препаратами из группы бисфосфонатов **рекомендовано** в качестве средства первой линии применять #золедроновую кислоту** (#ЗлК**) с терапевтической целью. Наиболее широко у детей с НО применяется следующий режим дозирования #ЗлК**, Наиболее широко у детей с НО применяется режим дозирования #ЗлК**, указанный в таблице 4, разведение препарата – в таблице 5:

Таблица 4.
Дозирование ЛС на основе #ЗлК** у детей с НО [5049]

| **Возраст** | **Дозировка** | **Частота введения** |
|---|---|---|
| <2 лет, первое введение в/в бифосфонатов | 0.0125 мг/кг массы тела, однократное введение | |
| <2 лет, последующие введения в/в бифосфонатов | 0.025 мг/кг массы тела, однократное введение | 3 месяца |
| >2 лет, 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 5.
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. | | |

[127,136,137,138,139,140,141].

**(УДД 2 УУР А)**

**Комментарии:** *препарат имеет наиболее длительный опыт использования, подтверждающий эффективность, безопасность и удобный режим введения.*

*Препараты #золедроновой кислоты** требуют меньшей длительности инфузии и кратности введения.*

***3.1.1.2 Применение бисфосфонатов у взрослых с НО***

***Лечение взрослых пациентов:***

- По достижении 18 лет пациентам с НО **рекомендовано** провести рентгеноденситометрию (измерение уровня МПКТ в стандартных точках). При уровне Z-критерия менее -2, с терапевтической целью рекомендовано начать терапию бисфосфонатами. Бисфосфонаты - препараты первой линии. Возможно применение в порядке приоритетности:
  - #Золедроновой кислоты** в виде внутривенной инфузии в дозировке 4 мг каждые 6 месяцев [147]

**(УДД 4 УУР С)**

  - #Алендроновой кислоты** перорально в дозировке 10 мг в день [150~~150~~]
  - Бисфосфонаты и #альфакальцидол** 1 мкг/сут ежедневно – до 9 лет [151, 152].

**(УДД 2 УУР А)**

**Комментарии:** *Общая длительность терапии не регламентирована, при достижении уровня Z критерия менее -2,0 возможны «лекарственные каникулы». В наблюдениях совместное применение #альфакальцидола** и бисфосфонатов – до 9 лет.*

*Использование #алендроновой кислоты** ограничено в связи с развитием побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом: имеются сообщения о более высокой частоте нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании пероральных форм бисфосфонатов (#аледроновая кислота**), однако данные*

*на сегодняшний день противоречивы [144,145,146,153]. Рядом специалистов расматривается в качестве временной меры.*

- Рекомендовано применение взрослым пациентам с НО #Ибандроновой кислоты в виде внутривенной инфузии в дозировке 0,3–2 мг (0,016–0,2 мг/кг массы тела) каждые три месяца с постепенным повышением дозы с терапевтической целью [16].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *опыт применения у пациентов с НО не очень большой*

#### 3.1.1.3 Терапия БФ во время беременности у пациенток с НО

- Пациентке при планировании беременности **рекомендуется** (при возможности) прекращение терапии бисфосфонатами по крайней мере за 6-12 месяцев до наступления беременности. Если же беременность наступила на фоне проведения терапии бисфосфонатами, то на все время беременности рекомендовано рассмотреть прекращение терапии [154,155,156,157].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *в случае жизнеугрожающего для беременной женщины состояния - может быть рассмотрено в индивидуальном порядке продолжение лечения БФ*

*Имеются сообщения о применении БФ у беременных без серьезных осложнений для матери и ребенка [133,134].*

*В 65 беременностях наблюдалось снижение гестационного возраста, снижение массы тела при рождении, гипокальциемия и гиперфосфатемия были связаны с при применении бисфосфонатов до или во время беременности [135]. Важно отметить, что ни одно исследование на сегодняшний день не выявило какого-либо увеличения частота врожденных дефектов или долгосрочных побочных эффектов [121].*

### 3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано пациентам с тяжелыми проявлениями НО, особенно если операция требует сложного позиционирования больного при планировании оперативных вмешательств под общей анестезией выполнить рентгенографию шейного отдела позвоночника (в боковой проекции) с целью оценки риска базилярной инвагинации и атланто-затылочного вывиха [268].

**(УУР С; УДД 5)**

**Комментарии:** *В случае подозрений на патологию производятся соответствующие ситуации обследования.*

- Рекомендовано при необходимости проведения анестезии (Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)) при хирургическом лечении у пациентов с НО уделять им особое внимание, включая обеспечение правильного положения, интраоперационное ведение и послеоперационную аналгезию с целью предотвращения осложнений, в т.ч. травмирование [269].

**(УУР С; УДД 5)**

**Комментарии:** *анестезиологические проблемы (например, трудности с обеспечением проходимости дыхательных путей, неспособность выполнить блокаду периферических нервов и нейроаксиальную анестезию (Эпидуральная анестезия/ Спинальная анестезия/ Спинально-эпидуральная анестезия) в целом встречаются редко. Однако у детей с тяжелым НО могут наблюдаться такие проявления как, например, значительная кровопотеря, трудности с катетеризацией кубитальной и других периферических вен/катетеризацией подключичной и других центральных вен). Из-за хрупкости костей в периоперационном периоде следует проявлять осторожность, чтобы предотвратить переломы при изменении положения тела*

***3.2.1 Ортопедическое и хирургическое лечение.***

***Основными показаниями к хирургическому лечению пациентов с НО*** *являются 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, стенозы и нестабильность на уровне кранио-вертебрального перехода [158~~158~~,159,160,161].*

***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 [162,163]. Хирургическое лечение приводит в конечном итоге к увеличению двигательной активности, созданию условий для формирования или улучшения автономности и повышения качества жизни пациента. [164~~164~~,165~~165~~,166].*

*Оптимальным моментом для оперативной коррекции является возраст, когда ребенок физиологически готов к вертикализации и ходьбе [167,168,169].*

- **Рекомендовано** решение о необходимости проведения хирургического вмешательства пациентам с НО в индивидуальном порядке мультидисциплинарной группой специалистов, имеющих знания и опыт в лечении данной патологии с целью проведения оптимально качественного вмешательства [166~~166~~,170~~170~~,171~~171~~,172,173~~173~~,174~~174~~,175,176,177,178].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *обязательно участие врача-травматолога-ортопеда и специалиста, имеющего опыт в ведении пациентов с НО (например, врач-нефролог/врач-эндокринолог/врач-детский эндокринолог/врач-педиатр).*

- 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 [179,180].

**(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 [181~~181~~,182~~182~~]. 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 у детей **рекомендуется** приоритетно (в качестве операции выбора) использование остеосинтеза (интрамедуллярный стержневой остеосинтез) телескопическими имплантатами (примеры наименований медицинских изделий - в Приложении А3.8), изменение длины которых происходит синхронно с ростом сегмента конечности за счет особого способа фиксации в эпифизах, для обеспечения постоянного внутрикостного армирования на большом протяжении длинных трубчатых костей [183,184] .

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *особенности проведения остеосинтеза у детей с НО представлены в Приложении А3.9*

- Изолированное применение накостного остеосинтеза (пластинами (примеры наименования медицинских изделий – в Приложении А3.8), винтами (Примеры наименования медицинских изделий – в Приложении А.3.8), как способа коррекции деформаций или лечения переломов рекомендовано использовать очень ограничено и, в большинстве случаев, нежелательно у пациентов с несовершенным остеогенезом вследствие создания зоны высокого напряжения и повышению риска перелома на границе кость/имплантат [200,183~~183~~]. Однако, в качестве дополнительного средства фиксации к телескопическим имплантатам (примеры наименования медицинских изделий – В Приложении А3.8) для коррекции ротационных смещений или при повышенной нестабильности в зоне остеотомии может быть применено использование пластин с угловой стабильностью и монокортикальной фиксацией (примеры наименования медицинских изделий – В Приложении А3.8) *[201,202,203]*.

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарий:** *В то же время такой подход требует дополнительной операции по удалению пластин (примеры наименования медицинских изделий – В Приложении А3.8) после достижения сращения остеотомии и не предполагает ранней нагрузки на оперированную конечность Сочетание телескопического имплантата (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) и ограниченного по времени и объему внешнего остеосинтеза (Реконструкция кости. Остеотомия кости с испльзованием комбинируемых методов фиксации) 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 [184,259]*.

### *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.*

- Рекомендовано для пациентов с НО ортопедическое сопровождение (прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторные), 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 с целью сохранения/достижния максимально возможного качества жизни [184,197,198,204].

**(УДД 4 УУР С)**

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

- Рекомендовано пациентам с НО и переломами костей минимизировать время иммобилизации и период без функциональной нагрузки конечности с целью избежать вторичного остеопороза [207~~207~~,208~~208~~,209~~209~~]:

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 [167].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *при тяжелых типах несовершенного остеогенеза (тип III, IV) повышенная частота переломов отмечается в дошкольном и школьном возрасте [205,206].*

- Рекомендовано пациентам с НО и переломами костей проводить практически полное устранение смещения отломков является, так как консолидация переломов с угловыми деформациями более 20° и более предрасполагает к повторным патологическим переломам – с целью предупреждения повторных переломов [210~~210~~,211~~211~~,212~~212~~].

**(УДД 4 УУР С)**

- При лечении переломов у детей с НО, в большинстве случаев рекомендуется применять консервативную тактику (наложение гипсовой повязки при переломах костей или наложение иммобилизационной повязки при переломах костей, наложение шины при переломах костей, снятие гипсовой повязки (лонгеты)) с целью достижения костного сращения и предотвращения необоснованного хирургического вмешательства [207, 208, 209, 262].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *в хирургическом лечении нет необходимости при неосложненном течении переломов.*

- При лечении переломов, произошедших на фоне уже существующих деформаций, **рекомендуется** у детей с НО выполнять интрамедуллярный стержневой остеосинтез (телескопический интрамедуллярный остеосинтез) в сочетании с хирургической коррекцией угловых и торсионных деформаций [192~~192~~,197~~197~~,213~~213~~,214]. Первичное применение интрамедуллярного остеосинтеза стержневого телескопическими имплантатами (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) снижает частоту вмешательств в будущем по сравнению с остеосинтезом традиционными, нетелескопическими средствами *[169~~169~~]*.

**(УДД 4 УУР С)**

***3.2.4 Особенности ортопедической хирургии конечностей у взрослых с НО***

*Типичные ортопедические проблемы у взрослых с несовершенным остеогенезом: переломы, деформации, ранние дегенеративные изменения в суставах [215,216~~216~~,217~~217~~].*

*Консервативное лечение проводится при закрытых переломах без смещения [215~~215~~].*

- При лечении переломов у взрослых с НО, в большинстве случаев, рекомендуется применять консервативную тактику (наложение гипсовой повязки при переломах костей или наложение иммобилизационной повязки при переломах костей, наложение шины при переломах костей, снятие гипсовой повязки (лонгеты)) с целью достижения костного сращения и предотвращения необоснованного хирургического вмешательства [215, 216].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *в хирургическом лечении нет необходимости при неосложненном течении переломов*

- При необходимости проведения хирургического лечения переломов конечностей у взрослых пациентов с НО рекомендовано предпочтение отдавать интрамедуллярной фиксации (интрамедуллярный стержневой остеосинтез), позволяющей армировать кость на максимальном протяжении но, возможно и комбинированное использование накостного, внутрикостного и чрескостного остеосинтеза, решение принимается индивидуально в зависимости от характера перелома, состояния костной ткани и размера костномозгового канала [215,216].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:** *примеры медицинских изделий, применяющихся при хирургическом лечении переломов трубчатых костей нижних конечностей и плечевой кости - в Приложении А3.8*

- Рекомендуется взрослым пациентам с НО с переломами трубчатых костей с целью их коррекции при выборе медицинского изделия ориентироваться на размер костномозгового канала:

- При малом размере костномозгового канала возможно использование любых интрамедуллярных конструкций, подходящих по диаметру, в том числе телескопических имплантатов (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), с дополнительной фиксацией накостной пластиной (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) или аппаратом внешней фиксации (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8).

- При облитерированом или очень узком костномозговом канале остеосинтез может быть выполнен пластиной (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) или аппаратом внешней фиксации (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) [215, 216~~216~~].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарии:**

*При выполнении реконструктивной хирургии высок риск несращений или замедленной консолидации [215, 216~~216~~]. Применение комбинированных методик снижает риск несращений.*

*Следует отметить, что при изолированном остеосинтезе накостными конструкциями - пластинами (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) они должны быть удалены после сращения перелома для снижения внешнего давления на кость и уменьшения напряжения на границе металл/кость, которое может приводить к повторным переломам.*

- Рекомендовано взрослым пациентам с НО проведение эндопротезирования сустава/ артропластики коленного сустава/артропластики тазобедренного сустава только при наличии показаний и с осторожностью в связи с особенностями основного заболевания [263, 264, 265].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:**

*Артропластика основана на применении соответствующих медицинских изделий (примеры представлены в Приложении А3.8)*

*Учитывая возможное многообразие изменений суставов у пацентов с НО, может потребоваться индивидуальное изготовление компонентов эндопротезов (например, эндопротезы суставов индивидуального изготовления и др.). В основной массе можно использовать стандартные эндопротезы суставов, но при этом обязательно тщательное проведение предоперационного обследования (Рентгенография пораженной части костного скелета, Компьютерная томография сустава (см. подраздел 2.4)) и планирование, а также*

*заготовка всего диапазона необходимых размеров компонентов эндопротезов суставов [167, 263, 266].*

### *3.2.5. Хирургическое лечение деформаций позвоночника*

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

- **Рекомендовано** пациентам с НО хирургическую коррекцию кифосколиоза (Кифопластика/Коррекция деформации позвоночника) рассматривать при:
  - величине деформации более 45° по Cobb,
  - прогрессировании более 4° в год;
  - неэффективности консервативной терапии с лечебной целью [218].

**(УДД 5 УУР С)**

- **Рекомендовано** для коррекции кифосколиоза пациентам с НО использовать наборы имплантатов для транспедикулярной фиксации позвоночника и наборы инструментов для транспедикулярной фиксации позвоночника (системы многоопорной фиксации с транспедикулярными опорными точками или их комбинацией с крюками (гибридные системы)) в сочетании с костной пластикой дорсальных структур позвоночника в зоне фиксации аутокостью, аллокостью и имплантат костного матрикса, композитный, комплект изделий из гидроксиапатита с коллагеном и антимикробными средствами для заполнения костных полостей, стерильный; материалы для восстановления целостности и регенерации костной ткани, стерильный (имплантат костного матрикса, синтетический, не антибактериальный) т.п. Также используются системы динамической фиксации с транспедикулярными опорными точками или их комбинацией с крюками (гибридные системы) (набор имплантов для систем транспедикулярной фиксации диаметром от 3,5 до 5.5 мм с коннекторами и их аналоги) [107,140,130,220]. [219]

**(УУР С; УДД 4)**

**Комментарий:** *целесообразно использование максимального количества точек фиксации с целью расширения возможностей коррекции и усиления прочности фиксации [38]. Тазовая фиксация показана при выраженных и ригидных перекосах таза (консенсус авторов КР).*

- Рекомендовано пациентам с НО и кифосколиозом этапные дистракции систем контроля роста по классификации Skaggs (2014) выполнять в среднем раз в 6-12 месяцев в зависимости от возраста и степени прогрессирования деформации с лечебной целью [221]. Абсолютным

показанием к применению дистрактора костного ортопедического внутреннего (реберно-позвоночного дистрактора) (возможно в комбинации с дистрактора костного ортопедического внутреннего реберно-реберным дистрактором) набора имплантов для систем транспедикулярной фиксации диаметром от 3,5 до 5.5 мм с коннекторами VEPTR и их аналоги является синдром торакальной недостаточности [222].

**(УУР С; УДД 5)**

- В качестве альтернативных опций пациентам с НО при деформациях позвоночника **рекомендовано** селективное применение системы костного цемента повышенной вязкости (пластика позвонка), а также использование вариантов многоуровневой остеотомии позвоночника типа Schwab 1-2 (Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием комбинируемых методов фиксации/Реконструкция кости) *[219~~219~~]*.

