ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯХЯЕВА ГУЗАЛ ТАХИРОВНА

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научный руководитель: Намазова-Баранова Л.С.
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН
Научный консультант: Савостьянов К.В.
Кандидат биологических наук

Москва-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……4
ВВЕДЕНИЕ……..……. ……..5
Глава 1. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…….11
1.1. Общие сведения о несовершенном остеогенезе, эпидемиология.. …….11
1.2. Биология здоровой костной ткани и ее изменения при несовершенном остеогенезе……...…12
1.3. Биосинтез коллагена I типа и его пострансляционная модификация…13
1.4. Классификация и молекулярно-генетическая характеристика несовершенного остеогенеза…….…15
1.5. Клинические особенности различных типов…….25
1.6. Диагностика и дифференциальная диагностика……...30
1.7. Медикаментозное лечение несовершенного остеогенеза…….35
Глава 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....……..41
2.1 Методы исследования……...……..……. 41
2.2. Статистическая обработка результатов……..52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ……..53
3.1. Характеристика анамнеза жизни и клинического течения болезни у детей ……..…53
3.2. Клиническая характеристика осмотра, лабораторно - инструментальных методов исследования пациентов…….…..…57
3.2.1. Антропометрические показатели детей с несовершенным остеогенезом……60
3.2.2. Моторное развитие детей с несовершенным остеогенезом……..62
3.3. Молекулярно-генетическое исследование пациентов……....65
3.4. Алгоритм терапии памидроновой кислотой детей с несовершенным остеогнезом……..69

3.4.1. Клиническая характеристика группы больных, получающей терапию памидроновой кислотой..……...…72

3.4.1.1. Показатели частоты переломов длинных трубчатых костей и минеральной плотности костной ткани у детей клинико-терапевтического варианта А (получающих терапию памидроновой кислотой, группа А)..……73

3.4.1.2. Критерии отмены терапии……75

3.4.1.3. Биохимические показатели крови и мочи у детей, получающих терапию памидроновой кислотой……76

3.4.1.4. Взаимосвязь динамики антропометрических данных у детей на фоне проводимой терапии памидроновой кислотой……77

3.4.2 Клиническая характеристика группы больных клинико - терапевтического варианта В, не получающей терапию памидроновой кислотой……...…78

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ……80

4.1. Клинические случаи с не подтвержденным диагнозом несовершенный остеогенез……80

4.2. Клинические случаи редко встречающихся форм заболевания……..81

4.2.1. V тип несовершенного остеогенеза с гиперпластическими костными мозолями……..81

4.2.2. Несовершенный остеогенез/Синдром Элерса-Данло перекрестный синдром……84

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ…….…….87

5.1. Клиническая характеристика пациентов по данным федерального регистра пациентов с несовершенным остеогенезом……..87

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... …….95

ВЫВОДЫ 104

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аутосомно-рецессивный

АД – аутосомно-доминантный

БФ – бисфосфонаты

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГКМ – гиперпластическая костная мозоль

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ЗлК – золедроновая кислота

МПК – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПмК – памидроновая кислота

ТЭН – титановый эластический штифт

ФО – Федеральный округ

ЭДС - Элерса - Данлос синдром

BMD – (bone mineral density) минеральная плотность костной ткани

NGS – (next generation sequencing) секвенирование нового поколения

SDS – (standard deviation score) коэффициент стандартного отклонения

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (болезнь «хрустального человека») – представляет собой редкое наследственное заболевание соединительной ткани и скелета, характеризующееся повышенной ломкостью костей, деформацией скелета, низким ростом, голубыми склерами, прогрессирующим снижением слуха и аномалией дентина [23, 74, 91, 110].

Распространенность несовершенного остеогенеза (6–7:100 000) [71, 105], варьирует в зависимости от типа заболевания. Так, I и IV типы несовершенного остеогенеза составляют почти половину всех случаев болезни. В 1979 г. D.O. Silence и коллегами были представлены первые данные о распространенности заболевания: 3,5; 1,6 и 1–2 на 100 000 населения для I, II и III типа, соответственно; для самого распространенного IV типа показатель определить не удалось, поскольку во многих случаях болезнь оставалась недиагностированной [76, 102].

Известно, что в большинстве случаев к развитию несовершенного остеогенеза приводят мутации в генах I типа коллагена COL1A1 и COL1A2, которых известно более 2000 [41, 75]. Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ несовершенного остеогенеза, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной заболевания, а сами генетические методы подтверждения диагноза не являются общедоступными в регионах РФ.

В лечении несовершенного остеогенеза «золотым стандартом» считается применение бисфосфонатов [26, 49, 54], среди которых наиболее широко применяемым и изученным препаратом является памидроновая кислота (памидронат), эффективная у детей как с умеренным, так и с тяжелым течением болезни. Самым часто используемым протоколом лечения памидронатом является его циклические введение в дозе от 6 до 9 мг/кг/год [58, 88]. Однако, эта терапия

до сих пор не нашла широкого применения в отечественной педиатрической практике.

Таким образом, в настоящее время распространенность НО в различных регионах РФ не изучена, не существует также общепринятых рекомендаций диагностики данной болезни: недостаточно изучены мутации, приводящие к развитию различных типов несовершенного остеогенеза, имеются значительные трудности в проведении молекулярно-генетического анализа и в сопоставлении их результатов с клинической картиной. Поэтому, пациенту с НО редко своевременно устанавливается диагноз и назначается эффективное патогенетически обоснованное лечение. К тому же, учитывая, что свойственные несовершенному остеогенезу прогрессирующие деструктивные изменения костной ткани приводят к тяжелым деформациям и патологическим переломам, являются основным фактором инвалидизации и определяют качество жизни больных, актуальной является разработка алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, необходимых для своевременной верификации диагноза, для предотвращения возникновения новых переломов костей и последующих осложнений.

Цель исследования: изучить течение несовершенного остеогенеза у детей на современном этапе для разработки клинико-генетических критериев диагностики болезни и оптимизации лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую характеристику естественного течения несовершенного остеогенеза у детей с выявлением наиболее частых сочетаний клинических и лабораторно-инструментальных проявлений болезни (фенотипов болезни).
2. Установить характер генетических мутаций у детей с несовершенным остеогенезом.

3. Оценить эффективность терапии бисфосфонатами (памидроновой кислотой), разработать критерии назначения, тактику ведения детей при терапии этими препаратами (описать клинико-терапевтические варианты).

4. Провести экспертную оценку Федерального регистра детей с несовершенным остеогенезом (проанализировать частоту встречаемости болезни в различных регионах и клинико-лабораторные характеристики включенных пациентов на соответствие критериям постановки диагноза и лечения).

5. Создать на основании полученных результатов клинические рекомендации по ведению пациентов с несовершенным остеогенезом в РФ.

Научная новизна

Показано, что у детей с НО на современном этапе частыми проявлениями болезни являются неоднократные, в том числе внутриутробные, переломы костей с манифестацией болезни сразу после рождения, а также голубые склеры, деформации длинных трубчатых костей, признаки остеопении/остеопороза.

Впервые показано, что каждому типу болезни соответствует определенный фенотип. Для наиболее благоприятного фенотипа I (тип I) характерно легкое течение болезни с наличием 3-х симптомов: голубых склер, гипермобильности суставов, деформации нижних конечностей. Средняя степень тяжести течения и 4 симптома болезни (переломы костей, гипермобильность суставов, нарушение изгиба позвоночника и остеопения) свойственны умеренному фенотипому II (тип IV). А наиболее тяжелый фенотип III (тип III) характеризуется тяжелым течением и многочисленными клиническими проявлениями болезни: отставанием в физическом развитии, множественными переломами и деформациями конечностей, гипермобильностью суставов, отставанием линейного роста, деформациями верхних и нижних конечностей, нарушением изгиба позвоночника и остеопорозом.

Кроме того, при оценке антропометрических данных пациентов с различными типами несовершенного остеогенеза выявлена прямая корреляция

низких показателей физического развития со степенью тяжести течения заболевания или фенотипом болезни.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения с использованием панели с определением мутации в генах, вызывающих 12 наиболее распространенных заболеваний соединительной ткани, показало наличие у 53% пациентов мутаций в генах кодирующих цепи коллагена, причем 12,5% - мутации, не описанные ранее.

Показано, что применение бисфосфоната памидроновой кислоты у пациентов с клинико-терапевтическим вариантом А (частота переломов более 3 раз в течение 1 года; признаки снижения минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз);
деформации костей и задержка физического развития) значимо сокращает количество переломов костей и улучшает минеральную плотность костной ткани.

Предложен инструмент для определения показаний к началу терапии бисфосфонатами – два клинико-терапевтических варианта болезни – требующий лечения (А) и не нуждающийся в терапии (В), который позволяет своевременно начать лечение даже в отсутствие высокотехнологических методов обследования и генетического подтверждения диагноза. Разработана эффективная схема ведения пациента: динамическое наблюдение и персонифицированные режим введения и дозировки медикамента (при необходимости проведения лекарственной терапии) в зависимости от состояния ребенка (рис.11).

Представлены результаты первого аудита Федерального регистра Министерства здравоохранения России пациентов с диагнозом несовершенный остеогенез. Обоснованность включения пациентов в данный регистр составила 96,4%. Определена распространенность болезни в РФ (1,08 : 100 000) и в отдельных ФО. Результаты свидетельствуют, что большинство пациентов получает лечение лекарственными средствами с недоказанной эффективностью и только треть – бисфосфонаты, признанные «золотым стандартом» терапии.

Практическая значимость

Сформулированы рекомендации по диагностике несовершенного остеогенеза у детей. Показано, что использование молекулярной диагностики для выявления мутаций при несовершенном остеогенезе не меняет тактику лечения у конкретного пациента при наличии показаний к проведению бисфосфонатной терапии.

Предложена оптимизация диагностики, лечения и мониторирования детей с несовершенным остеогенезом с помощью выделения двух клинико-терапевтических вариантов болезни (А – требующий проведения терапии бисфосфонатами, Б – не нуждающийся в таковой). Продемонстрирована эффективная схема лечения препаратом из группы бисфосфонатов, определены длительность применения и показания к переходу на поддерживающие дозы и его отмене.

Предложены клинические рекомендации по ведению детей с несовершенным остеогенезом.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVIII и XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2015 и 2016 гг.), а также на международном мастер-классе для молодых ученых (2015 г.). По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 5 статей в изданиях, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, а также глава по несовершенному остеогенезу в «Атласе редких болезней» (2016 г. издание 2-е дополненное).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 рисунками, 26 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 119 источников, из которых 20 отечественных и 99 зарубежных авторов.

.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕСОВЕРШЕННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Общие сведения о несовершенном остеогенезе, эпидемиология.

Несовершенный остеогенез является клинически и генетически гетерогенным наследственным заболеванием соединительной ткани и скелета, которое характеризуется повышенной ломкостью костей и восприимчивостью к переломам вследствие травм с несоответствующей силой [74,76,105,110]. Другие клинические симптомы, такие как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Первые научные описания болезни появились уже в 1788 г. [51], однако, только в последние 10 лет отмечается значительный прогресс в понимании ее генетической и патогенетической основы.

Распространенность несовершенного остеогенеза (6–7:100 000) [105], варьирует в зависимости от типа заболевания. Так, I и IV типы несовершенного остеогенеза составляют почти половину всех случаев болезни.

В 1979 г. Sillence D.O. и соавт. были представлены следующие данные о распространенности заболевания: 3,5; 1,6 и 1–2 на 100 000 населения для I, II и III типа, соответственно; для самого распространенного IV типа показатель определить не удалось, поскольку во многих случаях болезнь остается недиагностированной [102].

1.2. Биология здоровой костной ткани и ее изменения при несовершенном остеогенезе.