**(УДД 4 УУР С)**

### *3.2.6. Хирургическая коррекция спондилолистеза*

*Клиническая значимость и естественное течение спондилолиза и спондилолистеза у пациентов с НО 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** пациентам с НО при спондилолистезе селективное проведение динамической фиксации позвоночника (Транспедикулярная фиксация пояснично-крестцового отдела позвоночника, открытым доступом) и межтелового спондилодеза (Артродез позвоночника/Артродез позвоночника (спондилодез) с использованием видеоэндоскопических технологий) с целью коррекции/ Акципитоспондилодез) [130,220].

**(УУР С; УДД 4)**

**Комментарий:** *Выбор доступа и технологии межтелового спондилодеза (PLIF – Posterior Lumbar Interbody Fusion (Задний поясничный межтеловой спондилодез), TLIF – Transforaminal Lumbar Interbody Fusion (Транфораминальный поясничный межтеловой спондилодез), ALIF – Anterior Lumbar Interbody Fusion (Передний поясничный межтеловой спондилодез), а также зоны инструментации определяются врачом-хирургом/врачом-детским хирургом/врачом-травматологом-ортопедом.*

***3.2.7. Хирургическое лечение патологии кранио-цервикального перехода***

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

- **Рекомендовано** при базилярной импрессии у пациентов с НО выполнение краниоцервикальной инструментальной фиксации с вариантами тракции или без (Декомпрессия краниовертебрального перехода/Декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая/Декомпрессия позвоночного канала с имплантацией стабилизирующей системы) с целью коррекции базилярной импрессии [39,224].

**(УУР С; УДД 4)**

- Реже при базилярной импрессии у пациентов с НО **рекомендуется** выполнение задней/передне-задней декомпрессии ствола и спинного мозга (Декомпрессия краниовертебрального перехода/Декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая/Декомпрессия позвоночного канала с имплантацией стабилизирующей системы) с окципитоспондилодезом (Акципитоспондилодез) Передний межтеловой спондилодез шейного отдела позвоночника, открытым доступом, Окципитоспондилодез, открытым доступом).

Применяются стандартные доступы, в том числе с трансназальной видеоассистенцией. В качестве фиксирующих конструкций используются стандартные полиаксиальные винты, а также крючки и проволока хирургическая стальная стерильная (для субламинарной фиксации) [39,224].

**(УУР С; УДД 4)**

**Комментарии:** *Имеется риск возникновения неврологических осложнений у пациентов с несовершенным остеогенезом на фоне патологии кранио-цервикального перехода при интубации.*

***3.2.8 Хирургические вмешательства по поводу нарушения слуха***

- Рекомендовано селективное проведение оперативного вмешательства по поводу снижения слуха пациентам с НО стапедотомию платинотомию/платинэктомию с интерпозицией венозного шунта за счет подножной пластины с целью улучшения/сохранения слуховой функции [225]

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *имеется небольшое число сообщений об оперативном вмешательстве по поводу патологии ЛОР-органов у пациентов с НО.*

*У пациентов с НО обнаруживались такие патологические изменения как: фиксация стремени, утолщение стопы и хрупкие или сломанные ножки стремени [225].*

*Тем не менее, согласно проведенному систематическому обзору и метаанализу текущих методов лечения потери слуха при НО, эффективность операций на стремечке имеет низкий уровень успеха 59,08%, а другие методы лечения потери слуха при НО (например, кохлеарные имплантаты, слуховые аппараты с костной проводимостью и имплантируемые импланты) слуховые аппараты) показали себя осуществимыми и успешными в улучшении потери слуха у пациентов с НО в очень немногих случаях. Необходимы дальнейшие исследования для понимания механизма(ов) НО, приводящего к потере слуха, развития существующих и разработки новых стратегий лечения для предотвращения или уменьшения потери слуха при НО [226, 227,228].*

## 3.3 Иное лечение

### *3.3.1 Применение #соматропина**

- Детям с НО, у которых отмечается задержка роста с дефицитом гормона роста, **рекомендовано** #соматропина** 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. Детям, у которых не было достигнуто или не сохраняется повышение скорости роста через 6 месяцев, впоследствии назначается 0,2 МЕ/кг в сутки с целью улучшения обмена в костной ткани, в том числе, метаболизма коллагена, увеличению МПКТ и скорости роста, исследования до и во время терапии – в Приложении А3.7 Лечение #соматропином** возможно совмещать с применением препаратов из группы БФ с целью взаимодополняющего положительного воздействия на увеличение плотности костной ткани, стимуляцию роста пациента [229,230,231~~231,~~ 232~~232~~].

**(УУР А; УДД 2)**

**Комментарий:**

*Применение #соматропина** не снижает риски переломов костей у пациентов с НО***.** [231,232].

*Действие препарата направлено, в том числе, на стимуляцию костного метаболизма и нормализацию минерального уплотнения костей у детей с дефицитом гормона роста. В связи с этим было высказано мнение, что #соматотропин** может быть эффективен и у детей с тяжелым НО. Однако гормон роста показал лишь ограниченное улучшение плотности костной массы и, в настоящее время, он не используется рутинно в качестве терапевтического средства у детей с НО [37].*

*3.3.2 Терапия боли*

- **Рекомендовано** пациентам с НО проведение терапии, направленной на уменьшение болевых ощущений, при необходимости: применяются методы физиотерапевтического воздействия (назначаются в рамках приема (осмотра, консультации) врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре первичного и повторных/ приема (осмотра, консультации) врача-физиотерапевта и др.) [88~~88~~,233~~233~~,234,235]. При необходимости может быть рассмотрено назначение препаратов, обладающих обезболивающим действием по общим принципам терапии боли [10~~10~~]. Например, опиоидные анальгетики и/или парацетамол**[234]. [88,233~~233~~,234,235].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *уменьшение боли у пациентов с НО отмечается на фоне терапии бисфосфонатами, в ряде случаев – после хирургической/ортопедической коррекции.*

- При наличии болевого синдрома, не связанного с переломами, **рекомендовано** пробное назначение взрослым пациентам с НО бисфосфонатов в стандартных дозировках с целью купирования болевого синдрома [120], при недостаточном эффекте - назначение препарата группы АТХ Габапентиноиды N02BF (#Габапентин 900 мг/сут) или препарата группы АТХ Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов N06AA #Амитриптилин 10 мг/сут) [236].

**(УДД – 4; УУР – С)**

*3.3.3 Возможные варианты терапии при особых ситуациях*

- При наличии переломов в течение предыдущего года **рекомендовано** селективное применение взрослым пациентам с НО назначение следующих групп препаратов с целью улучшения минеральной плотности костей:
  - #Терипаратид** в дозировке 20 мкг подкожно ежедневно, длительность около 18 мес. [237].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *опубликованы данные по длительности применения до 18 мес. Имеются сообщения об эффективности синтетического паратиреоидного гормона (#терипаратид**) у взрослых с НО. Препарат в рутинной практике используется для лечения остеопороза в постменопаузе и приводит к увеличению плотности костной массы. Исследования*

*продемонстрировали увеличение МПКТ у больных с НО, в первую очередь I типа. Показано, что у взрослых с НО синтетический паратиреоидный гормон (#терипаратид**), который также используется при лечении остеопороза в постменопаузе, приводит к увеличению плотности костной массы [38,39,40]. #Терипаратид** не исследовался у детей из-за повышенного риска остеосаркомы, о котором сообщалось в исследованиях на животных [41].*

- #Деносумаб** в дозировке 60 мг подкожно каждые 6 месяцев. Длительность применения не ограничена [238,239].

**(УДД 4 УУР С)**

- **Рекомендовано селективное** 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 [239].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:** *#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 #деносумаб** при других типах НО.*

*Основным показанием к применению #деносумаба** является остеопороз в периоде менопаузы. Однако, данное исследование продемонстрировало хорошие результаты применения #деносумаба** у пациентов и с НО, в том числе и относительно высокую безопасность [33,34].*

- **Рекомендовано селективное** применение #ромосозумаба пациентам при тяжелой форме НО с целью уменьшения костной резорбции в дозировке 210 мг/мес подкожно курсом 12 мес [240].

**(УДД 4 УУР С)**

**Комментарии:**

*Из-за расхождения информации о побочных эффектах этого препарата необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением [45].Также требуют отдельного анализа и вопросы клинико-экномического обоснования применения препарата [242].*

*В мире продолжаются клинические исследования эффективности новых фармакологических молекул*

## 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 возможно в значительной степени компенсировать функциональный дефицит и достичь полноценной социализации таких пациентов. Пациенты должны получать образование, посещать спортивные секции [Федеральный закон от 01.12.2014 N 419-ФЗ (ред. от 12.12.2023) «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам социальной защиты инвалидов в связи с ратификацией Конвенции о правах инвалидов», Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»]. 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.*

*Доказано, что пациенты, обладающие хорошим уровнем двигательной активности, переносят меньше хирургических вмешательств в течение жизни (в основном это пациенты с I типом НО) [246,249,250].*

*Следует помнить, что большинство пациентов с легким и умеренным течением НО способны ходить самостоятельно с помощью вспомогательных средств для передвижения или без них, однако снижение мышечной силы, утомляемость и/или боль могут ограничивать выносливость и/или участие в занятиях спортом [270].*

- **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 (услуги перечислены в комментарии) [233,243,244,245,246].

**(УУР – С; УДД – 5)**

**Комментарий:** *Доказано, что в результате непрерывных реабилитационных занятий в течение 12 недель у детей с НО увеличивается мышечная сила и расширяется двигательный режим [247].*

***Основными целями реабилитационных мероприятий*** *при НО являются: увеличение массы костной ткани, развитие мышечной силы, контроль болевого синдрома и максимальное повышение мобильности пациентов.*

***Основными задачами реабилитации****, к которой относятся: лечебная физкультура (Лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей/ Упражнения для укрепления мышц лица и шеи/лечебная физкультура с использованием тренажера/Тренировка с биологической обратной связью по опорной реакции/Аппаратные стато-кинетические нагрузки, Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при переломе костей), обучение родителей навыкам обращения с детьми с диагностированным НО, применение ортезов и обуви ортопедической (малосложной/готовой) обуви, кинезиотерапия/ гидрокинезотерапия при переломе костей/ Лечебное плавание в бассейне/Лечебная физкультура в бассейне/Лечебная механотерапия в воде/, баланстерапия, механотерапия, роботизированная механотерапия, массаж (Общий массаж медицинский/ Массаж при переломе костей), логопедические занятия (консультация и занятия с медицинским логопедом: медико-логопедическое исследование при дизартрии медико-логопедическая процедура при дизартрии), эрготерапия, являются:*

- *усиление микроциркуляции в мышцах и опосредованно в костях;*
- *коррекция мышечно-суставной слабости и создание «мышечного корсета»;*
- *уменьшение болевого синдрома;*
- *стимуляция деятельности остеобластов механической нагрузкой с целью увеличения минеральной плотности костей;*
- *улучшение работы сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы за счет дозированных аэробных нагрузок и респираторного тренинга;*
- *улучшение координации движения и повышение двигательной ловкости;*

- *проведение поэтапной вертикализации при отсутствии противопоказаний (вертикализация показана при отсутствии высокого риска перелома, который рассчитывается при оценке минеральной плотности костей и характера костных деформаций нижних конечностей);*
- *обучение пациента и его ближайших родственников режиму двигательных нагрузок с минимальным риском травматизации;*
- *психологическая работа с пациентом и его ближайшими родственниками.*

  ***Комментарий:*** *при реабилитации пациентов с НО должны учитываться факторы, влияющие на социализацию и качество жизни (очное посещение детского сада, школы (при возможности), физическая активность, общение, полноценное образование [270]*

***Основными сложностями реабилитации*** *является трудность дозирования нагрузки и сложно-комбинированные нарушения статики и биомеханики движений в сочетании со страхом двигательных нагрузок у пациентов и их родственников.*

***Реабилитационные программы*** *зависят от возраста пациента с НО, степени тяжести заболевания и функционального дефицита, который оценивается по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.*

- В случае, если диагноз установлен в периоде новорожденности (дети с тяжелыми формами НО), реабилитацию рекомендовано направлять на обучение родителей безопасному обращению с ребенком, обеспечениечастой смены положения тела, выкладывания на живот и т.д. с целью профилактики таких состояний как платицефалия, кривошея и сгибательные контрактуры в тазобедренных суставах, обусловленные использованием мягких поверхностей для укладки ребенка, которые сильно ограничивают его в движении [244, 245, 246].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано детям с НО обучение уходу за собой обозначать в целях реабилитации и согласовывать с ребенком и семьей с целью достижения наилучших из возможных для пациента результатов реабилитации [246, 270].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Занятия лечебной физической культурой пациентам с НО рекомендовано начинать с контроля положения головы и шеи, балансирования сидя и поэтапной вертикализации (Лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей/ Упражнения

для укрепления мышц лица и шеи/лечебная физкультура с использованием тренажера/Тренировка с биологической обратной связью по опорной реакции/Аппаратные стато-кинетические нагрузки, Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при переломе костей) с целью предупреждения травм [244, 245, 246].
**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано реабилитацию более старших детей направлять на увеличение мышечной силы, моторной ловкости, функциональное развитие и формирование самостоятельности с целью обеспечения максимально возможного качества жизни и формирования/сохранения навыков самообслуживания [244~~244~~, 245, 246].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано детям с НО и проблемами с жеванием и глотанием из-за слабости мышц – занятия с медицинским логопедом (медико-логопедическое исследование при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дисфагии) с целью укрепления мышц [246].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано взрослым пациентам с НО проведение медицинской реабилитации, реабилитационная программа должна быть адаптирована к функциональным нарушениям каждого отдельно взятого пациента с целью достижения максимально возможных реабилитационных целей в соответствии с состоянием пациента [270, 271].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано у пациентов с НО, уже подвергшихся корригирующим операциям, несмотря на опороспособность нижних конечностей имеющих страх опоры на ноги и вертикализации использовать вертикализаторы (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8),_ортез(ы) (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) с целью преодоления страха опоры, вертикализации и обеспечения максимально возможных для пациента физических возможностей и качества жизни [246, 270, 271].

**(УУР – С; УДД – 5)**

**Комментарий:** *после переломов у пациентов с НО нередко формируется страх опоры на ноги и вертикализации*

- Рекомендовано пациентам с НО проведение осевых нагрузок и упражнений на укрепление мышц в воде (например: Лечебное плавание в бассейне, Лечебная физкультура в

бассейне, Индивидуальное занятие лечебной физкультурой в бассейне, Групповое занятие лечебной физкультурой в бассейне, Лечебная механотерапия в воде, Гидрокинезотерапия при переломе костей и др.) с целью достижения реабилитационных целей при сниженном риске получения травмы [248~~248, 270, 272~~].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано пациентам с НО после коррекции деформаций нижних конечностей селективно (по решению лечащего врача) интраоперационно снимать слепки с пациента и изготавливать ортезы (индивидуальные шарнирные) для достижения реабилитационных целей [251].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано пациентам НО после перелома или оперативного лечения повторно оценивать активный диапазон движений в суставе, мышечную силу и функцию пораженной конечности (в рамках приема (осмотра, консультации) врача-травматолога ортопеда первичной и повторных и/или специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре и др.) с целью уточнения состояния и составления/коррекции реабилитационной пограммы (определение реабилитационной способности) [246, 270]

**(УУР – С; УДД – 5)**

**Комментарии:** *раннее начало реабилитации после перелома важно для оценки функциональных последствий перелома, проведения дополнительных вмешательств при необходимости и профилактики фиксации патологических поз.*

- Рекомендовано пациентам с НО проведение упражнений, направленных на укрепление мышц туловища и увеличения объема легких (Лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей и др.) с целью улучшения способности пациентов позиционировать себя и ходить, а также уменьшить хроническую боль в спине и увеличить респираторные возможности пациента [246, 270, 271].

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано пациентам с НО при реабилитации применять компенсационные стратегии, адаптацию окружающей среды (Процедуры по адаптации к условиям макросреды) и

вспомогательные устройства (адаптивное оборудование), например: кровати (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), , дневные/ночные шины (голеностопные туторы) (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) или ортезы (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), длинные шины для ног (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8.), ортезы для верхней конечности (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), приспособление для помощи при вставании ручное, приспособление для помощи при вставании электрическое, кресло-коляска электрическая, вертикализатор (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), подъемник (лифт) для безопасного перемещения, пандусы, подъемники, в т.ч. приспособления для ванных комнат и туалетов (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) , специальные кровати (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) и матрасы (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) с целью компенсации функционального дефицита и обеспечения наилучшего из возможных для пациента качества жизни [246, 270]

**(УУР – С; УДД – 5)**

- Рекомендовано предоставить пациенту с НО соответствующие средства передвижения в соответствии с тяжестью состояния и типом подвижности: трости (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8)/костыли (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом/сопровождающим лицом (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), кресла-коляски, с электродвигателем, управляемые пациентом/сопровождающим лицом (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), передне- или заднеопорные ходунки (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) [270].

**(УУР – С; УДД – 5)**

Рекомендовано пациентам с НО подбирать кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом/сопровождающим лицом или кресла-коляски, с электродвигателем, управляемые пациентом/сопровождающим лицом (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8) индивидуальным потребностям с целью обеспечения повседневной подвижности, но исключая неоправданное снижение физической нагрузки (гиподинамию) [270].

**(УУР – С; УДД – 5)**

**Комментарии:** *использование этих медицинских изделий должно соответствовать потребностям пациента в участии и не должно заменять стояние и ходьбу.*

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

### *5.1 Профилактика*

- **Рекомендуется** медико-генетическое консультирование (прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторные) семьи с отягощенным анамнезом по НО при планировании деторождения с целью минимизации риска рождения больного ребенка в семьях с высоким риском рождения ребенка с НО возможно использование вспомогательных технологий для рождения здорового ребенка (Экстракорпоральное оплодотворение, культивирование и внутриматочное введение эмбриона/ Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов, предимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания (ПГТ-М) методом полимеразной цепной реакции/ методом высокопроизводительного секвенирования)) [75].

**(УДД- 5 УРР – С)**

**Рекомендуется** проведение ежегодной вакцинации против гриппа в связи с опасностью респираторных инфекций для пациентов с НО с профилактической целью [81].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *НО не является противопоказанием для вакцинации любыми вакцинами, в т.ч., включенными в Национальный календарь 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.*

- **Рекомендовано** пожизненное диспансерное наблюдение пациентов с НО (Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда, Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога/врача-

нефролога/врача-генетика/врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача). Частота - в среднем – 1 р/6 месяцев (при необходимости – чаще).

При необходимости проводятся приемы (осмотры, консультации) первичные и повторные врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, 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, врача-фидиотерапевта и др. первичные и повторные), прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторные, а также врачей других специальностей, медицинского логопеда пациентам, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

Объем и частота лабораторных и инструментальных исследований для динамического наблюдения представлены в разделе 2.) с целью контроля состояния, своевременного выявления прогрессирования болезни, осложнений заболевания/терапии и их коррекции [81,10,101,102].

**(УДД 3 УУР В)**

### *5.2.1 Наблюдение беременных женщин и родоразрешение в случае выявления у будущего младенца несовершенного остеогенеза*

- Рекомендовано беременным женщинам в случае выявления у их будущих младенцев несовершенного остеогенеза или с подозрением на несовершенный остеогенез у внутриутробного ребенка соблюдать соответствующий рацион питания и заниматься физическими упражнениями во время беременности с целью обеспечить оптимальное здоровье для себя и своего будущего ребенка. [71,72,73].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *На сегодняшний день исследования показывают, что необходимо принимать стандартное количество препаратов кальция и витамина D и его аналогов, однако не существует лекарств и биологически активных добавок, которые могли бы предотвратить развитие заболевания и/или сделать его проявления менее тяжелым [71,72,73].*

- Рекомендовано в процессе наблюдения за беременной женщиной индивидуально решить вопрос о способе родоразрешения (естественным путем или путем кесарева сечения) с целью обеспечения максимально безопасного родоразрешения [71,72,73].

**(УДД 5 УУР С)**

**Комментарий:** *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). Однако имеются данные, что 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[71,253, 254],.*

## 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.2.5.9).

Ведение пациентов с НО проводится междисциплинарной командой специалистов с совместным принятием решений и обсуждением [10,81,101,102].

После установления диагноза и проведения курса лечения в стационаре наблюдение за пациентом продолжается на амбулаторно-поликлиническом этапе. Госпитализации в круглосуточный или дневной стационар – по необходимости.

Реабилитационные мероприятия зависят от возраста пациента с НО, степени тяжести заболевания и функционального дефицита, который оценивается по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и могут проводиться в условиях медицинской организации, в домашних условиях и др., где возможна организация соответствующей помощи.

Следует соблюдать преемственность между педиатрической и взрослой службой оказания медицинской помощи пациентам с НО.

### 6.1 Показания к плановой госпитализации

- Решение вопроса о необходимости начала антирезорбтивной терапии;
- Проведения курса планового введения препаратов из группы бисфосфонатов (БФ)
- Планируемое хирургическое лечение патологии длинных трубчатых костей и (или) позвоночника.
- Проведение ЛФК, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем (при необходимости и/или невозможности проведения их в амбулаторных условиях).

### 6.2 Показания к экстренной/неотложной госпитализации

- Перелом костей открытый;
- Манифестация или прогрессирование дыхательной недостаточности.
- Появление или прогрессирование неврологической симптоматики 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 трубчатых 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

## Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерий качества | Оценка выполнения (Да/Нет) |
|---|---|---|
| 1. | Выполнено исследование уровня общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование паратиреоидного гормона в крови, определение активности щелочной фосфатазы при диагностике | Да/Нет |
| 2. | Выполнено молекулярно-генетическое обследование при наличии клинических признаков диагноза НО при диагностике | Да/Нет |
| 3. | Выполнена рентгенография пораженной части костного скелета - область исследования определена индивидуально на основании внешних изменений скелета или жалоб при необходимости диагностики переломов, деформаций костей | Да/Нет |
| 4. | Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функция внешнего дыхания) (при отсутствии противопоказаний) | Да/Нет |
| 5. | Выполнены приемы (осмотры, консультации) первичные и повторные врача-генетика, врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-оториноларинголога, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога при диагностике | Да/Нет |

| | | |
|---|---|---|
| 6. | Выполнено 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 (при подозоении на базилярную инвагинацию) | Да/Нет |
| 7. | Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы бисфосфонаты (при наличии показаний и отсутствии 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 theIFITM5c.–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., Dalgleish 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. Tyurin, A. et al. (2022) "Does the C.-14C>T mutation in the IFITM5 gene provide identical phenotypes for osteogenesis imperfecta type V? data from Russia and a literature review," Biomedicines, 10(10), p. 2363. Available at: https://doi.org/10.3390/biomedicines10102363

9. Zaripova AR, Khusainova RI. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. Vavilovskii Zhurnal Genet Selektsii. 2020 Mar;24(2):219-227. doi: 10.18699/VJ20.614. PMID: 33659802; PMCID: PMC7716575.

10. 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

11. 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)

12. 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

13. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17052,

14. 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

15. 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.

16. 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.

17. Barisic, Ingeborg & Turkalj, Mirjana & Primorac, Dragan. (2017). Osteogenesis imperfecta: clinical assessment and medical treatment. Paediatria Croatica. 61. 97-105. 10.13112/PC.2017.14

18. Balasubramanian M, Hurst J, Brown S, Bishop NJ, Arundel P, DeVile C, Pollitt RC, Crooks L, Longman D, Caceres JF, Shackley F, Connolly S, Payne JH, Offiah AC, Hughes D; DDD Study; Parker MJ, Hide W, Skerry TM. Compound heterozygous variants in NBAS as a cause of atypical osteogenesis imperfecta. Bone. 2017 Jan;94:65-74. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.023

19. Coccia F, Pietrobelli A, Zoller T, Guzzo A, Cavarzere P, Fassio A, Flodmark CE, Gatti D, Antoniazzi F. Vitamin D and Osteogenesis Imperfecta in Pediatrics. Pharmaceuticals (Basel). 2023 May 3;16(5):690. doi: 10.3390/ph16050690

20. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005;26(4):97–122.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Cundy T, Horne A, Bolland M, Gamble G, Davidson J. Bone formation markers in adults with mild osteogenesis imperfecta. Clin Chem. 2007 Jun;53(6):1109-14. doi: 10.1373/clinchem.2006.083055

25. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, Juul A, Teisner B, Skovby F. Collagen-derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr. 1998 Nov;87(11):1131-7. doi: 10.1080/080352598750031112

26. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. Drug Des Devel Ther. 2017 Aug 28;11:2507-2515. doi: 10.2147/DDDT.S141075

27. Heike Hoyer-Kuhn 1, Mirko Rehberg 1, Christian Netzer 2, Eckhard Schoenau 1, Oliver Semler 3 4 Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. Orphanet J Rare Dis. 2019 Sep 18;14(1):219. doi: 10.1186/s13023-019-1197-z. PMID: 31533771 PMCID: PMC6751648 DOI: 10.1186/s13023-019-1197-z

28. 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.

29. 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.

30. Sanfélix-Genovés, J., Arana, E., Sanfélix-Gimeno, G., Peiró, S., Graells-Ferrer, M., & Vega-Martínez, 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.

31. 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.

32. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et-al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Miner. Res. 1993;8 (9): 1137-48. doi:10.1002/jbmr.5650080915

33. Stuppner S, Ramsey, MD A, Knipe H, et al. Genant classification of vertebral fractures. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 23 Dec 2022) https://doi.org/10.53347/rID-44227

34. Sillence D, Senn A, Danks D: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-116;

35. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. Pediatr Radiol. 1994;24(6):427-30. doi: 10.1007/BF02011910;

36. 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

37. 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;

38. 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

39. 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

40. Benson DR, Donaldson DH, Millar EA. The spine in osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg [Am] 1978;60:925–9

41. Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in osteogenesis imperfecta. Clin Orthop 1981;159:147–5

42. 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

43. 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

44. 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.

45. 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.

46. 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

47. Offiah AC. Monitoring Skull Base Abnormalities in Children with Osteogenesis Imperfecta - Review of Current Practice and a Suggested Clinical Pathway. Bone. 2022 Jan;154:116235. doi: 10.1016/j.bone.2021.116235

48. De Nova-García MJ, Sola RG, Burgueño-Torres L. Influence of the Severity of Osteogenesis Imperfecta on Cranial Measurements. Children (Basel). 2023 Jun 8;10(6):1029. doi: 10.3390/children10061029

49. 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,

50. 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,

51. 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

52. 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.

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

54. Diacinti D, Pisani D, D'Avanzo M, Celli M, Zambrano A, Stoppo M, Diacinti D, Roggini M, Todde F, D'Eufemia P, Pepe J, Minisola S. Reliability of vertebral fractures assessment (VFA) in children with osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2015 Apr;96(4):307-12

55. Diacinti D, Pisani D, Cipriani C, Celli M, Zambrano A, Diacinti D, Kripa E, Iannacone A, Colangelo L, Nieddu L, Pepe J, Minisola S. Vertebral fracture assessment (VFA) for monitoring vertebral reshaping in children and adolescents with osteogenesis imperfecta treated with intravenous neridronate. Bone. 2021 Feb;143:115608

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. Mikolajewicz N, Zimmermann EA, Rummler M, Hosseinitabatabaei S, Julien C, Glorieux FH, Rauch F, Willie BM. Multisite longitudinal calibration of HR-pQCT scanners and precision in osteogenesis imperfecta. Bone. 2021 Jun;147:115880. doi: 10.1016/j.bone.2021.115880

60. Fiscaletti M, Coorey CP, Biggin A, Briody J, Little DG, Schindeler A, Munns CF. Diagnosis of Recurrent Fracture in a Pediatric Cohort. Calcif Tissue Int. 2018 Nov;103(5):529-539

61. 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.

62. Stephen J., Shukla A., Dalal A., Girisha K.M., Shah H., Gupta N., Kabra M., Dabadghao P., Hasegawa K., Tanaka H., Phadke S.R. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet A. 2014 Jun;164A(6):1482-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36481.

63. Bardai G., Moffatt P., Glorieux F.H., Rauch F.DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. Osteoporos Int. 2016 Dec;27(12):3607-3613

64. Ho Duy B., Zhytnik L., Maasalu K., Kändla I., Prans E., Reimann E., Märtson A., Kõks S. Mutation analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta. Hum Genomics. 2016 Aug 12;10(1):27. doi: 10.1186/s40246-016-0083-1

65. Zhytnik L., Maasalu K., Reimann E., Prans E., Kõks S., Märtson A. Mutational analysis of COL1A1 and COL1A2 genes among Estonian osteogenesis imperfecta patients. Hum Genomics. 2017 Aug 15;11(1):19. doi: 10.1186/s40246-017-0115-5

66. Johnell O., Kanis J.A., Oden A., Johansson H., De Laet C., Delmas P., Eisman J.A., Fujiwara S., Kroger H., Mellstrom D., Meunier P.J., Melton L.J., O'Neill T., Pols H., Reeve J., Silman A., Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res. 2007 May;22(5):774. doi: 10.1359/JBMR.050304

67. Nadyrshina D. et al Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia) (2022). Genes (Basel). 10;13(1):124. Available at: https://doi: 10.3390/genes13010124

68. 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.

69. 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.

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

71. 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.

72. Nishimura G, Handa A, Miyazaki O, Tsujioka Y, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Kozuma Y, Takahashi Y, Ozawa K, Pooh R, Sase M. Prenatal diagnosis of bone dysplasias. Br J Radiol. 2023 Jul;96(1147):20221025. doi: 10.1259/bjr.20221025

73. Brons JT, van der Harten HJ, Wladimiroff JW, van Geijn HP, Dijkstra PF, Exalto N, Reuss A, Niermeijer MF, Meijer CJ, Arts NF. Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta. Am J Obstet Gynecol. 1988 Jul;159(1):176-81. doi: 10.1016/0002-9378(88)90516-9

74. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. Medicina (Kaunas). 2021 May 10;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464. PMID: 34068551; PMCID: PMC8151368

75. 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

76. 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.

77. 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

78. 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;

79. Chaney H, Mekking D, De Bakker D, Beeri E, Eekhoff EMW, Franken A, Kamp O, Micha D, Barreiros C, Tomlow B, van den Aardweg JG, LoMauro A, Folkestad L. Key4OI Recommendations for Lung Function Guidance in Osteogenesis Imperfecta: Based on an Internationally Performed Comprehensive International Consortium for Health Outcomes Measurement Procedure. Chest. 2023 May;163(5):1201-1213. doi: 10.1016/j.chest.2022.12.047

80. 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/

81. 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

82. 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,

83. 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,

84. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jun 15;175(12):1304-45

85. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory

86. Thiele F, Cohrs CM, Flor A, Lisse TS, Przemeck 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].

87. 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

88. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. Dan Med J. 2018 Apr;65(4):B5454. PMID: 29619932

89. LoMauro A, Landoni CV, Fraschini P, Molteni F, Aliverti A, Bertoli S, De Amicis R. Eat, breathe, sleep with Osteogenesis Imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 18;16(1):435. doi: 10.1186/s13023-021-02058-y

90. LoMauro A, Lacca D, Landoni V, Aliverti A. Lung and chest wall volume during vital capacity manoeuvre in Osteogenesis Imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2022 Oct 28;17(1):397. doi: 10.1186/s13023-022-02535-y. PMID: 36307878; PMCID: PMC9617397

91. 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

92. 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

93. Liu W, Lee B, Nagamani SCS, Nicol L, Rauch F, Rush ET, Sutton VR, Orwoll E. Approach to the Patient: Pharmacological Therapies for Fracture Risk Reduction in Adults With Osteogenesis Imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Jun 16;108(7):1787-1796. doi: 10.1210/clinem/dgad0

94. Mei Y, Jiang Y, Shen L, Meng Z, Zhang Z, Zhang H. Echocardiographic abnormalities and joint hypermobility in Chinese patients with Osteogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2024 Mar 12;19(1):116. doi: 10.1186/s13023-024-03089-x

95. Zhao D, Liu Y, Liu J, Hu J, Zhang Q, Wang O, Jiang Y, Xia W, Xing X, Li M. Cardiovascular abnormalities and its correlation with genotypes of children with osteogenesis imperfecta. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 20;13:1004946. doi: 10.3389/fendo.2022.1004946

96. 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):115-222.5.2

97. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. Eur J Pediatr. 2000 Jul;159(7):515-9

98. Wadanamby S, El Garwany S, Connolly D, Arundel P, Bishop NJ, DeVile CJ, Calder AD, Crowe B, Burren CP, Saraff V; Highly Specialised Service for Severe, Complex and Atypical Osteogenesis Imperfecta (NHS England)

99. Yurekli Y, Erdogan S, Cullu E. Unusual bone scan of a child with osteogenesis imperfecta. Clin Nucl Med. 2003 Feb;28(2):156. doi: 10.1097/01.RLU.0000048945.41029.88. PMID: 12544144.