Кость представляет собой динамичную структуру, содержащую в основном коллагеновые волокна I типа, «упакованные» в кристаллах гидроксиапатита, что обеспечивает оптимальный баланс гибкости и жесткости. Кости ребенка подвергаются постоянным изменениям – происходит рост кости за счет эпифизарных пластин и ремоделирования. Процесс ремоделирования заменяет старую костную ткань на новую и является пожизненным процессом [92].

Костная ткань у людей с НО характеризуется незрелостью, с обедненным пластинчатым строением, с низким трабекулярным объемом, повышенным уровнем костного ремоделирования и увеличением количества остеобластов [30].

Структурной единицей костной ткани является остеоид – богатый коллагеном экстрацеллюлярный матрикс, который в последующем минерализуется. Его продуцируют остеобласты. Мезенхимальные клетки являются предшественниками остеобластов, в результате травмы, перелома и в других состояниях, когда необходима репарация костной ткани, хемотаксические молекулы, такие как остеопонтин и трансформирующий фактор роста ß (TGF ß), привлекают мезенхимальные клетки к месту повреждения и стимулируют их дифференциацию в остеобласты.

Зрелые остеобласты далее проходят морфологические изменения с потерей многих цитоплазматических органелл, приобретают звездчатую клеточную форму и превращаются в остеоциты [28]. Остеоциты - мультифункциональные клетки, одной из функций которых является регулирование минерального гомеостаза путем накопления кальция или же его удаления из минеральной части костной ткани [38]. Остеоциты регулируют образование остеобластов: синтезируют белок склеростин, являющийся ингибитором образования остеобластов [1].

Остеокласты - большие многоядерные клетки, предшественниками которых является моноцитотарно-макрофагальные стволовые клетки, основной их функцией является резорбция костной ткани. Дифференциация остеокластов зависит от взаимодействия системных факторов, остеобластов и их протеинов.

Активные формы многоядерных клеток остеокластов находятся в специализированных ямах на поверхности костной ткани которые называются лакунами Говшипа, выделяя протоны и различные протеолитические энзимы, такие как, коллагеназа, желатиназа, происходит резорбция экстрацеллярного мактрикса костной ткани.

При НО количество остеобластов повышено, однако, они в большинстве своем незрелые и не обеспечивают в должной степени образование остеоида.

Синтез, пролиферация и включение в экстрацеллюлярный матрикс коллагена также снижено. Дополнительно незрелые остеобласты стимулируют активацию образования и дифференциации остеокластов – увеличивается площадь поверхности остеокластов и их количество.

Основное проявление НО – хрупкость костей разной степени выраженности: от легкой до тяжелой. В легких случаях когда мутации в гене COL1A1 вызывают молчащий или нулевой аллель, дефектный протеин не образуется, но снижен уровень нормального коллагена I типа, вызывает данный фенотип заболевания так называемая гаплонедостаточность.

1.3. Биосинтез коллагена I типа и его пострансляционная модификация.

Причиной НО является нарушение синтеза коллагена I типа: либо дефект в его первичной структуре, либо его недостаточная его выработка.

Синтез и созревание коллагена – сложный многоэтапный процесс, начинающийся в ядре клетки, завершающийся в межклеточном матриксе, включает в себя целый ряд пострансляционных изменений:

- гидроксилирование пролина и лизина с образованием гидроксипролина (Hyp) и гидроксилизина (Hyl);
- гликозилирование гидроксилизина;
- частичный протеолиз - отщепление "сигнального" пептида, а также N- и C-концевых пропептидов;
- образование тройной спирали;

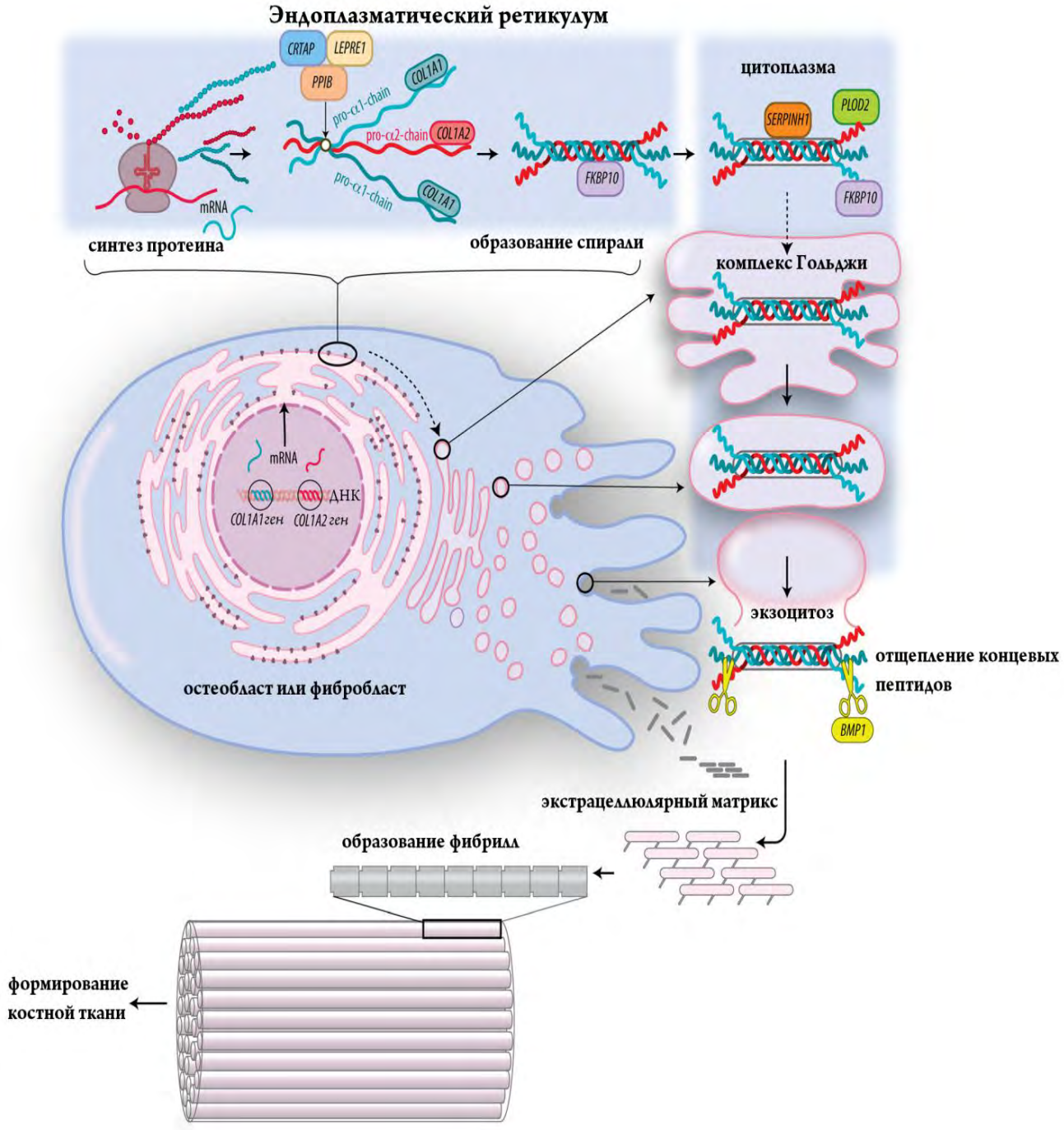


Рис. 1. Биосинтез коллагена I типа и его посттрансляционная модификация (Van Dijk FS, Sillence DO. 2014) [110].

Коллаген 1 типа – гетеротример, который состоит из двух α1(I) и из одного α2(I) полипептидных цепей ([α-1(I)]2α-2(I)). После трансляции, про-α1цепь и про-α2 цепь переносится в эндоплазматический ретикулум, где начинается процесс инициации образования тройной спирали (про)коллагена I типа. В процессе спирализации, необходимо обязательное присутствие посттрансляционных белков

(CRTAP, CyPB, P3H1), а наличие мутации в генах (CRTAP, LEPRE1, PPIB) [21, 29, 34, 40, 46, 83, 109], кодирующих данные белки, приводит к возникновению заболевания. После транспорта проколлагена I типа в комплекс Гольджи и последующего экзоцитоза в экстрацеллюлярный матрикс и отщепления C - и N - пропептидов образуется коллаген I типа. Далее происходит образование ковалентных связей (cross-linking) между трехспиральными единицами коллагена I типа, образуя множественные коллагеновые фибриллы, которые формируют коллагеновые фибры, наиважнейший протеин органической части костной ткани [110].

Приблизительно у 90% людей с несовершенным остеогенезом имеет место гетерозиготные варианты мутации в одном из двух генов COL1A1 и COL1A2 [48, 107], которые кодируют pro-α1(I) and pro-α2 (I) цепи проколлагена 1 типа, соответственно. Альфа цепи проколлагена состоят из повторяющихся 338 триплетов, каждую третью позицию занимает глицин (Глицин (Gly) – Xaa – Yaa).

Наличие глицина является очень важным для формирования тройной спирали – замещение глицина другой аминокислотой приводит к нарушению образованию межцепочечных водородных связей [50]. X и Y позиции в Gly-X-Y триплетах могут занимать различные аминокислоты. В исследованиях выявлено, что структура тройной спирали коллагена стабильна за счет 4-гидроксипролина и аргинина в Y позиции и пролина в X позиции [39]. После образования цепей, они транслоцируются в полость эндоплазматического ретикулума, где и происходит посттрансляционные модификации.

1.4. Классификация и молекулярно-генетическая характеристика несовершенного остеогенеза

Первая рабочая классификация НО принадлежит Sillence D. O. и колл. (1979) [102], в которой предложено разделение несовершенного остеогенеза на 4 группы в зависимости от клинических и рентгенологических данных пациентов (табл 1).

Таблица 1.

Классификация несовершенного остеогенеза по Sillence D.O. (1979; расширение в 1984 г.)

Тип	Общие признаки	Характерные признаки
I- Аутосомно-доминантный тип с голубыми склерами	В различной степени ломкость костей, голубые склеры, ранняя потеря слуха, незначительное отставание линейного роста	I-A: нормальные зубы.
		I-B и I-C: несовершенный дентиногенез
II- Перинатально летальная форма рентгенологически характеризуется тяжелыми саблевидно-варусными деформациями бедренных костей и переломами ребер.	Крайне высокая ломкость костей, перинатальная смерть	II-A: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с переломами.
		II-B: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с единичными переломами..
		II-C: тонкие длинные трубчатые кости с переломами, тонкие ребра.
III- Прогрессивно-деформирующий тип, с нормальными склерами.	От средней до тяжелой степени ломкость костей, голубые склеры в младенчестве.	Раннее начало кифосколиоза
		Несовершенный дентиногенез может быть.
IV- Аутосомно-доминантный с нормальным цветом склер	Ломкость костей, от средней до тяжелой степени деформации длинных трубчатых костей и позвоночника, нормальный цвет склер, от незначительного до тяжелой степени отставание линейного роста.	IV-A: нормальные зубы
		IV-B: несовершенный дентиногенез.

Следует отметить, что возможны спорадические случаи болезни, мутации de novo и мозаицизм, что указывает на генетическую гетерогенность заболевания. В 1983 г. впервые была описана генетическая [48] природа заболевания — делеция в гене коллагена COL1A1 у пациента с летальной формой несовершенного остеогенеза.

Причиной заболевания является нарушение первичной структуры коллагена I типа или его недостаточный синтез вследствие мутации в двух генах, кодирующих коллаген I типа — α1- (COL1A1) и α2-цепи (COL1A2). В настоящее время изучены более 1500 доминантных мутаций, приводящих к развитию патологии [61], однако не у всех пациентов удается обнаружить генетический дефект [43, 114].

В 2000 г. Glorieux F.H. и колл. наблюдали 7 пациентов, заболевание которых было отнесено к IV типу классификации. Однако, у детей были отмечены нехарактерные клинические признаки, такие как образование гиперпластических костных мозолей (ГКМ) и гистологические признаки, в связи с чем было предложено выделить V тип несовершенного остеогенеза. ГКМ обычно развиваются после перелома костей или остеотомии. По данным источников, в 65% случаев V тип несовершенного остеогенеза характеризовался образованием ГКМ, из них у половины пациентов локализация отмечена в бедренных костях. Генетическая причина заболевания у всех наблюдаемых также осталась нераспознанной [56].

Благодаря работам Glorieux F.H. и Rauch F. [91] оригинальная классификация Sillence была расширена: в нее вошли V тип с аутосомно-доминантным и VI, VII типы несовершенного остеогенеза с аутосомно-рецессивным путем наследования.

При VI типе отмечались характерное гистологическое строение костной ткани, повышенное образование остеоида (вдвое больше, чем в норме), что свидетельствовало о значительном дефекте минерализации костной ткани. Среди клинических проявлений также наблюдались частые переломы костей, но с отсутствием голубых склер и несовершенного дентиногенеза. Мутации в генах COL1A1/A2 не обнаружены [57]. VII тип был описан у 8 пациентов, у которых

тяжесть заболевания варьировала от средней до тяжелой степени; кроме ломкости костей, голубых склер, деформации костей наблюдалась ризомелия, также с отсутствием генетической мутации [116].

В 2006 г. выявлены первые мутации «неколлагеновых» генов, ответственных за рецессивные варианты несовершенного остеогенеза:

• CRTAP (VII тип) — кодирует хрящ-ассоциированный протеин [31];

• LEPRE1 (VIII тип) — пролил-3-гидроксилазу-1 (P3H1) [40];

• PPIB (IX тип) — ответственен за синтез белка CyPB (циклофилин B) [109].

Белки, за синтез которых отвечают CRTAP, LEPRE1 и CyPB, образуют внутриклеточный комплекс, который крайне важен для образования тройничной спирали коллагеновых цепей. Таким образом, было выявлено, что причина заболевания связана не только с дефектом коллагена, но также с нарушением его посттрансляционной модификации и с дефектом белков, участвующих в костном ремоделировании в целом [110].

Генетическая природа V типа заболевания оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях [45, 99], была описана точечная гетерозиготная мутация c.-14C>T в области 5’ нетранслируемого региона гена, кодирующего IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5), также называемого BRIL-белком (bone-restricted IFITM-like protein), участвующего в формировании остеобластов [63]. IFITM5/BRIL — мембранный белок, продуцируемый исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия которого наблюдается на ранних стадиях процесса созревания остеобластов. Вероятнее всего, данный белок участвует в формировании костной ткани в эмбриональном периоде. Также в исследованиях было описано, что IFITM5 участвует не только в формировании костной ткани, но также в функционировании иммунной системы [59].

За последние годы выявлено более 15 новых генов, мутации в которых вызывают несовершенный остеогенез (таблица 2) [110], включая изменения в генах COL1A1/A2, которые встречаются в 90% случаях:

- BMP 1 (костный морфогенетический белок 1) – необходим для созревания и дифференцировки остеобластов [27];

– CREB3L1 (цАМФ ответственный элемент - связывающий белок 3 как 1) - кодирует белок ОАЗИС, который регулирует образование I типа проколлагена в процессе формирования костной ткани;

- FKBP10 (FK-506-связывающий белок 10) - кодирует FKBP 65, в качестве шаперона участвует в процессе образования тройной спирали проколлагена I типа. [21];

- P4HB (пролил 4-гидроксилаза, бета полипептид) [93], функция данного гена при несовершенном остеогенеза не до конца изучена;

- PLOD2 (проколлаген-лизин, 2- оксоглутарат 5 – диоксигеназа 2) [90], участвует в гидроксилирование лизиновых окончаний в коллагеновых волокнах;

- SEC24D (SEC 24 член семейства D) [55], мутация в данном гене была обнаружена при Коул-Карпентер синдроме (НО подобный синдром), функция белка не до конца изучена;

- SERPINF1 – кодирует «пигментный эпителий»-производный фактор (PEDF), является многофункциональным белком, и одним из самых сильных ингибиторов ангиогенеза, однако участвует и в биологии костной ткани [34];

- SERPINH1 – кодирует белок HSP47, играет роль в образовании тройной спирали коллагена, приводит к развитию тяжелого фенотипа НО [46];

- SP7 – кодирует белок OSX, играет роль в формировании остеобластов [68];

- SPARC (остеонектин) [79], функция которого, сводятся к регуляции пролиферации и взаимодействия клеток и матрикса, путем связывания ионов кальция с гидроксиапатитом;

- TMEM38B (трансмембранный протеин 38B) [100], функция не изучена, была описана при летальных формах заболевания.

Таким образом, после добавления новых типов к существующей классификации их число достигло 15. Для облегчения диагностики клинические и рентгенологические признаки рецессивных типов заболевания, существенно не отличающиеся от аутосомно-доминантных IIB, III или IV типов несовершенного

остеогенеза, было предложено рассматривать как подтипы, и обозначать как IIB/III/IV-PPIB/SERPINH1/FKBP10/SP7/SERPINF1 связанные типы [111].

В 2010 г. на заседании Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International Committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) было предложено распределить типы несовершенного остеогенеза в 5 групп [77]. Все вновь обнаруженные мутации, которые будут увеличать генетическую гетерогенность заболевания, будут распределены как подтипы фенотипических групп (таблица 2). В довершение к данную классификацию была включена большая группа синдромов, которые также сопровождаются пониженной минеральной плотностью костей (множественные контрактуры суставов, например при синдроме Брука 1-го и 2-го типа) и имеют перекрестную клиническую картину с несовершенным остеогенезом (хрупкость костей, остеопороз). Считалось, что наследование этих болезней происходит аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путем, однако в 2013 г. в 5 семьях была описана мутация в гене PLS3, кодирующем пластин 3, наследуемая по Х-сцепленному типу. Пластин 3 участвует в синтезе нитевидных актиновых пучков, важен для сохранения прочности костной ткани.

У гомозиготных мужчин наблюдались остеопороз и остеопоротические переломы, возникающие в раннем детстве; у гетерозиготных женщин клиническая картина варьировала от раннего начала переломов с остеопорозом до нормальной костной структуры с отсутствием переломов костей. У мужчин не наблюдались экстраскелетные симптомы, в связи с чем, данный тип несовершенного остеогенеза занесли в классификацию как подтип IV типа [112].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ несовершенного остеогенеза, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной заболевания. В исследовании Sillence D. O. установлено, что схожие фенотипические признаки костного ремоделирования могут наблюдаться и при других заболеваниях, с отсутствием каких-либо причинно-значимых мутаций в

коллагене I типа, даже после проведения обширного геномного секвенирования ДНК [101].

Таблица 2.

Новая классификация несовершенного остеогенеза с учетом причинно-значимых мутаций

Название типов	**Типы**	**Ген**	**MIM**	**Локус**	**Протеин**	**Наследственность**
Недеформирующий тип с голубыми склерами	I	COL1A1	#166200	17q21.33	Коллаген альфа-1(I) цепь	АД
		COL1A2	#166200	7q22.3	Коллаген альфа-2(I) цепь	АД
Вариабельный НО с голубыми склерами	IV	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген альфа-1(I) цепь	АД
		COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген альфа-2(I) цепь	АД
		WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT1	АД
		CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящ ассоциированный белок	АР
		PPIB	#259440	15q22.31	Циклофиллин В (CyPB)	АР
		SP7	#613849	12q13.13	Остерикс О	АР
		PLS3		Xq23	Пластин 3	Х сцепленный
НО с оссификацией	V	IFITM5	#610967	11p15.5	Интерферон-индуцированный	АД

межкостной мембраны предплечья					трансмембранный белок 5	
Прогрессивно деформирующий	III	COL1A1	#259420	17q21.33	Коллаген альфа-1(I) цепь	АД
		COL1A2	#259420	7q22.3	Коллаген альфа-2(I) цепь	АД
		BMP1	#614856	8p21.3	Морфогенетический протеин кости 1	АР
		CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящ ассоциированный белок (CRTAP)	АР
		FKBP10	#610968	17q21.2	Пептидил –пролил цис-трансизомераза FKBP10	АР
		LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил 3-гидроксилаза 1 (P3H1)	АР
		PLOD2	#609220	3q24	Проколлаген – лизин, оксоглутарат 5-диоксигеназа 2	АР
		PPIB	#259440	15q22.31	Циклофиллин B (CyPB)	АР
		SERPINF1	#613982	17p13.3	Пигментный эпителий производный	АР

					фактор (PEDF)	
		SERPINH1	#613848	11q13.5	Белок теплового шока 47 (HSP47)	АР
		TMEM38B	#615066	9q31.1	Тримерный внутриклеточный катион, канал Б (TRIC-B)	АР
		WNT1	#615220	12q13.12	Белки сигнального пути WNT1	АР
		CREB3L1		11q11	Специфически продуцируемая субстанция старыми астроцитами (OASIS)	АР
Перинатально летальный	II	COL1A1	#166220	17q21.33	Коллаген альфа-1(I) цепь	АД
		COL1A2	#166220	7q22.3	Коллаген альфа-2(I) цепь	АД
		CRTAP	#610682	3p22.3	Хрящ ассоциированный белок	АР
		LEPRE1	#610915	1p34.2	Пролил 3 гидроксилаза 1	АР
		PPIB	#259440	15q22.31	Циклофиллин В	

Примечание. АД — аутосомно-доминантный путь наследования, АР — аутосомно-рецессивный путь наследования

1.5. Клинические особенности различных типов несовершенного остеогенеза.

Тип I *(недеформирующий с голубыми склерами)* — самая легкая и распространенная форма заболевания: составляет около 50% всех случаев несовершенного остеогенеза [2,4,110]. Характеризуется легкой степенью хрупкости костей; эпизоды переломов отмечаются редко. Деформации костей конечностей чаще всего умеренные или могут отсутствовать. Деформации позвоночника обычно не характерны для данного типа, и если развивается сколиоз, то, вероятнее всего, имеет идиопатический характер. Первые переломы костей возникают обычно с момента начала ходьбы, т. е. когда увеличиваются подвижность ребенка и возрастает осевая нагрузка на нижние конечности.

Частота переломов значительно сокращается к моменту закрытия зон роста в костях и уменьшения темпа обмена веществ в костной ткани. Однако, переломы костей могут возобновиться в пожилом возрасте вследствие возрастных и гормональных изменений в костной ткани. Голубые склеры встречаются почти всегда. Рост ребенка обычно среднестатистического уровня или немного ниже для своего возраста. Характерно нарушение слуха [101], обычно первые симптомы появляются в подростковом периоде. Несовершенный дентиногенез встречается очень часто [73]. По данным анализа биопсии кожи при данном типе выявляется снижение количества коллагена I типа. Структура коллагена в норме. Лечение в основном направлено на максимализацию мобильности (подвижности), повышение массы костной ткани и развитие мышечной силы; применение бисфосфонатов не всегда показано.

Тип II. *Перинатально-летальный тип* – все изменения со стороны скелета, суставов и другие системные изменения внутренних органов очень тяжелые [9,102,111]. При ультразвуковом исследовании на 18–20-й неделе беременности обычно выявляются характерные признаки болезни у будущего ребенка: укороченные и искривленные конечности, недостаточная оссификация мозговой и лицевой частей черепа. Отмечаются признаки переломов ребер, которые приводят к их деформации и уплощению. Комбинация указанных признаков с загнутыми

длинными трубчатыми костями (гармошкообразные) свидетельствует о крайне тяжелом подтипе — А — несовершенного остеогенеза II типа. Пациенты с менее тяжелыми внешними проявлениями соответствуют подтипу В. При рождении дети имеют массу и длину тела, не превышающих 5-й перцентиля; бедра, как правило, в положении отведения и наружной ротации (поза лягушки). Склеры обычно темно-синего или серого цвета. Грудная клетка маленького размера, с чем связывают нарушения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (недоразвитые легкие); за счет болевого синдрома ограничена экскурсия грудной клетки, что также способствует дыхательной недостаточности.