100. Jain A, Chauhan MS, Kumar R, Sharma A. Tc99m MDP bone scan in fragilitas ossium. Indian J Nucl Med. 2016 Jan-Mar;31(1):85-6. doi: 10.4103/0972-3919.172378. PMID: 26917910; PMCID: PMC4746857.

101. Kiselnikova L.P., Tsymlyanskaya V.V. Comparative characteristics of the morphological structure of teeth in children with I and III types of osteogenesis imperfecta (in vitro). Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2020;20(4):271-274. (In Russ.) https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-4-271-274

102. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхьяева 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

103. Gazzotti S, Sassi R, Aparisi Gómez MP, Moroni A, Brizola E, Miceli M, Bazzocchi A. Imaging in osteogenesis imperfecta: Where we are and where we are going. Eur J Med Genet. 2024 Apr;68:104926. doi: 10.1016/j.ejmg.2024.104926

104. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. JBMR Plus. 2019 Feb 20;3(8):e10174

105. Piantoni L, Noel MA, Francheri Wilson IA, Tello CA, Galaretto E, Remondino RG, Bersusky ES. Surgical Treatment With Pedicle Screws of Scoliosis Associated With Osteogenesis Imperfecta in Children. Spine Deform. 2017 Sep;5(5):360-365. doi: 10.1016/j.jspd.2017.03.002

106. Ono Y, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Misawa A, Ishikawa Y, Kudo D, Shimada Y. Growing Rod Surgery for Early-Onset Scoliosis in an Osteogenesis Imperfecta Patient. World Neurosurg. 2020 Dec;144:178-183. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.165

107. Castelein RM, Hasler C, Helenius I, Ovadia D, Yazici M; EPOS Spine Study Group. Complex spine deformities in young patients with severe osteogenesis imperfecta: current concepts review. J Child Orthop. 2019 Feb 1;13(1):22-32. doi: 10.1302/1863-2548.13.180185

108. 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%20dysplasias&topicRef=14209&source=related_link

109. 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

110. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci. 2006;1068:367-401. https://doi.org/10.1196/annals.1346.041

111. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature. 1966;212(5065):901-903. https://doi.org/10.1038/212901a0

112. Russell RG, Muhlbauer RC, Bisaz S, et al. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. Calcif Tissue. Res. 1970;6(3):183-196. https://doi.org/10.1007/BF02196199

113. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. J Biol Chem. 2005; 280:7317-7325. https://doi.org/10.1074/jbc.M412817200

114. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. Bone. 2011 Jul;49(1):50-

115. Rogers MJ, Monkkonen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. Bone. 2020, Volume 139, 115493. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493

116. Charoenngam N, Nasr A, Shirvani A, Holick MF. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management. Genes (Basel). 2022 Oct 17;13(10):1880

117. 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.

118. 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. JBMR Plus. 2019 Jan 7;3(5):e10118. doi: 10.1002/jbm4.10118.

119. 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.

120. 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

121. Biggin A, Munns CF. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. Curr Osteoporos Rep. 2017 Oct;15(5):412-418. doi: 10.1007/s11914-017-0401-0. PMID: 28823022

122. Gnoli M, Brizola E, Tremosini M, Di Cecco A, Sangiorgi L. Vitamin D and Bone fragility in Individuals with Osteogenesis Imperfecta: A Scoping Review. Int J Mol Sci. 2023 May 28;24(11):9416. doi: 10.3390/ijms24119416

123. Scheres LJJ, van Dijk FS, Harsevoort AJ, van Dijk ATH, Dommisse AM, Janus GJM, Franken AAM. Adults with osteogenesis imperfecta: Clinical characteristics of 151 patients with a focus on bisphosphonate use and bone density measurements. Bone Rep. 2018 Apr 25;8:168-172. doi: 10.1016/j.bonr.2018.04.009

124. Maines E, Tadiotto E, Morandi G, Fedrizzi M, Gaudino R, Cavarzere P, Guzzo A, Antoniazzi F. Hypocalcemia following Neridronate Administration in Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta: A Prospective Observational Study. J Pediatr Genet. 2020 Jun;9(2):93-100. doi: 10.1055/s-0039-1700972

125. Яхьяева Г.Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей дисс. канд. мед. наук Москва 2016: 127с.

126. 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, Księżopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc

RS, Lukaszkiewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj 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

127. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. Медицинское информационное агентство. Москва. 2002. с. 40

128. Milano M, Wright T, Loechner KJ. Dental implications of osteogenesis imperfecta: treatment with IV bisphosphonate: report of a case. Pediatr Dent. 2011 Jul-Aug;33(4):349-52. PMID: 21903004

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. Dmitri A.Popkov, S. Ryabych (editors) Osteogenesis imperfecta from diagnosis to treatment Nova Medicine and health, New York ISBN: 978-1-68507-499-9 2022 – 307p.

131. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, Tournis S. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones (Athens). 2011 Oct-Dec;10(4):280-91. doi: 10.14310/horm.2002.1319

132. https://www.brittlebone.org/wp-content/uploads/2022/11/Pregnancy-and-Osteogenesis-Imperfecta

133. Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P, Michala L. Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant. Horm Mol Biol Clin Investig. 2019 Sep 20;40(2):/j/hmbci.2019.40.issue-2/hmbci-2019-0021/hmbci-2019-0021.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0021

134. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? J Obstet Gynaecol Can. 2008 Dec;30(12):1146-1148. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34026-9. PMID: 19175968

135. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(23):2029–36

136. Panigrahi I., Das R.R., Sharda S., Marwaha R.K., Khandelwal N. Response to zolendronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab. 2010 Jul;28(4):451-5.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. 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 imperfect. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25 (5–6): 485–91.

144. 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.

145. 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.

146. 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.

147. 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

148. Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Опыт применения памидроновой кислоты в терапии у детей с несовершенным остеогенезом. Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (5): 282-287. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19 (5)-282-287

149. Shapiro, J.R. et al. (2010) "Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta," Calcified Tissue International, 87(2), pp. 120–129. Available at: https://doi.org/10.1007/s00223-010-9383-y.

*150.* Chevrel, G. et al. (2005) "Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A 3-year randomized placebo-controlled trial," Journal of Bone and Mineral Research, 21(2), pp. 300–306. Available at: https://doi.org/10.1359/jbmr.051015.

151. Iwamoto J, Matsu K, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M.J Effects of treatment with etidronate and alfacalcidol for osteogenesis imperfecta type I: a case report. Orthop Sci. 2003;8(2):243-7. doi: 10.1007/s007760300042.PMID: 12665966

152. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto H.Ther Eleven years of experience with bisphosphonate plus alfacalcidol treatment in a man with osteogenesis imperfecta type I Clin Risk Manag. 2013;9:1-7. doi: 10.2147/TCRM.S38404. Epub 2012 Dec 28.PMID: 23293527.

153. Ying ZM, Hu B, Yan SG. Oral Bisphosphonate Therapy for Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Placebo-Controlled Trials. Orthop Surg. 2020 Aug;12(4):1293-1303. doi: 10.1111/os.12611

154. 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheum 2008; 22: 85–100

159. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. 2004, Lancet, 363:1377–1385

160. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogeneis imperfecta. J Pediatr Orthop. 2003. 12B:77–87

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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,

165. 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

166. 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

167. Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P., Bishop N.J., Byers P.H., Paepe A., Fassier F., Fratzl-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

168. 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

169. 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/Jun;39(5):e392-e396. doi: 10.1097/BPO.0000000000001324.

170. 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

171. Kokavec M, Novorolský K, Pribilincová Z. Moznost 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

172. 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.

173. Monti E., Mottes M., Fraschini 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.

174. 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

175. 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.0000000000008459.

176. 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.

177. 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.

178. 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.

179. Fassier FR. Osteogenesis Imperfecta-Who Needs Rodding Surgery? Curr Osteoporos Rep. 2021 Jun;19(3):264-270. doi: 10.1007/s11914-021-00665-z

180. Sabharwal S. Pediatric Lower Limb Deformities: Principles and techniques of management. 1st ed.New York, NY: Springer International Publishing Switzerland; 2016 [Google Scholar]

181. 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

182. 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

183. 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

184. Popkov D, Dolganova T, Mingazov E, Dolganov D, Kobyzev 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

185. 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.

186. 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

187. 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

188. 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

189. Солодовникова Е.Н., Жердев К.В., Челпаченко О.Б. Результаты применения двух разных способов интрамедуллярного остеосинтеза у детей с несовершенным остеогенезом III типа Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № S. С. 5.

190. Попков Д.А., Мингазов Э.Р., Губин А.В., Гвоздев Н.С., Аранович А.М., Семенов А.Л. Несовершенный остеогенез: роль и место ортопедической хирургии нижних конечностей Гений ортопедии. 2021. Т. 27. № 4. С. 461-467

191. Рыкунов А.В., Леденев И.А., Белова Н.А. Опыт использования интрамедуллярных телескопических стержней при несовершенном остеогенезе у детей Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S3. С. 51-52

192. Boutaud B, Laville JM. L’embrochage centromédullaire coulissant dans l’ostéogenèse imparfaite. Rev Chir Orthop. 2004. 90:304–311

193. 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

194. 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

195. Agarwal V., Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. J PediatrOrthop B 2005; 14:451–455, doi: 10.1097/01202412-200511000-00013.

196. 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.

197. 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.

198. 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.

199. 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.

200. 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.

201. 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

202. 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

203. 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.

204. 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.

205. 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

206. Georgescu I, Gavriliu Ș, 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

207. 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.

208. Violas P, Mary P. Imperfecta osteogenesis: interest of surgical treatment. Arch Pediatr 2008 ; 15 : 794-796

209. 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

210. 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

211. 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

212. 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.

213. 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

214. Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta Orthop Clin North Am. 2013 Oct;44(4):565-73

215. 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

216. 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

217. Bishop NJ. Walsh JS. Osteogenesis imperfecta in adults. J Clin Invest, 2014, 124:476–477

218. Kocher MS, Shapiro F: Osteogenesis imperfecta. J Am Acad Orthop Surg 1998;6 (4):225-236

219. 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

220. Sergey Ryabykh, Elena Schurova, Polina Ochirova, Olga Sergeenko, Dmitry Savin Surgical correction of spinal pathology in patients with osteogenesis imperfecta // Osteogenesis Imperfecta: From Diagnosis to Treatment. 2021, Nova Publ., pp.255-260

221. Skaggs D. L. et al. A classification of growth friendly spine implants //Journal of Pediatric Orthopaedics. – 2014. – Т. 34. – №. 3. – С. 260-274

222. Campbell Jr R. M., Smith M. D. Thoracic insufficiency syndrome and exotic scoliosis //JBJS. – 2007. – Т. 89. – №. suppl_1. – С. 108-122

223. 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.

224. 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

225. Hijazi M, Mihailescu SD, Horion J, Goldenberg A, Marie JP. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: retrospective analysis of 18 operated ears. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Dec;278(12):4697-4705

226. Ugarteburu M, Cardoso L, Richter CP, Carriero A. Treatments for hearing loss in osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis on their efficacy. Sci Rep. 2022 Oct 12;12(1):17125

227. Sainz, M., García-Valdecasas, J., & Ballesteros, J. M. (2009). Surgical options for hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), 60(2), 126–130. doi:10.1016/s2173-5735(09)70115-2

228. Pillion J. P., Vernick D., Shapiro J. (2011). Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta: Characteristics and Treatment Considerations. Genetics Research International, 2011, 1–6. doi:10.4061/2011/983942.

229. Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini 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

230. 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.

231. 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

232. Huang R.P., Ambrose C.G., Sullivan E., Haynes R.J. (2006). Functional Significance of Bone Density Measurements in Children with Osteogenesis Imperfecta. The Journal of Bone & Joint Surgery, 88(6), 1324–1330. doi:10.2106/jbjs.e.00333.

233. Pain Management https://oif.org/wp-content/uploads/2019/08/Pain_Management.pdf,

234. 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 156-162https://doi.org/10.1002/pne2.12066

235. 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

236. Brown, S. et al. (2016) "A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children," Scandinavian Journal of Pain, 13(1), pp. 156–163. Available at: https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.05.039

237. Orwoll, E.S. et al. (2014) "Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta," Journal of Clinical Investigation, 124(2), pp. 491–498. Available at: https://doi.org/10.1172/jci71101.

238. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Teriparatide-for-the-treatment-of-osteogenesis-imperfecta-adults.pdf

239. 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

240. Dattagupta A, Petak S. Osteoporosis Improved by Romosozumab Therapy in a Patient With Type I Osteogenesis Imperfecta. AACE Clin Case Rep. 2023 Oct 27;9(6):209-212. doi: 10.1016/j.aace.2023.10.002. PMID: 38045794; PMCID: PMC10690408

241. Uehara M, Nakamura Y, Nakano M, Miyazaki A, Suzuki T, Takahashi J. Efficacy of romosozumab for osteoporosis in a patient with osteogenesis imperfecta: A case report. Mod Rheumatol Case Rep. 2022 Jan 7;6(1):128-133. doi: 10.1093/mrcr/rxab018. PMID: 34491363

242. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239

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

244. 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

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

246. 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, Schuuring 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

247. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, et al. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. Arch Phys Med Rehabil. 2015;96(10):1834-1839. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.006.

248. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. Curr Osteoporos Rep. 2014 Sep;12(3):279-88. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0

249. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, et al. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014;14(4):445-453.

250. Physiotherapy and patients with osteogenesis imperfecta: an experience report Carmem Lia Martins Moreira, Ana Cristina Bohrer Gilbert, Maria Angélica de Faria Domingues Lima, Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso, Juan Clinton Llerena Jr.* Fisioter. Mov., Curitiba, v. 28, n. 2, p. 307-317, Apr./June 2015 Licenciado sob uma Licença Creative Commons DOI: http://dx.doi.org.10.1590/0103-5150.028.002.AO11

251. Fassier F, Duval P. New concept for telescoping rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. In: Proceedings of the Annual meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2001 May 2-5; Cancun, Mexico

252. Verdonk SJE, Storoni S, Micha D, van den Aardweg JG, Versacci P, Celli L, de Vries R, Zhytnik L, Kamp O, Bugiani M, Eekhoff EMW. Is Osteogenesis Imperfecta Associated with Cardiovascular Abnormalities? A Systematic Review of the Literature. Calcif Tissue Int. 2024 Mar;114(3):210-221. doi: 10.1007/s00223-023-01171-3. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38243143

253. Osteogenesis Imperfecta Joan C. Marini, An N. Dang Do https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/ (Last Update: July 26, 2020.)

254. 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.

255. Wekre L.L., Eriksen E.F., Falch J.A. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. Arch Osteoporos. 2011;6:31-8. doi: 10.1007/s11657-011-0054-z.

256. Jeleč Ž, Primorac D, Antičević D. Personalized surgery approach in severe form of osteogenesis imperfecta type III: point of view. J Pediatr Orthop B. 2019 Sep;28(5):505-508. doi: 10.1097/BPB.0000000000000598.

257. Ghosh P. S., Taute C. T., Ghosh D. (2011). Teaching NeuroImages: Platybasia and basilar invagination in osteogenesis imperfecta. Neurology, 77(18), e108–e108. doi:10.1212/wnl.0b013e31823648de.

258. Cobanoglu M., Bauer J.M., Campbell J.W., Shah S.A. Basilar impression in osteogenesis imperfecta treated with staged halo traction and posterior decompression with short-segment fusion. J Craniovertebr Junction Spine. 2018 Jul-Sep; 9(3): 212–215. doi: 10.4103/jcvjs.JCVJS_63_18.