Отмечаются чрезмерное потоотделение, бледность, беспокойство при прикосновении и ограничение движения конечностей из-за болевого синдрома вследствие уже случившихся внутриутробно множественных переломов.

Обычно новорожденные с данным типом проживают несколько недель, смерть наступает вследствие сердечно-дыхательной недостаточности [101].

По Van Dijk F.S. и Sillence DO [110], применение у таких детей циклического внутривенного введения памидроновой кислоты не показано в связи с тяжелой недостаточностью развития костей, ЖКТ и дыхательной системы, лишающих ребенка способности к выживанию, однако в любом случае терапия бисфосфонатами решается в индивидуальном порядке. Родителям ребенка с данным типом заболевания при планировании следующей беременности требуется консультация генетика.

Тип III (*прогрессивно-деформирующий)* — тяжелая форма несовершенного остеогенеза [17, 110,111]. Пациенты обычно уже рождаются со множественными переломами и деформациями костей, которые прогрессируют и приводят к стойким нарушениям всей биологической системы. Степень ломкости костей и количество переломов сильно варьируют. В целом такие дети чаще рождаются доношенными, имеют нормальные массо-ростовые показатели, хотя вследствие деформации конечностей при рождении может отмечаться укорочение длины тела. Голова, как правило, относительно больше размеров тела; наблюдается

характерная треугольная форма лица вследствие недоразвития костей лицевой области черепа. Хотя пациенты и рождаются с голубыми склерами, но с возрастом, по наблюдениям, цвет склер становится менее интенсивным. Все пациенты обычно низкого роста (антропометрические показатели менее 3-го перцентиля). Часты случаи искривления позвоночника, его компрессионные переломы; с детского возраста прогрессивно развивается кифосколиоз и деформация грудной клетки [103]. Нарушения слуха не наблюдались и не описаны у детей с прогрессивно-деформирующим типом заболевания.

Несовершенный дентиногенез встречается с различной степенью выраженности [15]. При рождении у пациентов при рентгенологическом исследовании можно обнаружить генерализованную остеопению/остеопороз, множественные переломы, искривления и деформации костей. В течение недель-месяцев кости могут приобрести вид «плоских костей». Позвонки тонкие, остеопенические, прогрессивно искривляются с развитием платиспондилии (рентгенодиагностический признак — увеличение поперечных размеров тел позвонков обычно в сочетании с уменьшением их высоты — бревиспондилией).

Генетическая консультация при планировании беременности рекомендуется в обязательном порядке семьям, уже имеющим ребенка с данным типом несовершенного остеогенеза. Основная цель лечения — уменьшение эпизодов переломов костей; важно вовремя поставить диагноз и приступить к лечению [110]. Наряду с медикаментозной терапией необходима активная реабилитация за счет физических упражнений: максимальные мобильность и функциональность ребенка для увеличения массы костной ткани и мышечной силы. Оперативные вмешательства требуются при деформации костей конечностей. Предотвращение прогрессирования сколиоза и других деформаций позвоночника крайне важно, поскольку изменение конфигурации грудной клетки способствует нарушению ее экскурсии, работы легких, что приводит к воспалительным процессам и, соответственно, проблемам дыхательной системы.

Тип IV. Клинически вариабельный, характеризуется повторными переломами костей у пациентов, остеопорозом и различной степенью деформации длинных трубчатых костей (верхние и нижние конечности) и позвоночника. У ребенка переломы костей могут отсутствовать до тех пор, пока он не начнет ходить. Число переломов может варьировать в зависимости от степени тяжести — от относительных, характерных для I типа несовершенного остеогенеза, до более тяжелых проявлений, схожих с заболеванием III типа. Наблюдается задержка роста, степень которой также варьирует от незначительной до тяжелой.

Дугообразное искривление трубчатых костей встречается часто, однако степень его проявления меньше в сравнении с III типом. Цвет склер при рождении может иметь голубоватый оттенок, который приближается к нормальному (белому) в процессе роста ребенка. У пациентов с несовершенным дентиногенезом в 5 раз повышен риск развития базилярной импрессии (30% пациентов с IV типом, из них у 16% болезнь носит асимптоматический характер) [79].Основная цель лечения пациентов с IV типом также заключается в уменьшении эпизодов переломов костей.

Тип V *(несовершенный остеогенез с гиперпластическими костными мозолями)* [43, 56]. Его характерными признаками являются:

• аутосомно-доминантное наследование (наблюдаются и спонтанные мутации);

• оссификация межкостной (лучелоктевой) мембраны предплечья;

• дислокация головки лучевой кости;

• образование гиперпластических костных мозолей (рис. 3);

• метафизарные рентгеноплотные полосы;

• характерные гистологические изменения при костной биопсии: сетчатообразный и ламеллярный паттерн.

У всех пациентов с данным типом выявляют одну и ту же мутацию [108] в гене, кодирующем IFITM.

Пациенты с V типом не имеют голубых склер. Хрупкость костей, а также деформации костей конечностей и позвоночника средней степени тяжести.

Сколиоз может развиться более чем у половины пациентов. Генерализованная слабость и гиперподвижность суставов не наблюдаются; мягкие ткани, такие как кожа, сухожилия и фасции, более прочные и имеют нормальную текстуру, чем при других типах заболевания.

В норме костные мозоли образуются на поверхности костных сегментов в процессе заживления после переломов или остеотомии. При V типе костные мозоли в избыточном количестве нарастают в местах переломов, однако встречались сообщения о случаях образования костных мозолей без предшествующих переломов костей [6, 80,81], приводящих к деформации оси конечностей. Так, у одного пациента наблюдали образование 9 гиперпластических костных мозолей после 35 переломов нижних конечностей.

Гиперпластические мозоли чаще всего поражают длинные трубчатые, в частности бедренные, кости [74,99]. Рентгенологически подобные образования необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юкстакортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы. Компьютерная и магнитно-резонансная томография помогают в постановке диагноза. Лечение соответствует таковому при других типах несовершенного остеогенеза (внутривенные введения бисфосфонатов) [97]. Требуется обязательное ортопедическое сопровождение пациента: деформации костей конечностей вследствие переломов и развития гиперпластических костных мозолей приводят к нарушению оси конечности и изменению механики ее работы. Оперативные вмешательства требуют особой осторожности в связи с высоким риском образования гиперпластических мозолей после остеотомии, однако следует учитывать и риск перелома в месте образования деформации конечности и замещения нормальной костной ткани гиперпластическими костными мозолями [56].

Тип VI (несовершенный остеогенез с аутосомно-рецессивным типом наследования) – выделяют отдельно, несмотря на принятую классификацию, включающую 5 типов, в связи с особым патогенезом и подходом к лечению. В 2002 г. Glorieux F. H. [57] впервые описал группу пациентов, которых изначально

классифицировали по IV типу заболевания, однако младенцы рождались с нормальными антропометрическими данными, первые переломы отмечались в возрасте 4–18 мес жизни, а их количество превышало таковой при IV типе. У пациентов отсутствовал несовершенный дентиногенез; почти у половины из них наблюдалась гипермобильность суставов. Диагноз был выставлен на основе проведенной биопсии: отсутствовали ламеллярный паттерн строения костной ткани и минерализованная часть остеоида. При других типах несовершенного остеогенеза также наблюдается низкое содержание остеоида, однако сохраняется его нормальная толщина с высоким уровнем костного ремоделирования. Данный тип заболевания развивается вследствие мутации в гене SERPINF1, кодирующем белок серпин F1, который ингибирует остеопротегерин — блокатор рецепторов RANK. Активатор рецептора NF-kB (RANK), лиганд RANKL и блокирующий рецептор остеопротегерин (OPG) считаются регуляторами дифференцировки остеокластов. При отсутствии белка остеопротегерина происходит массивная активация остеокластов путем активации RANKL и разрушение костной ткани. Стандартная терапия бисфосфонатами малоэффективна.

1.6. Диагностика и дифференциальная диагностика.

Переломы костей, возникающие практически без каких-либо значимых травм, часто являются первым признаком НО.

Педиатры, ортопеды и другие специалисты, которые видят детей с переломами костей, должны рассматривать данный диагноз во всех случаях, связанных с множественными переломами или при анамнезе семейных переломов.

Признаки и симптомы, при наличии которых можно заподозрить НО [1, 4, 7, 9, 91, 101, 102, 110]:

- ломкие кости, вследствие чего наблюдаются переломы (внутриутробные, после рождения, при незначительной травме или при ее отсутствии);
- плохой линейный рост костей;

- голубые склеры;
- деформации костей конечностей;
- треугольная форма лица;
- макроцефалия;
- признаки деминерализации (гипоминерализации) костей;
- гипермобильность суставов;
- гипоплазия, полупрозрачные, кариозные, обесцвеченные зубы;
- легкая ранимость кожи;
- сколиоз и / или кифоз;
- дополнительные (вставочные) кости черепа;
- нарушение слуха в результате отосклероза.

Рентгенологические исследования могут выявить снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз), дифференцировать переломы (новые, давно зажившие), дугообразные деформации костей конечностей, компрессионные переломы позвоночника, вставочные кости родничков и по ходу швов черепа (примерно у 60% больных с НО выявляются вставочные кости).

Денситометрия также является рентгенологическим методом обследования, но характеризуется более низкой лучевой нагрузкой. В настоящее время денситометрия костей – это стандартный метод измерения плотности костной ткани (МПК), позволяет выявить остеопению/остеопороз.

Молекулярно-генетическое исследование – ДНК анализ генов COL1A1 и COL1A2 (образец для исследования – кровь или слюна). Как уже было сказано выше, у 90% пациентов выявляются мутации именно в этих генах.

Отрицательные результаты анализов ДНК при наличии симптомов НО не исключают наличие заболевания, ожидание результатов или поиск редких мутаций не является обязательной процедурой для постановки диагноза или назначения терапии [110].

Дифференциальная диагностика по возрасту

Дети раннего возраста:

1. Жестокое обращение с детьми. Любой тип перелома может быть вызван жестоким обращением с ребенком, однако, чаще всего характерны переломы в области метафизов костей и задней поверхности ребер. Необходимо проведение тщательного анализа истории болезни и оценки состояния ребенка, определения наличия других признаков жесткого обращения [102].

2. Недоношенные дети (родившиеся до 37 недели гестации). У недоношенных детей наблюдается сниженная минерализация костей, которая после 1 года жизни приходит в норму. Остеопения мультифакториальна, т.е. данное состояние либо связано со сниженным депо кальция и фосфора в костях, либо как результат и/или нежелательное явление применения лекарственных препаратов, которые назначаются для лечения различных состояний, связанных с недоношенностью, либо с гипо- и адинамией в связи с тяжелым состоянием [7, 74, 84].

3. Рахит. В результате дефицита витамина D развиваются, в первую очередь, симптомы поражения нервной системы (нарушения сна – становится поверхностным или прерывистым; повышенная плаксивость и раздражительность; потливость и затылочное облысение). Позже - рахитические изменения скелета: «олимпийский лоб», рахитические «чётки», деформация грудины (например, «грудь сапожника» или выпячивание грудины - «куриная грудь»), Х- или О-образная деформация нижних конечностей.

Деформация костей таза у девочек в дальнейшем может служить препятствием для нормальных родов. Могут также отмечаться частые срыгивания и рвота, боли в животе, поносы или запоры, увеличение размеров печени, бледность кожи вследствие анемии [74].