259. 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

260. Khan H, Ahmed Z and Umair M: Beyond brittle bones: Genetic mechanisms underlying osteogenesis imperfecta (Review). World Acad Sci J 6: 69, 2024

261. Ozer I, Demir S, Yilmaz M. Intramedullary telescopic nailing method applied in cases with osteogenesis imperfecta and our results. BMC Musculoskelet Disord. 2025 Aug 7;26(1):752. doi: 10.1186/s12891-025-08790-x. PMID: 40775629; PMCID: PMC12329964.

262. Franzone JM, Shah SA, Wallace MJ, Kruse RW. Osteogenesis Imperfecta: A Pediatric Orthopedic Perspective. Orthop Clin North Am. 2019 Apr;50(2):193-209. doi: 10.1016/j.ocl.2018.10.003. PMID: 30850078

263. Sponer P, Korbel M, Kucera T. Challenges of total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta: case report and literature review. J Int Med Res. 2022 May;50(5):3000605221097369. doi: 10.1177/03000605221097369. PMID: 35615788; PMCID: PMC9152202

264. Sekeitto AR, van der Jagt K, Sikhauli N, Mokete L, Bowers AG, van der Jagt DR. Hip Arthroplasty in Patients with Osteogenesis Imperfecta. JBJS Rev. 2021 Jun 8;9(6). doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00171. PMID: 34101698

265. Carlson SW, Sierra RJ, Trousdale RT. Total Hip Arthroplasty in Patients With Osteogenesis Imperfecta. J Arthroplasty. 2020 Aug;35(8):2131-2135. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.023. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32359957

266. Brand J, Tyagi V, Rubin L. Total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta. Arthroplast Today. 2018 Oct 22;5(2):176-180. doi: 10.1016/j.artd.2018.09.006. PMID: 31286040; PMCID: PMC6588802. (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6588802

267. Nakahashi N, Iba K, Yamashita T. Anconeus interposition arthroplasty in an adolescent patient with osteogenesis imperfecta: a case report. JSES Rev Rep Tech. 2022 Apr 27;2(3):427-430. doi: 10.1016/j.xrrt.2022.04.002. PMID: 37588873; PMCID: PMC10426648.

268. Anaesthesia recommendations for Osteogenesis imperfecta chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases/published-guidelines/osteogenesis-imperfecta/881-osteogenesis-imperfecta-2/file.html

269. GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/ COL1A1- and COL1A2-Related Osteogenesis Imperfecta Synonyms: Brittle Bone Disease, OI Mercedes Rodriguez Celin, MD, Robert D Steiner, MD, and Donald Basel, MD.].

270. Н.В.Епишина «Физическая реабилитация при несовершенном остеогенезе» (Руководство для физических терапевтов и эрготерапевтов, родителей детей с несовершенным остеогенезом 1 издание. Россия, Санкт-Петербург, 2022- 98с.

271. Gehlen M, Schwarz-Eywill M, Hinz C, Pfeifer M, Siebers-Renelt U, Ratanski M, Maier A. Rehabilitation seltener Erkrankungen im Erwachsenenalter: Osteogenesis imperfecta [Rehabilitation of orphan diseases in adulthood: osteogenesis imperfecta]. Z Rheumatol. 2021 Feb;80(1):29-42. German. doi: 10.1007/s00393-020-00927-8. PMID: 33259008.

272. Gilani M, Todd S, Wong SC, McDevitt H, Kyriakou A, Mason A. Acceptability and Barriers of Exercise in Children With Osteogenesis Imperfecta. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2025 Apr 28;7(3):100458. doi: 10.1016/j.arrct.2025.100458. PMID: 40980517; PMCID: PMC12447189.

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

**Баранов А. А.** - академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

**Намазова-Баранова Л.С.** - академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

**Куцев С.И.** — академик 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.

**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.** - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), 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 НИИ детской нефроурологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России.

**Журкова Н.В**. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

**Селимзянова Л.Р. -** к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), 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 НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

**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 научной работе ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, 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 Клиническая больница №1 МЕДСИ в Отрадном, г. Москва

**Кисельникова Л.П. -** заведующая кафедрой детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской стоматологии стоматологического факультета, заведующая кафедрой)

**Жердев К.В. –** д.м.н, профессор, заведущий нейроортопедическим отделением с нейроортопедией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва, учредитель профессиональной общественной организации «Ассоциация 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 НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, 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 «Ассоциация 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 «Ассоциация 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, заведующмй детским травматолого-ортопедическим отделением ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, г. Нижний Новгород, учредитель профессиональной общественной организации «Ассоциация 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 детсчкой костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва

**Кожевников В.В –** к.м.н., заведующий отделением детской ортопедии ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

**Малиевский В. А. –** д.м.н, профессор, Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Главный детский кардиолог, ревматолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Главный внештатный детский ревматолог Приволжского федерального округа

**Юнусов Д.И. –** к.м.н, врач-ортопед ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Ресублика Башкирия, г. Уфа

**Епишина Н.В. -** врач ЛФК и спортивной медицины, общественное здоровье и здравоохранение Благотворительный фонд «Хрупкие люди» , ведущий специалист проекта «Служба мобильной реабилитации».

**Буклемишев Ю.В.** – врач-травматолог ортопед высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва

**Цымлянская В.В.** - ассистент кафедры детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

**Костик М.М.** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, главный внештатный специалист детский ревматолог комитета по здравоохранению администрации г. Санкт-Петербурга, главный внештатный специалист детский ревматолог Северо-Западного федерального округа РФ

**Тюрин А.В. –** к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет

**Кустова О.В. –** врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

**Анисимова И.В. —** к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

**Субботин Д.М. —** врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

**Маркова Т.В. — д**.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела, врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

**Меркурьева Е.С. —** аспирант научно-консультативного отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П.Бочкова».

**Хусаинова Рита Игоревна** – д.б.н., главный научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**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-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, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|---|---|

| | |
|---|---|
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | 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) |
| C | 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.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидизации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидизации 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 утверждённым 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-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 от 28.02.2019 № 103н «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 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
4. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.06.2023 N 73664)
5. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 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» (вместе с «Правилами 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 Минздрава России от 20.02.2026 № 120н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «педиатрия»
7. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
8. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их

изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»

9. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
10. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru.

**Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный закон от 06.03.2019 № 18-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи».
2. Приказ Минздрава России N 208н, Минтруда России № 243н от 14.04.2025 «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 от 09.07.2025 № 398н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых пациенту при оказании паллиативной медицинской помощи для использования на дому»
4. Приказ Минздрава России от 10.07.2019 № 505н «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».

## Приложение А3.1 Клинические особенности НО по типам

Таблица 1. Клинические особенности НО по типам [11,255]

| Тип НО (MIM#) | Наследование (ген) | Тяжесть заболевания | Частота переломов | Костные деформации | Рост | Несовершенный дентиногенез | Склеры | Потеря слуха |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I (#166200) | АД (*COL1A1*/*COL1A2*) | Легкая | От нескольких до 100 | Не характерны | Нормальный или незначительно снижен | Редко | Голубые | Присутствует примерно в 50% случаев |
| II (IIA - #166210, IIB - #610854) | АД (IIA - *CO1A1*/*COL1A2*) АР (IIB - *CRTAP*) | Перинатально летальный тип | Множественные | Выраженные | Очень низкий рост | + | IIA - темно-голубые IIB - светло-голубый | – |
| III (#259420) | АД (*COL1A1*/*COL1A2*) | Тяжелая | Множественные | От средней до тяжелой степени выраженности | Очень низкий рост | + | Голубые при рождении, с возрастом чаще приобретают белый цвет | Часто |
| IV (#166220) | АД (*COL1A1*/*COL1A2*) | От среднейдо тяжелой | Множественные | От легкой до средней степени выраженности | Низкий | +/– | Белого или серого цвета | В некоторых случаях |
| V (#610967) | АД (*IFITM5*) | Средняя | Множественные с/без формирования | Умеренной выраженности | Низкий рост различной | нет | Белого цвета, могут иметь голубой оттенок | нет |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | гиперпластических костных мозолей | | степени выраженности | | | |
| VI (#610968) | АР (*SERPINF1*); реже АД с родительским мозаицизмом | Средняя | Множественные | Ризомелия | Легкое снижение роста | нет | От белого до светло-голубого цвета | нет |
| VII (#610682) | АР (*CRTAP*) | Средняя | Множественные | Характерны | Незначительно снижен | нет | От нормального до светло-голубого | нет |
| VIII (#610915) | АР (*LEPRE1*) | Летальная/тяжелая | 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 (*PPIB*) | Летальная/тяжелая | Множественные | От средней до тяжелой степени выраженности | Очень низкий рост с короткими конечностями | + | Голубого цвета | нет |
| X (#613848) | АР (*SERPINH1*) | Летальная/тяжелая | Множественные | Выраженные | Выраженное снижение роста | + | Голубого цвета | не описано |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XI (#607063) | АР (*FKBP10*) | Тяжелая | Множественные | Выраженные | Выраженное снижение роста | нет | Нормального цвета | не описано |
| XII (#613849) | АР (*SP7*) | Тяжелая | Множественные | Выраженные | Низкий рост | нет | Нормального цвета | описано в некоторых случаях |
| XIII (#614856) | АР (*BMP1*) | От легкой до тяжелой | Множественные | От средней до тяжелой степени выраженности | Низкий рост | нет | Белого цвета | нет |
| XIV (#615066) | АР (*TMEM38B*) | Тяжелая | Множественные | Выраженные | Низкий рост | нет | От белого до голубого цвета | нет |
| XV (#615220) | АР (*WNT1*) | Тяжелая | Множественные | Выраженные | Низкий рост | нет | Белого цвета | нет |
| XVI (#616229) | АР*(CREB3L1)* | Тяжелая | Множественные | выраженные | Низкий рост | нет | Синего цвета | описано в некоторых случаях |
| XVII (#616507) | АР*(SPARC)* | Тяжелая | Множественные | Характерны | Низкий рост | нет | Белые или слегка серые склеры | нет |
| XVIII (#617952) | АР*(TENT5A)* | Средняя/ Тяжелая | Множественные | Характерны | Низкий рост | нет | синие | Не описано |
| XIX (#301014) | ХР*(MBTPS2)* | Тяжелая | Множественные | Характерны | Выраженное снижение роста | нет | Синие (редко) | Не описано |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XX<br>(#618644) | АР*(MESD)* | Тяжелая | Множественные | Характерны | Низкий рост | нет | Голубые склеры или белые | Не описано |
| XXI<br>(#619131) | АР*(KDELR2)* | Тяжелая | Множественные | Выраженные | Выраженное снижение роста | да | Белые/Синие склеры | Не описано |
| XXII<br>(#619795) | АР *(CCDC134)* | Тяжелая | Множественные | Характерны | Низкий рост | нет | Бело-серо-голубые склеры | Нейросенсорная тугоухость |

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; *PPIB*: 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.
/wjcc.v11.i12.2604]

Таблица 2.

Рентгенологические признаки НО по типам [11~~11~~,256~~256~~,257~~257~~,258~~258~~].

| Тип НО | Тяжесть | Череп | Позвоночник | Конечности | Другое |
|---|---|---|---|---|---|
| I | легкое течение | вормиевы кости | отсутствие трабекулярных тел позвонков (взрослые) | истончение компактного вещества кости | остеопения |
| II | перинатальный<br>летальный | недостаточная минерализация; очаги кальцификации | Платиспондилия | выраженная деформация; широкие изогнутые бедренные кости | деформация ребер по типу «нити жемчуга» характерна для типа IIA; воронкообразная деформация грудной клетки (IIB) |
| III | тяжелый | Вормиевы кости; увеличение лобных бугров; микрогнатия | отсутствие трабекулярных тел позвонков; кифосколиоз; платиспондилия | модификация формы метафизов в виде попкорна (у детей); истончение компактного вещества кости | истончение ребер, тяжелый остеопороз по ДЭРА |
| 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 выраженности | гипертрофическая костная мозоль, обычно в бедренных костях; оссификация межкостной мембраны предплечья; на рентгене | тяжелый остепороз по ДЭРА |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 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 ДЭРА; coxa 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; coxa vara |
| VIII | 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 ДЭРА; истончение ребер; ббочкообразная грудная клетка; ризомелия |
| IX | средней тяжести/тяжелый/летальный | вормиевы кости | Кифосколиоз; может быть без компрессионных переломов; скелетные особенности схожи с НО II/III типов | искривленные конечности | килевидная грудная клетка; воронкообразная грудная клетка; умеренный/тяжелый остеопороз по ДЭРА |
| X | тяжелый | макроцефалия; вормиевы кости | сколиоз; компрессионные переломы | Множественные костные деформации; *coxa valga* | 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 |
| XIII | средней тяжести/тяжелый | выступающий лоб; вормиевы кости | сколиоз; компрессионные переломы | множественные костные деформации | треугольная форма лица, несовершенная минерализация в некоторых случаях |
| XIV | средней тяжести/тяжелый | выдающиеся лобные бугры | компрессионные переломы | костные деформации | генерализованная остеопения |
| XV | средней тяжести/тяжелый | сниженная минерализация костей черепа | множественные компрессионные переломы позвоночника; платиспондилия | тяжелые деформации длинных трубчатых костей; ангуляция | Укорочение верхних и нижних конечностей; генерализованная остеопения |
| XVI | легкой степени тяжести/тяжелый | снижение оссификации черепа; вормиевы кости | компрессионные деформации позвонков со сниженной плотностью костной ткани | переломы длинных трубчатых костей с деформациями ангуляции | остеопения |
| XVII | средней тяжести/тяжелый | | Генерализованная платиспондилия; компрессионные переломы позвонков; сколиоз | Деформации длинных трубчатых костей | Гипермобильность суставов; остеопения |
| XVIII | средней тяжести/тяжелый | выдающиеся лобные бугры, вормиевы кости | двояковогнутые позвонки | Врожденные деформации длинных трубчатых костей | Гипермобильность суставов; генерализованная остеопения |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| XIX | средней тяжести/тяжелый | | Плоские двояковогнутые тела позвонков; сколиоз | Деформации длинных трубчатых костей; ризомелия верхних и нижних конечностей; изменение эпифизов с кальцификацией по типу “попкорна” | Генерализованная остеопения; килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки |
| XX | средней тяжести/тяжелый | Микроцефалия, плагиоцефалия, брахицефалия, вормиевы кости | Компрессионные переломы позвонков, кифосколиоз прогрессирующий | переломы длинных трубчатых костей с деформациями | Узкая грудная клетка; ризомелия; длинные пальци рук с контрактурами |
| XXI | средней тяжести/тяжелый | недостаточная минерализация, вормиевы кости | Переломы позвонков; платиспондилия; сколиоз | Искривление длинных костей (верхние и нижние конечности); укорочение длинных костей (верхние и нижние конечности); Genua valga | Coxa vara; Coxa valga; Бочкообразная грудь. Воронкообразная грудная клетка; Тонкие ребра. Гипермобильность суставов |
| XXII | средней тяжести/тяжелый | Платибазия; Базилярная инвагинация вормиевы кости | Атлантоаксиальная нестабильность; Сколиоз; Грудной кифоз; Переломы позвонков | Деформации длинных трубчатых костей | Псевдоартрозы; Воронкообразная грудная клетка |

ДЭРА (DXA): двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) (Рентгеноденситометрия)

**Особенности рентгенологической картины у пациентов с НО**

При III типе НО уже при рождении можно выявить множественные переломы, деформации костей. В течение нескольких недель или месяцев трубчатые 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.

В практике обычно применяется классификация переломомов позвонков (метод морфометрии позвонков) по Genant [32,33].

Данная классификация основана на оценке формы и потери высоты позвонков

степень 0: норма

степень 1: перелом легкой степени, <25% потери высоты позвонка

степень 2: перелом средней степени, 25% - 40% потери высоты позвонка

степень 3: перелом тяжелой степени, >40% потери высоты позвонка

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

Практически всегда варианты **базиллярной импрессии (базиллярной инвагинации)** сочетаются с платибазией - уплощением основания черепа [34,35,36].