4. **Другие редкие синдромы и заболевания.**

Гипофосфатазия - наследственная болезнь, характеризующаяся низким содержанием щелочной фосфатазы в сыворотке крови в результате мутации в гене ALPL, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной

фосфатазы. Сопровождается гипоминерализацией костной ткани, нарушениями со стороны костей скелета и полиорганными осложнениями. Ключевыми дифференцирующими признаками являются низкая активность щелочной фосфатазы и высокий уровень пиридоксальфосфата (активной формы витамина B_6) в крови на фоне клинической картины рахитоподобного заболевания [76].

- **Дети старшего возраста:**

1. Элерса - Данлос синдром (ЭДС) является заболеванием соединительной ткани наследственного характера [20]. Симптомы сильно варьируют в зависимости от типа болезни. Тем не менее, в каждом случае они вызваны нарушением структуры или недостатком коллагена III типа. Симптомами могут быть поражение суставов в виде их гипермобильности (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 [101].

2. Костные опухоли. Опухоли, независимо от того, являются ли они доброкачественными или злокачественными, могут вызвать патологические переломы, врастая и заменяя нормальную костную ткань [110]. У детей доброкачественные опухоли костей встречаются достаточно часто, как правило, бессимптомны и выявляются случайно после перелома или травмы. Иногда наблюдаются локализованные боли, отек, деформация костей или патологические переломы. Из доброкачественных опухолей, при которых могут быть переломы, чаще встречаются неоссифицирующая фиброма и остеоидная остеома.

Злокачественные опухоли костей составляют 5% всех педиатрических злокачественных опухолей, с пиком возникновения в возрасте 10-24 лет.

Существуют две наиболее распространенные злокачественные опухоли костей у детей: саркома и остеосаркома Юинга, которые в совокупности

составляют 90% педиатрических 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. Данные заболевания могут протекать с симптомами болей и отеков, которые могут усиливаться при упражнениях или в ночное время, иногда первыми признаками могут быть переломы [105].

3. Первичный ювенильный остеопороз - редкое состояние, может развиться у ранее здоровых детей перед началом полового созревания, без полового преобладания, не имеет наследственного характера. Первыми жалобами являются, как правило, боли в нижней части спины, бедер и голеней, часто сопровождающиеся затруднением ходьбы и переломами костей (чаще нижних конечностей в области метафизов и компрессионных переломов позвоночника).

При внешнем осмотре можно увидеть искривления отделов позвоночника, впалую грудь. Причина заболевания до сих пор не изучена. В исследованиях установлено, что у данных пациентов наблюдается более высокое содержание карбокситерминальных пропептидов 1 типа про-коллагена чем у пациентов с несовершенным остеогенезом. [88]. Низкое содержание инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) и нормальный уровень IGFBP3 (3й фактор IGF связывающего белка) были определены у 12 пациентов. Также существуют многочисленные описания изменения биохимических маркеров костного и минерального метаболизма, по данным которых специфических диагностических критериев не выделено. Диагноз ювенильный первичный остеопороз ставятся только после того, как все причины были исключены. Отличительной чертой является, что наблюдается спонтанная полная ремиссия в течение 2-5 лет, однако могут остаться последствия и инвалидизация, что ставит вопрос необходимости адекватной терапии данного состояния [44].

1.7. Медикаментозное лечение несовершенного остеогенеза.

В настоящее время не существует общепринятого этиологического и патогенетического лечения несовершенного остеогенеза, используемые варианты терапии ограничиваются исключительно симптоматическими методами [8, 32, 37, 58]

Лечение, как было упомянуто выше, направлено на предотвращение или снижение частоты переломов костей, возникающих вследствие низкой минеральной плотности костной ткани, деформации и искривления костей.

Пациенты с несовершенным остеогенезом требуют обязательного мультидисциплинарного подхода. Необходимо взаимодействие врачей — педиатров, имеющих знания в области костной патологии, хирургов-ортопедов, реабилитологов, эндокринологов, стоматологов и сурдологов, психологов-педагогов.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения несовершенного остеогенеза считается терапия бисфосфонатами [58, 70, 88, 97, 105, 110].

Бисфосфонаты. В 1987 г. Devogelaer J. P. и др. впервые продемонстрировали улучшение клинической и рентгенологической картины у 12-летнего пациента с несовершенным остеогенезом после применения памидроновой кислоты в течение года [48]. После накопления положительного опыта применения бисфосфонатов [32, 37, 53, 54, 58, 70, 88, 98, 118] они стали «золотым» методом лечения у детей с клиническими признаками значительного снижения минеральной плотности костной ткани (табл. 3).

Бисфосфонаты (P–C–P) по химической структуре являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов (P–O–P), характеризуются быстрым и прочным соединением с кристаллами гидроксиапатита в костной ткани [82], где преимущественно накапливаются в зонах активного костного ремоделирования [30]. Бисфосфонаты подразделяют на две группы (классы) по содержанию в молекуле азотного остатка в боковой цепи R2. При этом аминобисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем «простые» бисфосфонаты — наличие азотистого основания усиливает антирезорбтивный эффект в 10 – 10 000

раз [33, 78]. Механизм действия бисфосфонатов 1-го поколения, не содержащих азотную группу (этидронат, клодронат и тилудронат), основан на эндоцитозе остеокластами бисфосфоната, связанного с кристаллами гидроксиапатита костей, которые интрацеллюлярно внедряются в молекулу только что сформировавшегося аденозинтрифосфата в клетках остеокласта. Накапливание негидролизируемых аналогов аденозинтрифосфата приводит к апоптозу остеокластов, что обеспечивает подавление резорбции костной ткани.

В отличие от бисфосфонатов 1-го поколения препараты 2-го и 3-го поколения (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота) имеют в своем составе азотистое основание. Попадая в остеокласт, эти соединения подавляют их активность через нейтрализацию фарнезилпирофосфатсинтетазы, фермента мевалонат-холестеринового пути [72].

Антирезорбтивное действие разных аминобисфосфонатов возрастает именно в зависимости от способности препятствовать мевалонат-холестериновому ферментному пути. Подавление фарнезилпирофосфатсинтетазы нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью, и ускоряет апоптоз клетки. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования, особенно в начале лечения, в пользу формирования костной ткани. Помимо этого, в механизме действия отдельных препаратов играет роль уменьшение геранилгеранил-дифосфата, требующегося для синтеза белков остеокластов и регуляции местного кровоснабжения кости [35].

Glorieux F.H. с колл. при лечении 30 детей (в возрасте от 3 до 16 лет) с тяжелыми проявлениями несовершенного остеогенеза впервые продемонстрировали, что циклические введения памидроновой кислоты (3-дневные циклы с периодичностью каждые 2–4 мес в году в дозе 9 мг/кг в год) приводят к снижению частоты переломов, уменьшению процессов костной резорбции, нарастанию минеральной плотности костной ткани и увеличению размеров тел позвонков [58]. Важно, чтобы лечение было назначено достаточно

рано — до наступления необратимых деформаций — и проводилось непрерывно в течение длительного периода времени (весь период роста) [22].

Неридронат из группы аминобисфосфонатов — единственный зарегистрированный препарат (в Италии), в показаниях к применению которого указаны несовершенный остеогенез и болезнь Педжета. В отличие от других бисфосфонатов, неридронат может назначаться как внутривенно, так и внутримышечно [53], разрешен к применению у детей с грудного возраста.

В контролируемых исследованиях у подростков с несовершенным остеогенезом, принимавших неридронат, результаты эффективности терапии были схожие с результатами лечения памидронатом [54, 98]. В проспективном исследовании эффективности терапии неридронатом у младенцев с несовершенным остеогенезом продемонстрированы более высокие показатели физического развития и редкие эпизоды переломов костей в группе пациентов, у которых к лечению приступили сразу же после рождения, чем в группе детей, у которых терапия была начата после 6 мес жизни [26].

Безопасность другого представителя группы бисфосфонатов золедроновой кислоты, или золедроната, доказана в исследованиях, а ее эффективность проявляется в виде клинического и денситометрического улучшения, как и у памидроновой кислоты [32]. При этом инфузия бисфосфонатом проводится около 45 мин в течение одних суток, что является преимуществом в плане сокращения коечного дня, меньшего психологического стресса и делает золедронат препаратом выбора [113].

Пероральные бисфосфонаты имеют очевидные преимущества перед парентеральными формами, по крайней мере, у пациентов, которые по возрасту уже в состоянии глотать таблетки. Однако, у пероральных форм бисфосфонатов низкая степень всасываемости и высокий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В одном из последних исследований, где была доказана эффективность пероральной формы ризедроната у детей в возрасте от 4 до 15 лет, принимали участие 147 пациентов с несовершенным остеогенезом: в лечении 97 из них использовали ризедронат, 50 составили группу плацебо.

Пероральная терапия ризедронатом по истечении одного года повышала минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и снижала риск первичных и повторных клинических переломов у детей с несовершенным остеогенезом; кроме того, данный препарат в целом хорошо переносился пациентами [37].

Таким образом, отсутствие четкой классификации несовершенного остеогенеза, позволяющей врачу однозначно отнести конкретный случай болезни определенному типу, отсутствие единого протокола диагностики и лечения несовершенного остеогенеза у детей обосновывает необходимость изучения как особенностей течения болезни у детей на современном этапе, так и выработки единых подходов к диагностике, лечению и наблюдению этих пациентов.

Таблица 3.

Исследования по изучению эффективности применения терапии бисфосфонатами у детей с несовершенным остеогенезом

Год	**автор**	**Возраст (год жизни)**	**Тип исследования с продолжительностью терапии**	**БФ**	**Доза препарата**	**МПК поясничного отдела по сравнению с контрольной группой**	**Снижение переломов костей по сравнению с контрольной группой**
1998	Glorieux F.H [58]	3-16 30 детей	Неконтролируемое, наблюдательное, 5 лет	Памидронат (в/в)	6,8 ±1мг/кг/год	$p < 0,001$	$p < 0,001$
2000	Plotkin H [88]	<3	контролируемое 1 год	Памидронат (в/в)	12,5 мг/кг/год	$p < 0,001$	$p < 0,01$
2005	Letocha A.D [70]	4-13	- рандомизированное, контролируемое, 1год -наблюдательное, 2 года	Памидронат (в/в)	1 мг/кг/сутки В течение 3-х дней каждые 3 месяца	$p = 0,054$	$p = 0,04$

2005	Gatti D [53]	6-11	рандомизированное, контролируемое, 3 года	Неридронат (в/в)	2 мг/кг каждые 3 мес	p < 0,001	p < 0,05
2011	Ward L.M. [118]	4-19	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, 2 года	алендронат	< 40 кг 5 мг/день > 40 kg 10 мг/день	p < 0,001	p = 0,07
2012	Barros E.R. [32]		Открытое, проспективное, рандомизированное, 1 год	золедронат	0,025-0,05 мг/кг/день в течение 2-х дней каждые 3-4 мес	p = 0,003	
2013	Bishop N. [37]	4-15	Рандомизированное, мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое 1год; Наблюдательное 2-3 года	ризедронат	2,5 мг или 5 мг в день	p < 0,0001	p = 0,044

Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в отделении восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями (заведующая отделением – к.м.н. Маргиева Т.В.) НИИ педиатрии (директор — член-корреспондент РАН Намазова-Баранова Л.С.) Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения России (директор – академик РАН Баранов А.А.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол №11 от 17.12.2013 г.).

2.1. Методы исследования

Исследование проведено в 2 этапа: 1) проспективный анализ анамнестических и клинических данных 30 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с разными типами несовершенного остеогенеза, проходивших диагностику и лечение в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ в 2013 – 2015 гг., 2) ретроспективный анализ данных о 323 пациентах с несовершенным остеогенезом, проживающих в различных регионах РФ, включенных в Федеральный регистр Минздрава России.

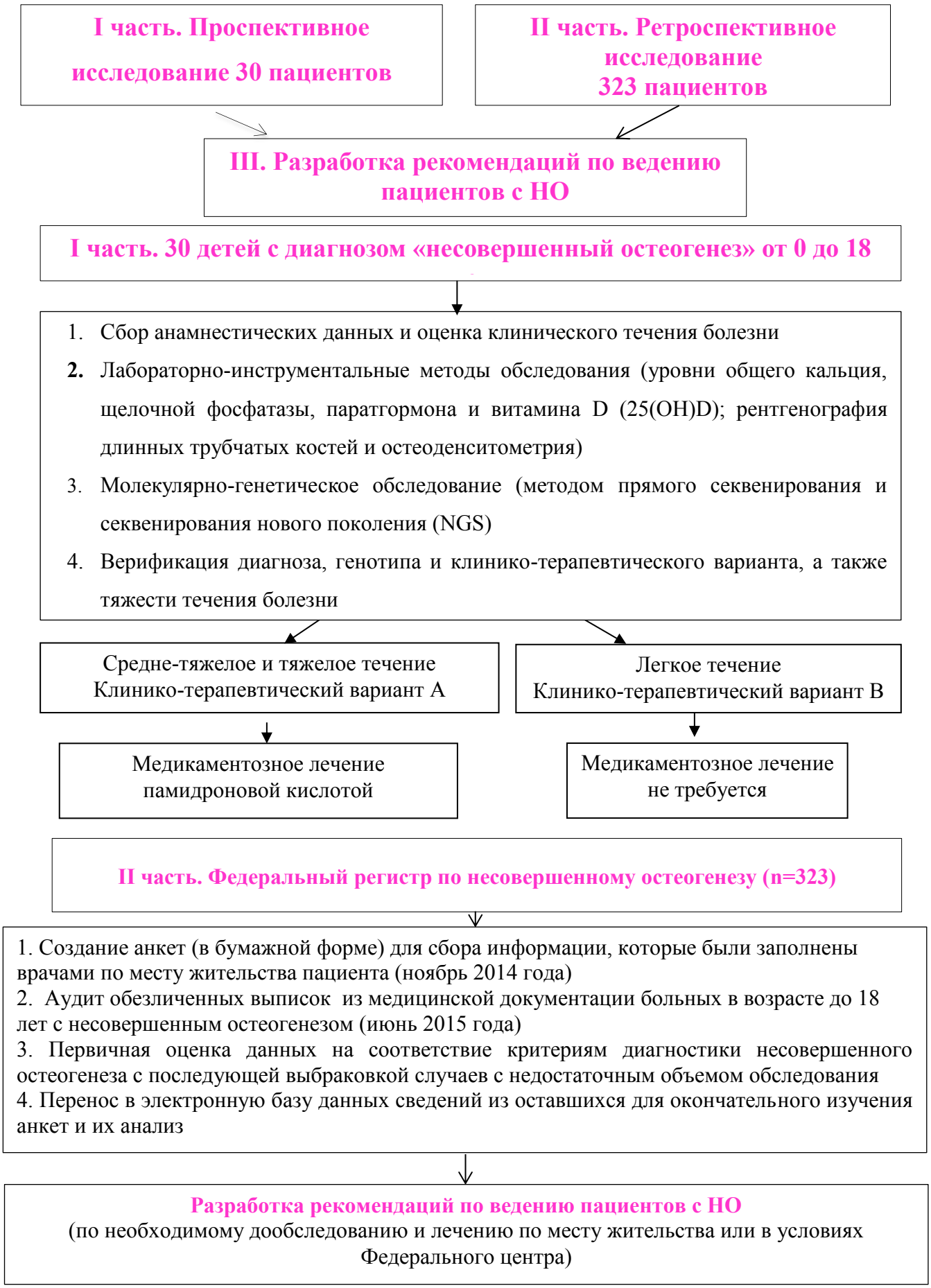


Рис 2. Дизайн исследования

I. Всем детям проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование для уточнения диагноза:

1. **Сбор анамнестических данных и оценка клинического течения болезни**:

1) Срок гестации при рождении (доношенный или недоношенный ребенок); длина и масса тела при рождении; физическое развитие ребенка.
2) Наследственный анамнез по несовершенному остеогенезу, наличие в генеалогии родственников: с частыми переломами и деформациями костей, низким ростом, наличием голубых склер, тугоухости, нарушением целостности зубов.
3) Возраст начала переломов костей; количество переломов костей в разные возрастные периоды жизни и на фоне терапии бисфосфонатами (в случае их применения); общее количество переломов костей.
4) Наличие деформаций костей при рождении и/или их развитие в дальнейшем.
5) Наличие других клинических признаков несовершенного остеогенеза: голубые склеры; нарушение слуха; гипермобильность суставов, частота вывихов и подвывихов суставов; несовершенный дентиногенез; масса тела и рост в настоящее время.
6) Функциональное состояние пациента: самостоятельное передвижение; передвижение при помощи вспомогательных приспособлений (тутора; костыли); передвижение на инвалидной коляске самостоятельно; передвижение на инвалидной коляске при помощи посторонних.
7) Оценка антропометрических данных пациента в процессе наблюдения лечения (оценки эффективности терапии), проводилась по стандартам ВОЗ, с определением SDS (Z-score) для массы тела, роста и ИМТ.

2. **Лабораторно-инструментальные методы исследования.** Проводились общепринятые методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимический анализ крови на основе стандартных методик с

определением уровней общего кальция, щелочной фосфатазы, паратгормона и витамина D (25(OH)D). Анализ биохимического анализа мочи с определением кальций/креатининового коэффициента и фосфор/креатининового коэффициента для оценки уровня экскреции кальция и фосфора почками.

Пациентам проводились оценка минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника 1 раз каждые 2 цикла терапии памидроновой кислоты (1 раз в 6-8 месяцев). Костная минеральная плотность оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DPX MD+ («LUNAR», США).) костно-суставной системы.

Анализировались абсолютные показатели костной минеральной плотности (BMD) и интегральный показатель костной плотности (Z-критерий или Z-score) в поясничном отделе позвоночника L2-L4. Оценка минерализации костной ткани проводилась при сопоставлении индивидуальных показателей с данными референтной базы прибора (нормативы, разработанные при обследовании детей из различных стран).

Согласно рекомендациям группы экспертов ВОЗ по остеопорозу (WHO, 1994) нормативными значениями минерализации костной ткани принято считать:

- нормальные показатели: не более –1 стандартного отклонения (SD) от пиковой костной массы;
- остеопения: от –1,0 до –2,5 SD;
- остеопороз: более –2,5 SD;

3. **Молекулярно-генетическое исследование** проводилось методом прямого секвенирования и секвенирования нового поколения (NGS) 30 пациентам. У всех пациентов методом секвенирования нового поколения были исследованы кодирующие области с прилегающими интронными областями, 3'-UTR и промоторные области генов COL1A1, FBN1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL2A1, TNXB, FGFR3 и FLNB, мутации в которых вызывают развитие 12 наиболее распространенных заболеваний соединительной ткани (несовершенный остеогенез тип 1,2,3,4, синдром Марфана, синдром Ларсена,

синдром Стиклера, синдром Элерса-Данло, тип 1,2,3,4, ахондроплазия, гипохондроплазия). Диагноз пациентов не был подтвержден молекулярно-генетическими методами ранее. Анализ проводили на секвенаторе GS Junior454, производства Roche, для таргетного обогащения использовали технологию NimbleGen. Для биоинформатического анализа полученных данных использовали встроенное программное обеспечение GS Reference Mapper (Roche), а также компьютерную программу Alamut (version 2.2). Учитывая что, у 1 пациента наблюдались клинико-рентгенологические симптомы V типа несовершенного остеогенеза, проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования, были исследованы все кодирующие экзоны гена IFITM5, а также прилегающие интронные области.

4. Классификация по типам несовершенного остеогенеза

Распределение по типам несовершенного остеогенеза проведена согласно классификации по Sillence D.O.. 1979г [102], схема алгоритма диагностики представлена на рис 3.

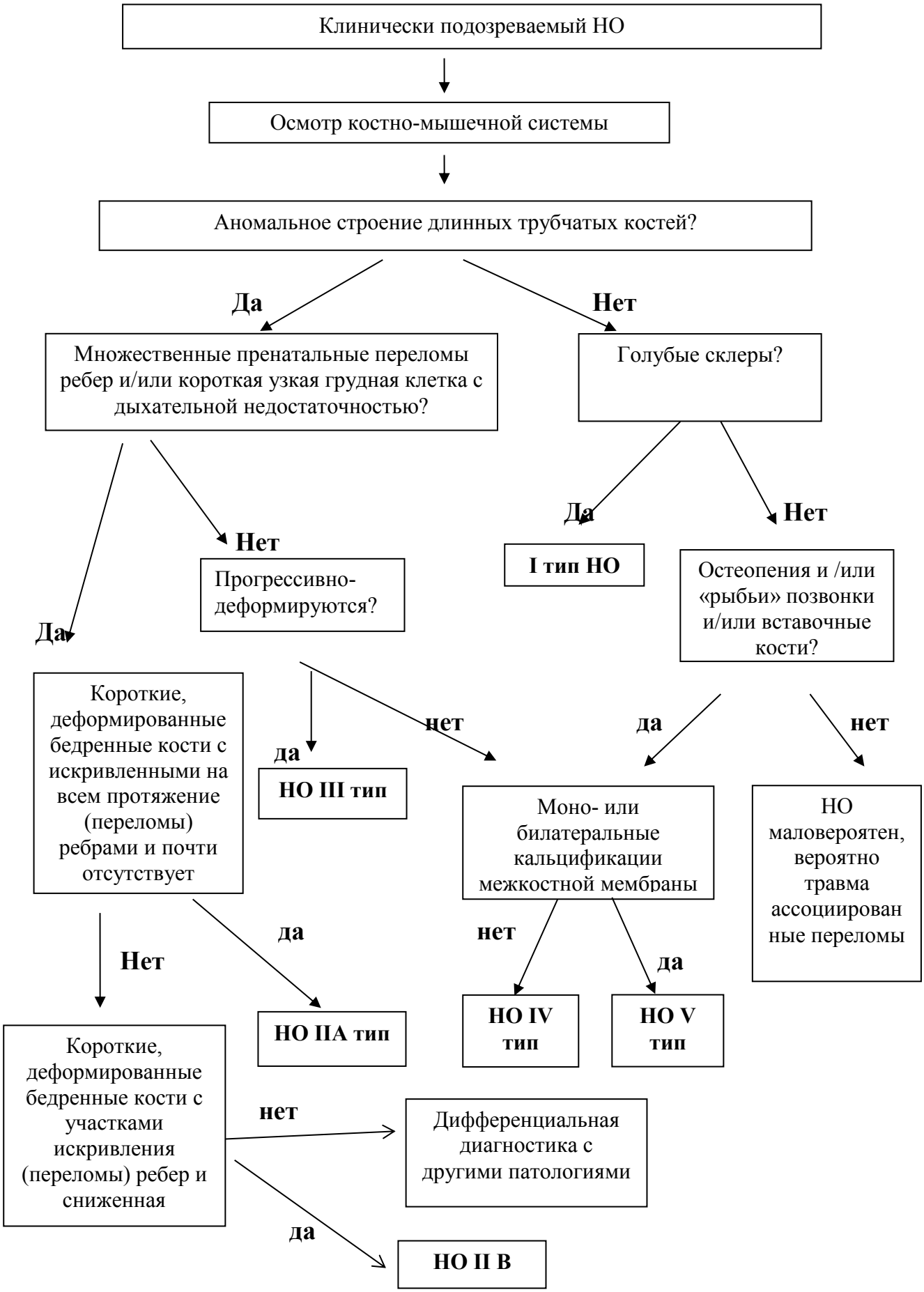


Рис 3. Алгоритм диагностики

5**. Критерии степени тяжести заболевания.**

Распределение детей по степеням тяжести течения заболевания проводился по схеме, представленной в табл. 4 [110].