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

Клинические проявления вариантов аномалии кранио-вертебрального перехода связаны со сдавлением ствола мозга, верхнешейного отдела спинного мозга, черепных нервов и могут проявляться спастическим тетрапарезом, проявлениями бульбарного синдрома, нистагмом при повороте взора вниз («бьющий вниз нистагм»), а также нарушениями ликвородинамики, проявляющиеся гидроцефалией.

В литературе также описаны единичные наблюдения переломов зубовидного отростка, атланто-аксиальном блокировании и спондилолистезе аксиса при НО [37,38].

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 [39]. 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) [39]. 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 позвоночника редко возникают в возрасте до 6 лет, но с ростом ребенка вероятность возникновения сколиоза повышается с 26 до 82% [40~~40~~,41~~41~~]. После шести лет быстрое прогрессирование сколиоза наблюдается у пациентов, не получавших бисфосфонаты [42]. Деформация позвоночника может нарастать и после завершения пубертатного периода. Изменения в позвонках не имеют корреляции с тяжестью общего поражения скелета.

**Спондилолиз и спондилолистез** 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% [43,44].

## Приложение А3.2 Особенности проведения рентгеноденситометрии у пациентов с НО

*проводится рентгеноденситометрия* **(***поясничного отдела позвоночника или в режиме «все тело»). Хотя рентгеноденситометрия является рентгенологическим методом обследования, она характеризуется более низкой лучевой нагрузкой. В настоящее время – это стандартный метод измерения МПКТ.*

*Основными целями проведения рентгеноденситометрии являются:*

*- определение МПКТ*

*- косвенный контроль эффективности лечения (т.к. конечной целью лечения является не нормализация МПКТ, а отсутствие/снижение частоты новых переломов и восстановление формы компремированных позвонков). При проведении антирезорбтивной терапии (бисфосфонаты) исследование проводится до начала лечения, а затем 1 раз в год* [45,49,50,51,52].

*Кратность проведения рентгеноденситометрии зависит от тяжести заболевания и проводимой терапии, в среднем - с частотой 1 раз в год.*

*Проведение рентгеноденситометрии возможно при отсутствии у пациентов противопоказаний: наличия переломов, металлоконструкций в зоне исследований, выраженных деформаций и проводимых ранее операций в области исследования.*

*При отсутствии потери МПКТ по данным исследования, технической невозможности проведения исследования из-за наличия выраженной деформации, металлоконструкции, нецелесообразно повторение исследования данной зоны (шейки/шеек бедренной кости, поясничного отдела позвоночника, режима все тело).*

*Ограничениями к проведению рентгеноденситометрии могут быть вес пациента и\или соотношения роста и веса пациентов для различных приборов, а также отсутствие нормативной базы и возникновение в процессе исследования артефактов, обусловленных двигательной активностью ребенка [53].*

*Детям исследование проводят на аппаратах со специальной программой (например: денситометр рентгеновский костный полноформатный).*

*У детей также проводится двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позвоночника (ДЭРА/DXA-VFA) с анализом перелома позвонков (рентгеноденситометрия). Метод привлекателен более низкой, по сравнению с рентгенографией, лучевой нагрузкой и возможностью получения бокового изображения позвонков без искажения их высоты [54,55~~55~~].*

## Приложение А3.3 Особенности и этапность проведения молекулярно-генетического исследования у пациентов с НО/подозрением на НО

*В качестве первой линии диагностики возможно проведение молекулярно-генетического исследования генов COL1A1 и COL1A2 (комплекс исследований для диагностики несовершенного остеогенеза) (так как у 90% пациентов выявляются патогенные варианты в этих генах), а также в других генах, участвующих в развитии несовершенного остеогенеза, методами таргетного высокопроизводительного секвенириования (так называемая «панель» генов). Необходимо отметить, что гены, включаемые в панель, а также торговые названия данных панелей, определяются каждой лабораторией индивидуально, в связи с чем не может быть однозначных рекомендаций по назначению той или иной конкретной панели генов, и в каждом случае необходимо анализировать качественный состав панели.*

*С учетом частоты встречаемости и клинической гетерогенности НО V типа следует рассмотреть проведение поиска мутации в гене IFITM5 в случае отсутствия изменений в генах COL1A1 и COL1A2 [8].*

*Отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования не исключают наличие заболевания и не являются противопоказанием для назначения терапии, при наличии клинических признаков заболевания.*

*Высокопроизводительное секвенирование (NGS-секвенирование), включая полноэкзомные и полногеномные методы исследования (комплекс исследований для диагностики несовершенного остеогенеза), является наиболее эффективным инструментом при условии отсутствия частых мутаций и горячих точек в исследуемых генах, однако, данные методы исследования и используемое оборудование в настоящий момент не имеют регистрационных удостоверений для использования в медицинской деятельности. В связи с этим, выявленные клинически значимые варианты должны быть валидированы методом прямого автоматического секвенирования у пациента и близких родственников, в том числе, для оценки патогенности выявленных вариантов и определения типа наследования.*

*Установление точного молекулярного-генетического диагноза позволяет определить генетический риск наследования заболевания в семье, а также проводить пренатальную диагностику в семье.*

## Приложение А3.4 Исследования для подтверждения диагноза НО у плода (Биопсия хориона, плаценты (биопсия ворсинок хориона), Амниоцентез)

*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 [76,75].*

*В амниотической жидкости исследуются клетки плода. Данное исследование применяется только для проведения ДНК-диагностики. Проводится на 15-18 нед. гестации.*

*Оба исследования являются инвазивными, имеется риск прерывания беременности (примерно 1 %). Необходимость проведения данных исследований в случае впервые выявленного НО в семье дискутабельна. Чаще используются для случаев тяжелого НО, подтвержденного генетическими исследованиями, так как при нетяжелых семейных вариантах риск процедуры превышает ее пользу.*

*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.*

## Приложение А3.5 Клинические проявления и этиологически значимые генетические варианты наследственных нарушений костного метаболизма [116,117,118].

Таблица 1.

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| Заболевания с остеосклерозом | | |
| Остеопетроз аутосомно-доминантный | Остеосклероз, повышение минеральной плотности костей, гиперостоз костей черепа, множественные переломы, остеомиелит, деформация метафизов, нарушения прорезывания зубов, поражение черепно-мозговых нервов (II, VII, VIII пары) | Классификация по OMIM<br><br>Тип 1 - LRP5<br><br>Тип 2 - CLCN7<br><br>Тип 3 -PLEKHM1 |
| Остеопетроз аутосомно-рецессивный | Остеосклероз, выраженное повышение минеральной плотности костей, множественые переломы костей, деформация метафизов, остеомиелит, нарушение прорезывания зубов, гидроцефалия, выраженная панцитопения, анемия, экстрамедуллярное кроветворение, гепатоспленомегалия, поражение черепно-мозговых нервов (II, VII, VIII пары), прогрессирующее снижение зрения | Классификация по OMIM<br><br>Тип I, - TCIRG1-<br><br>Тип II - TNFSF11<br><br>Тип III - CA2<br><br>Тип IV - CLCN7<br><br>Тип V - OSTM1<br><br>Тип VI - PLEKHM1<br><br>Тип VII - TNFRSF11A<br><br>Тип VIII - SNX10 |
| Эктодермальная дисплазия и иммунодефицит, 1 (Х-сцепленый остеопетроз, лифедема, ангидротическая эктодемальная дисплазия, иммунодефицит) | Остеосклероз, повышение минеральной плотности костей, множественные переломы костей, деформация метафизов, остемиелит, нарушение прорезывания зубов, кариес, ангидротическая эктодермальная дисплазия, лимфедема, иммунодефицит | -<br><br>*IKBKG* (описаны мутации, приводящие к образованию стоп-кодона) |
| Остеопетроз аутосомно-рецессивный с | Остеосклероз, увеличение минеральной плотности костей, множественные | *CAII* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| ренальным тубулярным ацидозом | переломы костей, деформация метафизов, остеомиелит, поражение зубов, ренальный тубулярный ацидоз, задержка развития, церебральная кальцификация, сдавление черепно-мозговых нервов, анемия | |
| Прогрессирующая диафизарная дисплазия, тип 1 (Болезнь Камурати-Энгельмана) | Симметричное периостальное/эндостальное утолщение диафизов длинных трубчатых костей (в основном, бедренной и большеберцовой), увеличение минеральной плотности костей, боли в нижних конечностях, мышечная слабость, утомляемость, тонкие конечности, хрупкие кости, утолщение черепа, склероз основания черепа, выступающий лоб, сдавление черепно-мозговых нервов, гидроцефалия, гипокальциурия, гипокальциемия | *TGFβ1* |
| Мелореостоз | Контрактуры и деформации суставов и пораженных конечностей, гиперостоз кортикального слоя костей, отек, болевой синдром, онемение. Изменения в пораженных костях напоминают капающий воск с тающей свечи | *MAP2K1*<br><br>(изолированные случаи) |
| Ювенильная болезнь Педжета | Нарушенение ремоделирования костей, повышенная регенерация костной ткани у детей, деформации и переломы костей, при рентгенографии - участки остеосклероза и остеолиза, низкий рост, повышенный уровень активности щелочной фосфатазы, тугоухость, ретинопатия, кальцификация сосудов, аневризма внутренней сонной артерии | Тип 2 - *TNFRSF11A*Тип 5 - *TNFRSF11B* |
| Болезнь Педжета | Боли в костях, переломы и костные деформации, головная боль, потеря слуха, сдавление нервов, стеноз позвоночника, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кальфификация клапанов | Тип 3 - *SQSTM1*<br><br>Тип 6 - *ZNF687* |
| Высокая масса костной ткани, ассоциированная с мутациями в гене *LRP5* | Экстремально высокая минеральная плотность костей, утолщение кортикального слоя длинных трубчатых костей, утолщение голеней, краниосиностоз, квадратная челюсть, небный торус | *LRP5* |
| Высокая масса костной ткани, ассоциированная с мутациями в гене *LRP6* | Экстремально высокая минеральная плотность костей, отсутствие верхнечелюстных резцов у взрослых, | *LRP6* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| | широкая челюсть, небный торус, утолщение черепа, дилатация зрительного нерва, сужение зрительных и слуховых каналов | |
| Болезнь Пайла | Врожденная вальгусная деформация нижних конечностей, колбообразная деформация бедренных костей “колба Эрленмейера”, переломы метафизов, аномалии зубов, прогнатия | *SFRP4* |
| Кортикальный гиперостоз генерализованный (краниодиафизарная дисплазия аутосомно-доминантная) | Эндостальный гиперостоз нижней челюсти, черепа, ребер, ключиц, диафизов длинных трубчатых костей, повышение минеральной плотности костей, паралич лицевого нерва, потеря слуха, атрофия зрительного нерва | *SOST* |
| Склеростеоз 1 (аутосомно-рецессивный) | Генерализованное разрастание костей, гиперостоз костей черепа, окклюзия черепных отверстий, увеличение челюсти, лицевые дизморфии, сдавление черепно-мозговых нервов, повышенное внутричерепное давление, синдактилия, опережение физического развития, интелектуальные нарушения | *SOST* |
| Пикнодизостоз | Низкий рост, укорочение конечностей, грубоватые черты лица (выступающий затылок и лоб, открытый большой родничок, выступающий нос, микрогнатия, высокое дугообразное небо, проптоз, голубые склеры), остеосклероз, множественные переломы костей, аномалии зубов и ногтей, кифосколиоз, деформация грудной клетки | *CTSK* |
| Полосчатая остеопатия с краниальным склерозом (Х-сцепленный доминантный) | В метафизах и диафизах трубчатых костей, в позвонках диагностируют продольные или поперечные склеротические изменения (у женщин), иногда - очаги остеосклероза. Макроцефалия, гидроцефалия, выступающий лоб, гипертелоризм, эпикант, запавшая переносица, выступающая нижняя челюсть, потеря слуха, орофациальная расщелина, умеренная задержка развития (у мужчин). В тяжелых случаях у лиц мужского пола - синдром множественных пороков развития | *WTX* |
| Остеопойкилоз | Множественные очаги остеосклероза, которые расположенны, как правило, симметрично в костной ткани. Подкожные | *LEMD3* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| | плотные узелки, безболезненные при пальпации | |
| Нарушения минерализации | | |
| Гипофосфатазия | | |
| Одонто гипофосфатазия | Преждевременная потеря молочных зубов, постоянных зубов, низкий уровень щелочной фосфатазы крови | *ALPL* |
| Гипофосфатазия, взрослая форма | Боль в костях, отложение кристаллов дигидрата пирофосфата кальция в связках и мягких тканях, рецедивирующие переломы, рахитоподобные изменения скелета, преждевременная потеря зубов, кариес зубов, низкий уровень щелочной фосфатазы крови | |
| Гипофосфатазия, детская форма | Преждевременная потеря молочных зубов, боль в костях, краниосиностоз, рахитическая деформация скелета, рахитические четки, расширение метафизов, нарушение походки, низкий уровень щелочной фосфатазы крови | |
| Гипофосфатазия, инфантильная форма | Рахитическая деформация скелета, брахицефалия, гипертелоризм глаз, повышение внутричерепного давления, трахеомаляция, деформация грудной клетки, рецидивирующие пневмонии, пиридоксинзависимые судороги, низкий уровень щелочной фосфатазы крови | |
| Гипофосфатазия, пренатальная форма | Внутриутробные деформации конечностей, сердечно-легочная недостаточность, кровоизлияние в мозг, анемия, низкий уровень щелочной фосфатазы крови | |
| Гипофосфатемический рахит | Низкий рост, рахитические изменения скелета, краниостеноз, выступающий лоб, плоский затылок, диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей, варусная/вальгусная деформация нижних конечностей, слабость проксимальных мышц, утиная походка, утолщение реберно-хрящевых соединений, гипофосфатемия, повышение уровня активности щелочной фосфатазы крови | Х-сцепленный доминантный - *PHEX*<br><br>Аутосомно-доминантный - *FGF23*<br><br>Аутосомно-рецессивный, тип 1 *DMP1*<br><br>Аутосоно-рецессивный, тип 2 *ENPP1* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| Витамин D-зависимый рахит | Задержка роста, выступающий лоб, рахитическая деформация скелета, нарушение походки, слабость проксимальных мышц, потливость, задержка прорезывания зубов, расширенные роднички, деформации ребер, уплощение костей таза, искривление верхних и нижних конечностей, варусная/вальгусная деформация конечностей, гипокальциемия, судороги, ларингоспазм, кардиомиопатия, алопеция (при витамин D-зависимом рахите II типа) | Тип 1 - *CYP27B1*<br>Тип 2 - VDR<br>Тип 3 - *CYP3A4* |
| Аксиальная остеомаляция | Боли в костях, симптомы, напоминающие анкилозирующий спондилез | нет |
| Нарушения формирования костного матрикса и соединительной ткани | | |
| Ахондроплазия | Низкий рост, диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей, макроцефалия, выступающий лоб, запавшая переносица, пальцы на ладонях по типу трезубца | *FGFR3* |
| Гипохондроплазия | Низкий рост, диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей | |
| Танатофорная диспласзия | Деформация скелета, укорочение конечностей, избыточная кожа на руках и ногах, дыхательная недостаточность, уплощение позвоночника и искривленные бедер (тип 1), прямая бедренная кость и череп в форме клевера (тип 2) | |
| Множественные экзостозы | Множественные экзостомы, вызывающие сдавление нервов, мышц, нетравматические переломы, остеохондромы | Тип 1 - *EXT1*<br>Тип 2 - *EXT2* |
| Пахидермопериостоз | Гипертрофическая остеоартропатия, образование борозд и прогрессирующее утолщение кожи лица и волосистой части головы, птоз, булавовидное утолщение пальцев верхних и нижних конечностей, гипергидроз, арталгия | *HPGD* (АР)<br>*SLCO2A1* (АД) |
| Синдром остеопороза-псевдоглиомы | Юношеский остеопороз, частые переломы, сколиоз, низкий рост, деформации конечностей, нарушения зрения, псевдоглиома, умственная отсталость, мышечная гипотония, гипермобильность суставов, судорожный синдром | *LRP5* |
| Наследственные заболевания соединительной ткани | | |
| Синдром Элерса-Данло (тип I и II) | Гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, множественные | *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| | экхимозы, бархатистая кожа, атрофические рубцы, нарушение осанки, миопия, пролапсы AV-клапанов | |
| Синдром Элерса-Данло, классический (АР) | Гипермобильность суставов, подвывихи суставов, четырехстворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана, бархатистая кожа, гиперэластичность кожи, мышечная слабость, в части случаев - аномалии половых органов, повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона в крови | *TNXB* |
| Синдром Элерса-Данло, гипермобильный тип (тип III) (АД) | Гипермобильный синдром, вывихи и-подвывихи суставов, включая нижнечелюстной сустав, гиперэластичность кожи, бархатистая кожа, атрофические и гипертрофические рубцы на коже, плохое заживление ран, грыжи, гастроптоз, высокое небо, неровный зубной ряд, переломы костей, хрупкость сосудов, синдром ортостатической тахикардии | Не верифицирован, предположительно COL3A1 |
| Синдром Элерса-Данло, сосудистый тип (тип IV) | Задержка физического развития, кератоконус, пародонтоз, ранняя потеря зубов, дилатация аорты, брыжеечной, брюшной, почечной артерий, ПМК, аневризма головного мозга, разрыв толстая кишки, разрывы и патология матки во время беременности, паховая грыжа. экхимозы, хрупкая морщинистая кожа, иногда – аллопеция | *COL3A1, COL1A1* (редко) |
| Синдром Элерса-Данло с поражением сердца и клапанов | Воронкообразная деформация грудной клетки, пролапс митрального клапана, митральная регургитация, недостаточность митрального клапана, аортальная недостаточность, прогрессирующее поражение клапанов сердца, гиперэластичность кожи, атрофические рубцы, склонность к образованию экхимозов, кровотечениям, гипермобильность суставов, разрывы мышц | *COL1A2* |
| Синдром Элерса-Данло, кифосколиотический тип (тип VI) | Гипермобильность суставов, кифосколиоз, остеопения, рецидивирующие вывихи суставов, гипотония при рождении, голубые склеры, кератоконус, микрокорнеа, миопия, отслойка сетчатки, марфаноидный фенотип | *PLOD1*<br>*FKBP14* |
| Синдром Элерса-Данло, артрохалязисный тип (тип VIIA и VIIB) | Низкий рост, кифоз, сколиоз, остеоартриты, остеопения, частые переломы, врожденный вывих бедра, рецидивирующие подвывихи, гипермобильность суставов, | *COL1A1* и *COL1A2* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| | гиперэластичность кожи, плохое заживление ран, атрофические рубцы, мышечная гипотония | |
| Синдром Элерса-Данло, дерматоспараксис (тип VIIC) | Низкий рост, укорочение конечностей, брахидактилия, позднее закрытие родничков, микрогнатия, рецидивирующие подвывихи нижней челюсти, гиперплазия десен, гиперкератоз десен, кровоточивость десен, гиподонтия, изменение цвета зубов, миопия, голубые склеры, склонность к образованию экхимозов, кровоподтеков, выраженная хрупкость кожи, дряблая, обвисшая кожа, неонатальный пневмоторакс, разрывы внутренних органов | *ADAMTS2* |
| Синдром Элерса-Данло, периодонтальный тип (тип VIII) | Тяжелый периодонтит с ранним началом, рецессия десны, минимально прикрепленная или неприкрепленная десна, потеря альвеолярной кости вокруг зубов, преждевременная и прогрессирующая потеря зубов, претибиальные бляшки, гиперэластичность кожи, плохое заживление ран, марфаноподобный фенотип, гипермобильность суставов | *C1R* |
| Синдром Элерса-Данло, спондилодиспластический тип | Низкий рост, макроцефалия, маленькое лицо, гипоплазия средней трети лица, узкая грудная клетка, короткие ключицы, деформация грудной клетки, остеопения, искривление длинных трубчатых костей, замедленное прорезывание зубов, гиподонтия, слабость суставов, тонкая кожа, замедленное заживление ран с атрофическими рубцами | *B4GALT7*<br>*B3GALT5*<br>*SLC39A13* |
| Синдром Элерса-Данло, мышечно-контрактурный тип | Врожденные контрактуры, выраженный кифосколиоз, рецидивирующие вывихи суставов, выраженный гипермобильный синдром, повышенная травматичность, брахицефалия, широкий лоб, микростомия, микрогнатия, выступающая челюсть, гиперэластичная хрупкая кожа, атрофические рубцы, гематомы, рецидивирующие подкожные, задержка развития, мышечная гипотония, гидронефроз, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы | *CHST14*<br>*DSE* |
| Синдром хрупкой роговицы | Тонкая роговица, отслойка сетчатки, повреждения структур глаза, голубые склеры, кератоконус, близорукость высокой степени | Тип 1 - *ZNF469*<br>Тип 2 - *PRDM6* |