Таблица 4.

Критерии степени тяжести заболевания

Легкая форма (чаще всего I или IV типы НО)
Ультразвуковые находки плода на 20 неделе гестации:
Отсутствуют искривления и переломы длинных трубчатых костей у плода
Постнатально
Очень редко врожденные переломы костей
Нормальные или ближе к норме весо-ростовые показатели
Прямые длинные трубчатые кости, деформации отсутствуют
Независимо мобилен
Минимальной степени компрессионные переломы позвоночника
Z-score минеральной плотности поясничного отдела костной ткани обычно >−1.5 (от −1,5 до +1,5)
Число переломов в год 1 или меньше.
Отсутствуют хронические боли или минимальные боли купируемые анальгетиками
Регулярно посещает школу, т.е., не пропускает занятия в связи с усталостью, болью и др.
Средняя степень тяжести
Ультразвуковые находки плода на 20 неделе гестации:
Редко могут быть признаки искривления или переломов длинных трубчатых костей плода
Постнатально (до начало терапии бисфосфонатами)
Редко врожденные переломы костей
Сниженные массо-ростовые показатели
Искривления во фронтальной плоскости костей нижних конечностей

Деформации длинных трубчатых костей в связи с иммобилизацией по поводу повторных переломов костей
Компрессионные переломы позвоночника
Z-score минеральной плотности поясничного отдела костной ткани в диапазоне (−2,5) – (−1,5)
Число переломов в год препубертально больше чем 1 раз в год (среднее 3, но может сильно варьировать)
Может отсутствовать в школе в связи с болями более чем 5 дней в году
Тяжелая степень тяжести
Ультразвуковые находки плода на 20 неделе гестации:
укорочение длинных трубчатых костей
переломы и\или искривления длинных трубчатых костей
Узкие ребра с отсутствием или с прерывающими переломами ребер
Сниженная минерализация
Постнатально (до начало терапии бисфосфонатами)
Значительное отставание линейного роста
Передвижение на инвалидном кресле
Прогрессивно деформирующиеся длинные трубчатые кости и позвоночник (независимо от переломов)
Множественные компрессионные переломы костей
Z-score Минеральной плотности поясничного отдела костной ткани обычно > (−3,0)
Число переломов в год препубертально больше чем 3 (возраст зависимо)
Хронические боли до начала терапии бисфосфонатами
Посещение школы зависит от отсутствия переломов костей, усталости или болей
Крайне тяжелая степень тяжести
Ультразвуковые находки плода на 20 неделе гестации:
укорочение длинных трубчатых костей

переломы и\или искривления длинных трубчатых костей
Искривление ребер на всем протяжение, с множественными участками переломов
Сниженная минерализация
Постнатально (до начало терапии бисфосфонатами)
Бедра в позиции приведения и наружной ротации с ограничением движения в
Клинические признаки тяжелого хронического болевого синдрома (бледность, потливость, беспокойство при пассивном движение)
Пониженная оссификация черепа, множественные переломы длинных трубчатых костей, ребер, маленькая грудная клетка
Укороченные бедра с искривлениями в виде «гармошки»
Все позвоночники гипоплазированы/ сплющенные
Респираторный дисстресс, который приводит к перинатальной смерти
Перинатально - летальный исход

6. Терапия памидроновой кислотой (ПмК). Детям с установленным диагнозом несовершенный остеогенез при наличии показаний проводилась терапия с циклическим внутривенным введением памидроновой кислоты.

Суммарная годовая доза по ПмК, согласно наиболее распространённому из протоколов [58], составляет 6-9 мг/кг/год (табл. 5).

Таблица 5.

Дозирование и кратность введения препарата памидроновой кислоты в зависимости от возраста пациента

возраст	доза	Частота введения
До 2х лет	0,5 мг/кг/сут в течение 3-х последовательных дней	Каждые 2 месяца
От 2,1 – 3х лет	0,75 мг/кг/сут в течение 3-х последовательных дней	Каждые 3 месяца
Старше 3х лет	1,0 мг/кг/сут в течение 3-х последовательных дней	Каждые 4 месяца

Внутривенные инфузии препарата проводятся капельно медленно, в течение как минимум 4 часов (табл. 6).

Таблица 6.

Разведение препарата для проведения внутривенной инфузии

Доза памидроновой кислоты, мг	Объем 0,9%-го раствора NaCl, мл	мл/час
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

Перед каждым введением препарата, за 30 минут назначался прием альфакальцидола 0.5 мкг в сутки и препараты кальция в дозе 500 мг в сутки.

7. Оценка эффективности терапии памидроновой кислотой.

Эффективность терапии памидроновой кислотой оценивалась по следующим характеристикам:

- Общая активность, самочувствие;
- количество переломов до и после проводимой терапии памидронатом;
- антропометрические данные в динамике;
- рентгенологические (в том числе остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника Z-score и BMD) исследования до и после проводимой терапии

8. Анализ Федерального регистра больных с несовершенным остеогенезом. Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в Федеральный регистр.

Методика сбора информации. Для анализа были представлены обезличенные выписки из медицинской документации больных с несовершенным остеогенезом (Q 78.0), включающие информацию по полу, дате рождения, возрасту установления диагноза, клиническим и лабораторным проявлениям болезни и их тяжести, проводимому лечению и его эффективности. Также проведена оценка антропометрическая данных с определением Z-score по возрасту со стандартами ВОЗ.

Проведена первичная оценка данных на соответствие критериям диагностики НО с последующей выбраковкой случаев с недостаточным объемом обследования, формировались рекомендации по дообследованию пациентов, а также по дальнейшему наблюдению и лечению.

Сведения из оставшихся для окончательного изучения выписок были перенесены в электронную базу данных и подвергнуты анализу.

Критериями включения в ретроспективное исследование были:

- установленный диагноз «Несовершенный остеогенез»;
- возраст с рождения до 18 лет;
- нахождение в Регистре

Продолжительность исследования. Проведен анализ данных пациенты, включенных в исследование с 2012 г до июня 2015 г.

2.2. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования проводились на персональном компьютере с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 10.0» (США). Расчет проводился для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, 25-й и 75-й перцентили, также с использованием непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни).

Для выявления зависимости между парными показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r).

Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p<0,05$. При значении $p<0,01$ – значимость различий считалась высокой. При значении $p<0,001$ – равной 99,9%.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

В проспективное исследование было включено 30 детей с диагнозом несовершенный остеогенез (НО): 19 (63,3%) мальчиков, 11 (36,7%) девочек в возрасте от 0 до 18 лет.

3.1. Характеристика анамнеза жизни и клинического течения болезни у детей.

Из обследованных детей 22 (73,3%) были рождены доношенными по сроку гестации, 8 пациентов (26,6%) – недоношенными. Родоразрешение в 23 (76,6%) случаях проводилась естественным путем, в 7 (23,3%) случаях путем кесарево сечения.

При рождении средняя масса тела ребенка составляла 3,1 [2,7;3,3] кг (от 1,95 до 4 кг), средняя длина тела – 50,0 [48,0;52,0] см (от 41 до 54 см). Сразу после рождения у 14 (46,6%) пациентов выявлены переломы костей, у 8 (26%) наблюдались врожденные деформации длинных трубчатых костей.

Средний возраст начала переломов костей составляет 2,5 [0;12,0] мес. жизни.

У 5 пациентов диагноз установлен на первой неделе жизни, средний срок постановки диагноза у обследованных детей составил 48 [12,0;101] мес.жизни.

Пренатально диагноз не был установлен ни у одного ребенка.

Общие сведения о пациентах представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Описательная характеристика показателей анамнеза жизни пациентов (n=30)

Признаки	Результаты
Отягощенный семейный анамнез (по наличию переломов и/или несовершенного остеогенеза), n (%)	8 (26%)
Срок гестации при рождении: Доношенный/недоношенный (n)	22 (73,3%)/ 8 (26,7%)
Родоразрешение: естественный путь/кесарево сечение (n)	23 (76,7%)/ 7 (23,3%)
Длина тела при рождении (см), Med [25%;75%]	50,0 [48,0;52,0]
Масса тела при рождении (кг), Med [25%;75%]	3,1 [2,7;3,3]
Количество пациентов с переломами сразу после рождения*, n (%)	14 (46,6%)
Наличие деформаций длинных трубчатых костей при рождении*, n (%)	8 (26%)

*Примечание: * - патологический признак, которого нет у здорового новорожденного ребенка*

У каждого четвертого пациента (8 из 30, 26%) был отягощен семейный анамнез по несовершенному остеогенезу (табл. 8). Анализ показал, что частые переломы костей в сочетании с другими клиническими признаками болезни, такими как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез, имелись у родственников 8 (26 %) детей. Из них у 5 пациентов анамнез был отягощен среди членов семьи 1-й линии родства, у 3 — 2-й, у 1– 3-й линии родства.

Таблица 8.

Аутосомно-доминантное наследование НО у обследованных детей

№	Тип НО/ пол	1-й линии	2-й линии	3-й линии
1	I/д	у отца частые переломы, низкий рост, тугоухость, грубых деформации костей нет, переломы костей прекратились к подростковому периоду – в 15 лет		
2	I/м	У матери голубые склеры, около 20 переломов костей с 2-3 х летнего возраста прекратились в подростковом периоде, несовершенный дентиногенез	У бабушки по линии матери низкий рост, голубые склеры, несовершенный дентиногенез	
3	I/м	у отца 9 переломов костей с раннего детского возраста, которые прекратились к подростковому периоду, голубые склеры, снижение слуха после 30 лет	у дедушки по линии отца частые переломы костей	
4	IV/м	у мамы голубые склеры, более 40 переломов мелких костей, несовершенный дентиногенез	у дедушки по линии матери – частые переломы костей	

5	I/м	у отца низкий рост, разрушающиеся зубы, голубые склеры, единичные переломы костей		У брата отца пробанда - более 100 переломов, голубые склеры, несовершенный дентиногенез
6	I/д	У отца повторные переломы костей прекратились к подростковому периоду, низкий рост		
7	I/м	У отца единичные переломы костей в детском возрасте		
8	I/м	У отца повторные переломы костей, прекратились к подростковому периоду		

Примечание: д – девочка; м - мальчик

По типам несовершенного остеогенеза, согласно классификации Sillence, пациенты распределились следующим образом: I тип – у 12 (40%) детей; III тип – у 10 (30%); IV у 7 (23,34%); V тип – у 1 пациента (3,34%). Второй тип не был верифицирован ни у одного больного. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Распределение детей с несовершенным остеогенезом по типам

тип / Пол	I	III	IV	V	Всего детей
мальчики	7	6	5	1	19(63,34%)
девочки	5	4	2	-	11(36,67%)
всего	12 (40%)	10 (30%)	7 (23,34%)	1 (3,34%)	30

По результатам анализа степени тяжести течения заболевания: с легким течением наблюдалось 6 детей с I типом НО; со средней степенью тяжести 14 детей, в числе которых наблюдаются все типы НО (табл. 10), но превалировали дети с I и IV типами (12 из 14); с тяжелым течением было 10 детей с III типом НО. Крайне тяжелая степень тяжести течения болезни не отмечена ни у одного пациента.

Таблица 10.

Распределение детей по степени тяжести заболевания.

	Легкая форма	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Тип НО	I	I/III/IV/V	III
количество детей	6	7/1/5/1 (14)	10
Пол м/д	4/2	9/5	6/4

Как видно из табл.10, степень тяжести присуща разным типам, но в разной степени, то есть по течению можно предположить и наиболее вероятный тип болезни: при тяжелом течении – III тип, а при легком – I тип болезни.