| Заболевание | Клинические проявления | Ген |
|---|---|---|
| Синдром Марфана | Высокий рост, сколиоз, кифоз, деформация позвоночника, арахнодактилия, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки, отношение размаха рук к росту >1,5, узкий лицевой скелет, ретрогнатия; дилатация корня аорты, аневризма аорты; пролапс митрального клапана; эктопия хрусталика, уплощение роговицы, миоз, отслойка сетчатки, глаукома, эмфизема легких, пневмоторакс, стрии на коже | Тип 1 -*FBN1*<br>Тип 2 - *TGFBR2* |
| Синдром Лойса-Дитца | Краниосиностоз, сколиоз, деформация грудной клетки, долихостеномелия, косолапость, микрогнатия, ретрогнатия, гипертелоризм глаз, голубые склеры, поражение сердечно-сосудистой системы - извитость артерий, аневризма легочной артерии, аорты, арахнодактилия, рубцы, стрии на коже, полупрозрачность кожи, спонтанный пневмоторакс, грыжи, гипертелоризм, косоглазие, раздвоенный язычок, расщелина неба, повышенный риск иммунных нарушений | Тип 1 - *TGFBR1*<br>Тип 2 - *TGFBR2*<br>Тип 3 - *SMAD3*<br>Тип 4 - *TGFB2*<br>Тип 5 - *TGFB3* |

- **Взрослые.**

***Остеомаляция*** – характеризуется болями в костях, повторными переломами без предшествующей адекватной травмы, повышением активности щелочной фосфатазы, постоянно низким уровнем кальция\фосфора крови и суточной экскреции кальция и фосфора мочи. Как правило, развивается в результате дефицита витамина D, фосфора. При рентгенологическом исследовании определяются снижение МПКТ, псевдопереломы, отсутствие трабекулярности тел позвонков, линейные зоны «прозрачности» в кортикальной зоне трубчатых костей.

***Остеопороз*** - первичный либо вторичный на фоне приема кортикостероидов системного действия, нарушения всасывания, адинамии, сопутствующих заболеваний. Характеризуется болями в костях, переломами типичной локализации – тела позвонков, лучевой кости, проксимальный отдел плеча, шейки бедренной кости.

## Приложение А3.6 Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики.

***Общие положения по терапии бисфосфонатами при НО:***

***Бисфосфонаты 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;*

*- в периоде новорожденности до стабилизации состояния ребенка*

*−менее чем за 48 ч до травматолого-ортопедических хирургических вмешательств на костной ткани и до сращения в зоне вмешательства (в среднем, 3-4 месяца после операции);*

*− после хирургических стоматологических вмешательств (до полного заживления в зоне вмешательства).*

***Терапия бисфосфонатами детям с НО проводится off-label*** *– в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению, осуществляется согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями.*

*Однако, у части взрослых пациентов установленный сопутствующий диагноз «вторичный остеопороз» (Код по МКБ-10 М80.8), может явиться обоснованием назначения данного вида терапии, соотвтетственно, у взрослых пациентов с НО назначение бисфосфонатов возможно на основании утвержденных клинических рекомендаций при постановке диагноза «остеопороз» «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» и «Остеопороз».*

**Таблица 1. Информация о препаратах группы АТХ М05ВА Бисфосфонаты**

| Препараты | Противопоказания | Побочные эффекты |
|---|---|---|
| #Золедроновая кислота**, | • дети;<br>• беременные и кормящие женщины<br>• тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;<br>• повышенная чувствительность к | • нефротоксическое действие;<br>• лихорадка, озноб;<br>• гипокальциемия;<br>• анафилактическая реакция;<br>• боль в костях;<br>• артралгия; |

| | | |
|---|---|---|
| | #золедроновой кислоте** и другим бисфосфонатам;<br>• нарушение функции почек тяжелой степени (Cl креатинина <30 мл/мин) | • миалгия;<br>• боль, гиперемия, отечность, уплотнение, флебит в месте введения препарата;<br>• тошнота;<br>• диарея;<br>• одышка;<br>• увеит, склерит, эписклерит, конъюнктивит, ирит и орбитальное воспаление, включая орбитальный отек;<br>• остеонекроз нижней челюсти;<br>• анемия |
| #Колекальциферол** | • повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;<br>• гиперкальциемия;<br>• гиперкальциурия;<br>• кальциевый нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе);<br>• псевдогипопаратиреоз | • гиперкальциемия;<br>• гиперкальциурия;<br>• запор;<br>• диарея;<br>• метеоризм;<br>• тошнота;<br>• абдоминальные боли;<br>• реакции гиперчувствительности (зуд, сыпь и крапивница) |
| #Соматропин** | повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;<br>опухоли головного мозга;<br>активные злокачественные новообразования любой локализации;<br>ургентные состояния (в т.ч. состояния после оперативных вмешательств на сердце, брюшной полости, множественные травмы, острая дыхательная недостаточность;<br>стимуляция роста у пациентов после закрытия эпифизарных зон роста;<br>синдром Прадера-Вилли при выраженном ожирении и нарушении дыхания;<br>беременность и период грудного вскармливания | • нефротоксическое действие;<br>• лихорадка, озноб;<br>• гипокальциемия;<br>• анафилактическая реакция;<br>• боль в костях;<br>• артралгия;<br>• миалгия;<br>• боль, гиперемия, отечность, уплотнение, флебит в месте введения препарата;<br>• тошнота;<br>• диарея;<br>• одышка;<br>• увеит, склерит, эписклерит, конъюнктивит, ирит и орбитальное воспаление, включая орбитальный отек;<br>• остеонекроз нижней челюсти;<br>• анемия |

## Приложение А3.7. Обследование перед началом и во время приема препаратов для долгосрочной профилактики

## Бисфосфонаты

| Препараты | Обследование перед назначением | Обследование в процессе лечения БФ |
|---|---|---|
| #Золедроновая кислота**, #Ибандроновая кислота #Алендроновая кислота** | • общий (клинический) анализ крови;<br>• анализ крови биохимический общетерапевтический (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови);<br>• биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен);<br>• Рентгеноденситометрия<br>• Консультация врача-стоматолога/врача-детского стоматолога<br>• Исключение/подтверждение беременности у пациентов фертильного возраста | • общий (клинический) анализ крови (перед каждым введением);<br>• анализ крови биохимический общетерапевтический (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови (перед каждым введением);<br>• исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови);<br>•<br>•рентгеноденситометрия (при возможности. в среднем, ежегодно)<br>• Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции (торако-люмбального отдела в боковой проекции) (не реже 1р/2 года (у взрослых, в среднем, 1 раз в 3 года)<br>• Консультация врача-стоматолога/врача-детского стоматолога (в среднем, 2 раза в год)<br>• Исключение/подтверждение беременности у пациентов фертильного возраста (по показаниям)<br>• 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 дезоксипиридинолина в моче) - у взрослых пациентов, при возможности. Необходимость и кратность определения устанавливается индивидуально, по показаниям;<br>• |

#Колекальциферол** и #Соматропин**

| Препараты | Обследование перед • назначением | Обследование через 6 мес | Обследование через 1 год |
|---|---|---|---|
| #Колекальциферол** | • общий (клинический) анализ крови;<br>• анализ крови биохимический общетерапевтический (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, АЛТ, АСТ, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови);<br>• биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен);<br>• Ультразвуковое исследование почек; Ультразвуковое исследоваие мочевого пузыря; | • общий (клинический) анализ крови;<br>• анализ крови биохимический общетерапевтический (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, АЛТ, АСТ, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови);<br>• биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен);<br>• Ультразвуковое исследование почек; Ультразвуковое исследоваие мочевого пузыря; | • общий (клинический) анализ крови;<br>• анализ крови биохимический общетерапевтический (обязательно показатели кальций-фосфорного обмена, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, АЛТ, АСТ, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови);<br>• биохимический анализ мочи (кальций-фосфорный обмен);<br>• Ультразвуковое исследование почек; Ультразвуковое исследование мочевого пузыря; |
| #Соматропин** | • Исследование уровня соматотропного гормона в крови;<br>• рентгенография кисти (оценка костного возраста);<br>• | • состояние глазного дна;<br>• рентгенография кисти (оценка костного возраста);<br>• контроль артериального давления на руках и ногах;<br>• исследование уровня глюкозы крови; | • общий (клинический) анализ крови;<br>• общий (клинический) анализ мочи; |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | • анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня креатинина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы) | |

## Приложение А3.8 Примеры медицинских изделий, применяемых при НО

Таблица 1.

| **Наименование медицинского изделия/изделий в тезисах-рекомендациях** | **Наименование медицинского изделия в реестре медицинских изделий** |
|---|---|
| телескопические имплантаты | набор имплантатов для детской ортопедии (в составе - стержень интрамедуллярный телескопический) или Имплантата телескопического для интрамедуллярного остеосинтеза, набор инструментов для установки имплантатов телескопических для интрамедуллярного остеосинтеза |
| пластины | пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина для безвинтовой фиксации кости из сплава с памятью формы***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***и т.п. |
| винты | винт костный спинальный, нерассасывающийся***, винт костный для черепно-лицевой хирургии, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный*** винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***и т.п. |

| | |
|---|---|
| пластины с угловой стабильностью и монокортикальной фиксацией | пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина для безвинтовой фиксации кости из сплава с памятью формы***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная*** и т.п. (могут входить в состав наборов медицинских изделий, например: имплантаты для остеосинтеза при проведении операций на опорно-двигательном аппарате человека, имплантаты для остеосинтеза с инструментами для установки, с принадлежностями, набор имплантатов для остеосинтеза, имплантаты для остеосинтеза с инструментами для имплантации, импланты для остеосинтеза стерильные) и др. |
| блокируемые интрамедуллярные стержни | система внутренней/внешней ортопедической фиксации, интрамедуллярная система остеосинтеза, стержни для интрамедуллярного остеосинтеза длинных и трубчатых костей с принадлежностями и др. |
| стержни | стержень костный ортопедический, нерассасывающийся***, стержень костный ортопедический, рассасывающийся***, стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный*** и др. |
| интрамедуллярные конструкции, подходящие по диаметру, в том числе телескопические | интрамедуллярная система остеосинтеза, имплантат телескопический для интрамедуллярного остеосинтеза, набор инструментов для установки имплантатов телескопических для интрамедуллярного остеосинтеза, система имплантатов для чрескостного остеосинтеза и др. |
| аппарат внешней фиксации | система внутренней/внешней ортопедической фиксации, комплект имплантатов, инструментов, аппаратов и приспособлений для стабильно-функционального остеосинтеза, система внешней ортопедической фиксации, многоразового использования и др. |
| эндопротезы суставов | эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения керамика-полиэтилен***, эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения керамика-керамика***, Компонент эндопротеза коленного сустава феморальный трабекулярный***, Компонент эндопротеза коленного сустава |

| | |
|---|---|
| | тибиальный трабекулярный с вкладышем***, Компонент эндопротеза голеностопного сустава таранный покрытый***, Компонент эндопротеза голеностопного сустава тибиальный покрытый***, Эндопротез плечевого компонента локтевого сустава покрытый***, Ножка эндопротеза бедренной кости покрытая, модульная***, Компонент эндопротеза тазобедренного сустава феморальный, покрытый, модульный***, Компонент эндопротеза коленного сустава феморальный, покрытый***, Компонент эндопротеза коленного сустава тибиальный покрытый***, Компонент эндопротеза коленного сустава тибиальный покрытый с вкладышем***, Эндопротез локтевого сустава тотальный шарнирный***, Компонент эндопротеза коленного сустава феморальный одномыщелковый покрытый***и др. |
| Вертикализаторы/вертикализатор | опора-вертикализатор, платформа-вертикализатор, аппараты механотерапевтические: тренажеры вертикализаторы, вертикализатор-стойка, вертикализатор реабилитационный, реабилитационное оборудование для восстановления (выработки) навыков самостоятельного передвижения больных с нарушениями двигательных функций нижних конечностей, вертикализатор с функцией подъема, устройство стабилизирующее (вертикализатор) для детей-инвалидов и детей с нарушением опорно-двигательной системы, с принадлежностями, опоры функциональные для поддержания человека в правильном положении в процессе терапии, а также для тренировок рук, туловища и ног, аппарат на нижние конечности и туловище: вертикализатор динамический корригирующий и др. |
| ортез(ы) | ортез(ы) для верхней конечности/ для нижней конечности/ для плеча, ключицы и предплечья / для запястья и кисти/ для колена/ для стопы/ для голеностопного сустава / корригирующие для фиксации с лечебной или профилактической целью суставов конечностей/ корригирующие для реабилитации верхних конечностей/ Ортезы индивидуальные на голеностопный сустав и стопу и др. |
| специальные кровати | кровати медицинские функциональные механические, кровать функциональная медицинская электрическая, кровати медицинские для оборудования кабинетов и палат с принадлежностями (с гидравлическим приводом и др. |
| дневные/ночные шины (голеностопные туторы) | тутор на голеностопный сустав, шины (туторы) медицинские для нижних конечностей |

| | |
|---|---|
| длинные шины для ног | Шины (туторы) медицинские для нижних конечностей, Туторы ортопедические на верхние и нижние конечности и др. |
| ортезы для верхней конечности | ортезы, ортезы для верхних конечностей, запястья и кисти, изделия протезно-ортопедические (ортезы) на верхние и нижние конечности и др. |
| подъемники, в т.ч. приспособления для ванных комнат и туалетов | подъемник реабилитационный передвижной, подъемник для реабилитации, подъемники электрические передвижные реабилитационные в двух исполнениях, подъемник бытовой для медико-социальной реабилитации, подъёмники для пациентов с ограниченными возможностями, подъемник мобильный для вертикализации и перемещения маломобильных пациентов с принадлежностями, подъемник стационарный для перемещения пациентов в бассейн или ванну с принадлежностями, подъемник для инвалидов и др. |
| матрасы | матрац медицинский противопролежневый, матрацы для кроватей медицинских функциональных с принадлежностями, матрац ортопедический и др. |
| трости/трость | трость опорная, трость с регулировкой длины и др. |
| костыли | костыли, костыли подмышечные, костыли локтевые, костыли и трости с принадлежностями и др. |
| кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом/сопровождающим лицом | кресло-коляска механическая, кресло-коляска с ручным приводом и др. |
| кресла-коляски, с электродвигателем, управляемые пациентом/сопровождающим лицом | кресло-коляска электрическая, кресло-коляска для инвалидов, кресло-коляска с электроприводом, кресло-коляска с электроприводом, с принадлежностями и др. |
| передне- или заднеопорные ходунки | изделия ортопедические для профилактики и реабилитации инвалидов: опоры-ходунки, ходунки с дополнительной фиксацией (поддержкой) тела, ходунки для детей с ограничениями жизнедеятельности, многофункциональные и др. |
| нетелескопические конструкции (гибкие эластичные стержни, интрамедуллярные гвозди, спицы и стержни) | Стержни эластичные для остеосинтеза длинных костей конечностей и инструменты для их установки, Стержни и гвозди интрамедуллярные, Спицы для остеосинтеза титановые с биоактивным (гидроксилапатитовым) или биоинертным (анодноокисдным) покрытиями в двух исполнениях: спица для остеосинтеза гладкая; спица для остеосинтеза с упорной площадкой и др. |

## Приложение А3.9 Особенности проведения остеосинтеза у детей с НО

*У детей с НО остеосинтез проводится телескопическими имплантатами) (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8), изменение длины которых происходит синхронно с ростом сегмента конечности за счет особого способа фиксации в эпифизах, для обеспечения постоянного внутрикостного армирования на большом протяжении длинных трубчатых костей, данные медицинские изделия 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 [185~~185~~].*

*Использование нетелескопических конструкций (гибкие эластичные стержни, интрамедуллярные гвозди, спицы и стержни (примеры медицинских изделий – в Приложении А3.8)) (Интрамедуллярный стержневой остеосинтез, Интрамедуллярный спицевой остеосинтез) сопровождается значительным повышением числа повторных операций в долгосрочном периоде и может быть применено 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 [188,189,190,191].*

*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 [188,192,193,194].*

*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 [178,195,196,129], а также улучшить результаты и время восстановления моторной и функциональной автономии человека [174,197,198,199].*

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

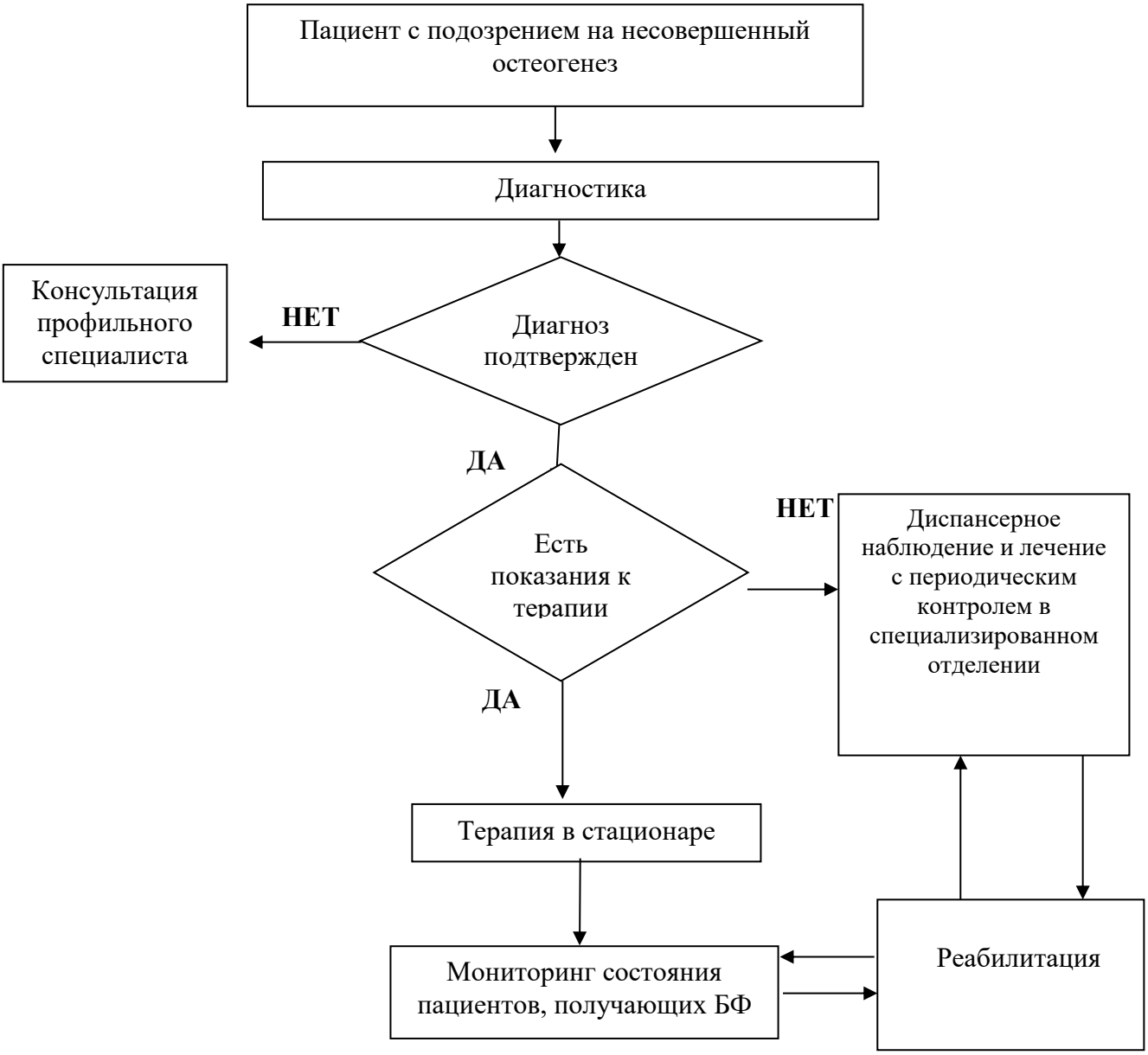
## Приложение А3.10. Расшифровка примечаний.

**…**** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.12.2025 № 3867-р, (ред. на момент утверждения настоящих клинических рекомендаций) «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 лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).;

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

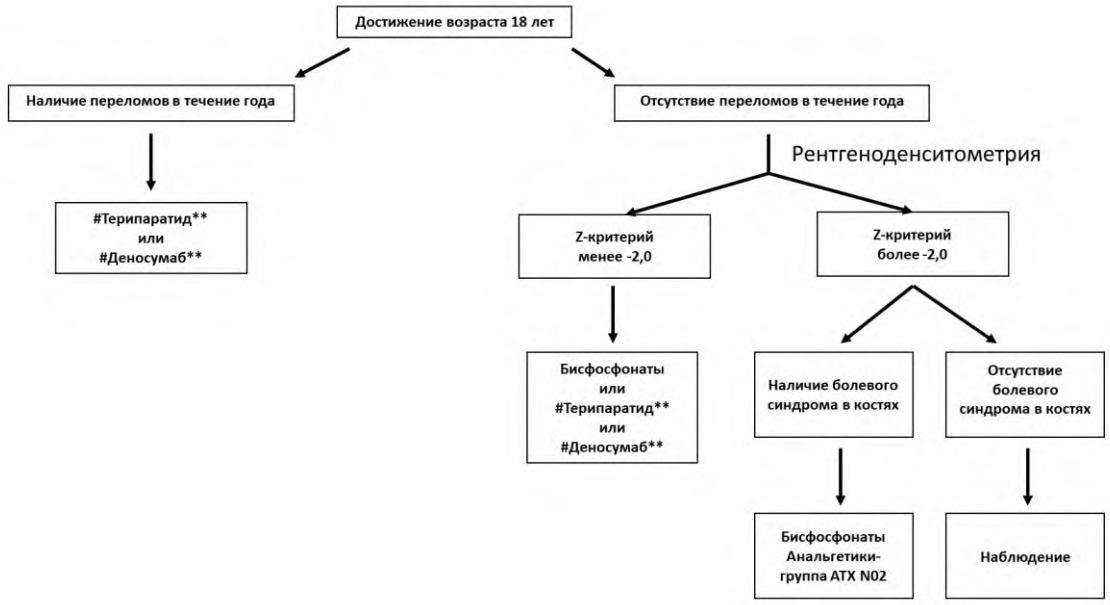
## Приложение Б. Алгоритмы действия врача



## Алгоритм терапии НО у детей



**Рисунок. Алгоритм лечения взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом**




Примечания:

Составители:

Тюрин Антон Викторович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ

Хусаинова Рита Игоревна – д.б.н., главный научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Дозировки препаратов, назначаемых вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний указаны в п.3.3

## Приложение В. Информация для пациента

Несовершенный 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-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

*Не применяются.*

# Документ подписан и передан через систему разработки и ведения стандартов медицинской помощи

| Владелец сертификата: организация, сотрудник | Сертификат: серийный номер, период действия | Дата и время подписания |
|---|---|---|
| OID.1.2.643.100.4=7727418805, СНИЛС=06786956743, ОГРН=1197700007108, ИНН=616511236761, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="2-Я МЕЛИТОПОЛЬСКАЯ,21,2,1/Х/1/75", O=АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, CN=АССОЦИАЦИЯ | 035173cd00a9b4abbf4dcd326031efb89c С 2026.08.17 по 2027.11.17 | 2026.10.06 15:39:25 |
| OID.1.2.643.100.4=7727418805, СНИЛС=06786956743, ОГРН=1197700007108, ИНН=616511236761, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="2-Я МЕЛИТОПОЛЬСКАЯ,21,2,1/Х/1/75", O=АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, CN=АССОЦИАЦИЯ | 035173cd00a9b4abbf4dcd326031efb89c С 2026.08.17 по 2027.11.17 | 2026.10.06 15:39:15 |
| OID.1.2.643.100.4=7727418805, СНИЛС=06786956743, ОГРН=1197700007108, ИНН=616511236761, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="2-Я МЕЛИТОПОЛЬСКАЯ,21,2,1/Х/1/75", O=АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, CN=АССОЦИАЦИЯ | 035173cd00a9b4abbf4dcd326031efb89c С 2026.08.17 по 2027.11.17 | 2026.10.06 15:39:15 |
| OID.1.2.643.100.4=7727418805, СНИЛС=06786956743, ОГРН=1197700007108, ИНН=616511236761, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="2-Я МЕЛИТОПОЛЬСКАЯ,21,2,1/Х/1/75", O=АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, CN=АССОЦИАЦИЯ | 035173cd00a9b4abbf4dcd326031efb89c С 2026.08.17 по 2027.11.17 | 2026.10.06 15:39:16 |
| OID.1.2.643.100.4=7726445838, СНИЛС=00690898979, ОГРН=1197700000684, ИНН=772812666426, E=info@lcons.ru, C=RU, S=77 город федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ УЛ,ДОМ 3,КОРПУС | 02f7c8e7003eb35a9d4b8aea2e4970472d С 2025.08.19 по 2026.11.19 | 2026.09.28 15:28:58 |
| OID.1.2.643.100.4=7726445838, СНИЛС=00690898979, ОГРН=1197700000684, ИНН=772812666426, E=info@lcons.ru, C=RU, S=77 город федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ УЛ,ДОМ 3,КОРПУС | 02f7c8e7003eb35a9d4b8aea2e4970472d С 2025.08.19 по 2026.11.19 | 2026.09.28 15:28:57 |
| OID.1.2.643.100.4=6450945740, СНИЛС=01898026277, ОГРН=1116400000100, ИНН=631700820824, C=RU, S=77 Москва, L=Москва, STREET="УЛИЦА ПРИОРОВА, ДОМ 10", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ""АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ""", | 02aa34b00019b451864b0f0bd631db8e18 С 2026.03.26 по 2027.06.26 | 2026.09.18 11:04:17 |
| OID.1.2.643.100.4=7704357881, СНИЛС=03691772178, ОГРН=1167700057524, ИНН=616305770054, E=buh@amg-genetics.ru, C=RU, S=г. Москва, L=ВН.ТЕР.Г. МУНИЦИПАЛЬНЫЙ ОКРУГ ЗАМОСКВОРЕЧЬЕ, STREET="УЛ БОЛЬШАЯ ПИОНЕРСКАЯ, Д. 15, СТР. 1, ЭТАЖ/ПОМЕЩ. 1/II, | 027507690014b3a78c401dd2d142a08eb4 С 2025.07.08 по 2026.10.08 | 2026.09.17 10:49:53 |
| OID.1.2.643.100.4=7704357881, СНИЛС=03691772178, ОГРН=1167700057524, ИНН=616305770054, E=buh@amg-genetics.ru, C=RU, S=г. Москва, L=ВН.ТЕР.Г. МУНИЦИПАЛЬНЫЙ ОКРУГ ЗАМОСКВОРЕЧЬЕ, STREET="УЛ БОЛЬШАЯ ПИОНЕРСКАЯ, Д. 15, СТР. 1, ЭТАЖ/ПОМЕЩ. 1/II, | 027507690014b3a78c401dd2d142a08eb4 С 2025.07.08 по 2026.10.08 | 2026.09.17 10:49:33 |
| OID.1.2.643.100.4=7704027058, СНИЛС=01257920432, ОГРН=1037739356335, ИНН=772850609490, E=novikova@pediatr-russia.ru, C=RU, S=77 г. Москва, L=вн.тер.г МУНИЦИПАЛЬНЫЙ ОКРУГ ГАГАРИНСКИЙ, STREET="ул ВАВИЛОВА, д 54, корп 4, пом 4/1", O=СОЮЗ | 031a05a1005db449aa48e53c3b7af4c4e6 С 2026.06.02 по 2027.09.02 | 2026.09.10 23:33:42 |