3.2. Клиническая характеристика осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования пациентов.

При ***физикальном обследовании*** обращало внимание наличие таких признаков, как: голубые склеры – у 24 (80%), гипермобильность суставов – у 24 (80%), деформации нижних конечностей – у 19 (63,3%), нарушение изгиба позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз) – у 16 (53,3%), несовершенный дентиногенез – у 9 (30%), деформации верхних конечностей – у 8 (27%) пациентов.

Нарушения слуха при проведении тональной аудиометрии ни у одного пациента выявлено не было (ранее аудиометрия не была выполнена ни одному ребенку).

По результатам **ультразвукового исследования** сердца у 3 детей выявлены аномалии строения сердца: двустворчатый аортальный клапана – 1; открытый аортальный проток (ОАП) с расширением аорты – 1; вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2 степени - 1. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек у 1 выявлены признаки жирового гепатоза; у 1 признаки нефрокальциноза. Дети были консультированы соответствующими специалистами, определена дальнейшая тактика их ведения.

По результатам биохимического анализа крови уровень общего кальция в среднем составил 2,48 [2,3;2,57] ммоль/л, щелочной фосфатазы – 277 [205;330] Ед/л, паратгормона – 33,3 [23,2;45,3] пг/мл, общего витамина D – 27,6 нг/мл [22,5;34,5]. Существенно от референсных значений указанные показатели не отличались.

Экскреция кальция и фосфора в моче при расчете кальций/креатининового (0,3 [0,06;0,71] ммоль/ммоль) и фосфор/креатининового (3,54 [2,4;4,5] ммоль/ммоль) коэффициентов также не была повышена.

Показатели минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника, с учетом костного возраста на момент проведения исследования в среднем составляли: aBMD 0,441 [0,296;0,612] g/cm^2, SDS Z-score (n=16) -3,25 [-3,65;-2,0] (табл. 11).

Таблица 11.

Показатели минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника

Показатели МПК	**Z-score**	**Количество детей**
Z-score > -1 (норма)	0,4 [-0,7;1,0]	3
Z-score -2,5 ≤ -1 (остеопения)	-2,0 [-2,2;-1,8]	2
Z-score ≤-2,5 (остеопороз)	-3,5 [-3,9;-3,2]	11

Примечание: учитывая, что в остеоденситометрии программа определения Z-score нормативов установлена для детей старше 5 лет, у 14 пациентов младше этого возраста уровень SDS Z- score технически не установлен

Далее мы провели анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов (рис. 4-6) в зависимости от типа болезни, который позволил определить, что удельный вес отдельных признаков различен у детей с разными типами НО. Так, наличие у ребенка множественных переломов в сочетании с деформацией трубчатых костей (как верхних, так и нижних конечностей) и позвоночника, остеопорозом с повышением активности щелочной фосфатазы и отставанием физического развития было характерно для самого тяжелого III типа болезни. В то же время при IV типе болезни практически отсутствуют деформации конечностей, менее выражена задержка физического развития, значительно реже встречается остеопороз.

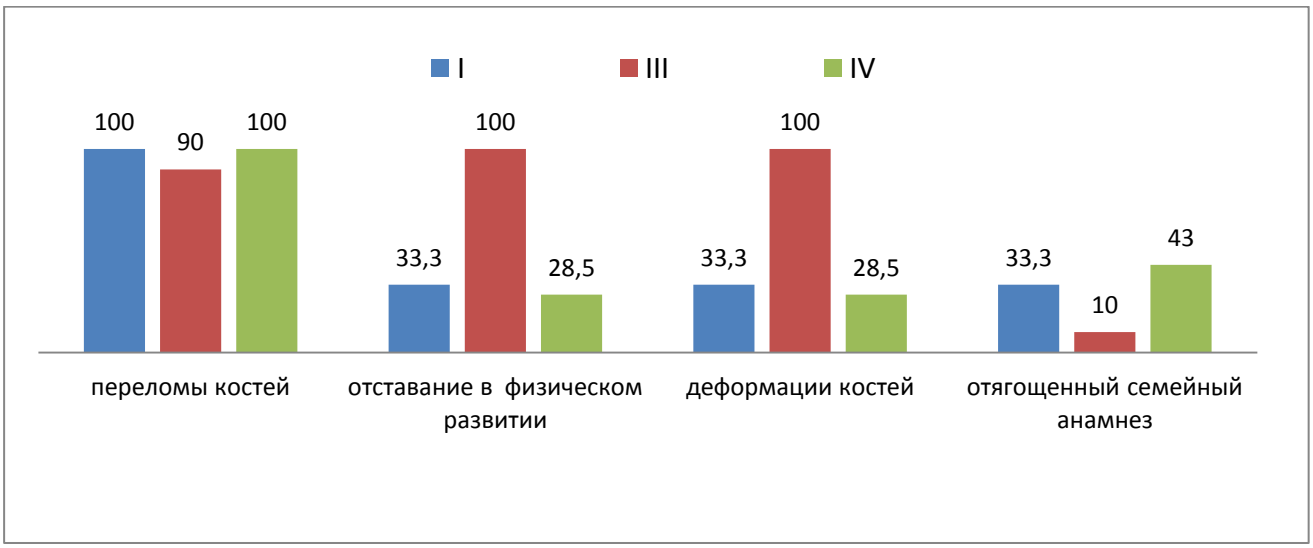


Рис 4. Частота встречаемости жалоб у обследованных больных по типам заболевания (%)

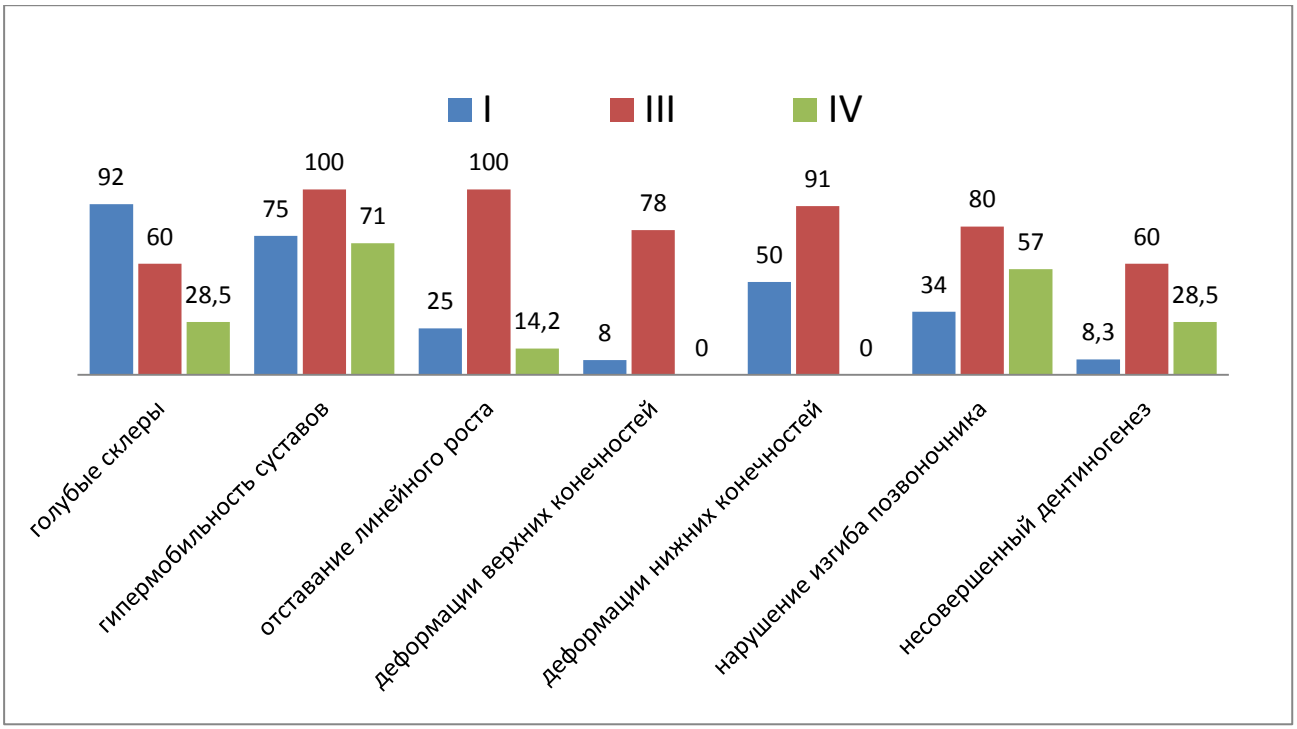


Рис 5. Частота встречаемости признаков внешнего осмотра у обследованных больных по типам заболевания (%)

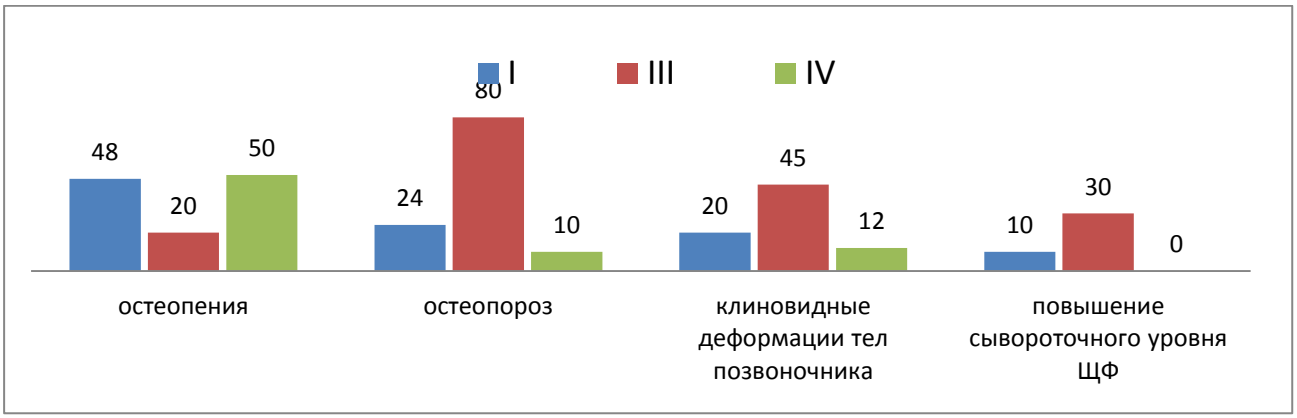


Рис 6. Частота встречаемости признаков лабораторно-инструментальных исследований у обследованных больных по типам заболевания (%)

3.2.1. Антропометрические показатели детей с несовершенным остеогенезом

У всех детей на момент начала исследования отмечались низкие показатели антропометрических данных (дети были невысокие и с низкой массой тела). SDS роста составлял -1,75 [-3,3;-0,4], что примерно соответствует 3 перцентилю. Средние показатели SDS массы тела (-2,0 [-3,2;-0,9]) также находились ниже 3 перцентиля.

При анализе антропометрических данных в зависимости от типа болезни отмечается статистически значимая разница массы тела между I, IV и III типами заболевания (табл. 12).

Таблица 12.

Показатели массы тела и роста (Z-score) с I, III и IV типом несовершенного остеогенеза

Z - score	I тип (n=12)	III тип (n=10)	IV тип (n=7)
Масса тела	-1,85 [-2,4;0,08]*	-3,45 [-4,37;-2,00]*,**	-1,2 [-2,2;-0,41]**
рост	-0,99 [-1,9;-0,2]*	-3,8 [-4,18;-2,6]*,**	-0,97 [-2,3;-0,6]**
ИМТ	0,1 [-1,2;1,1]	-1,0 [-1,2;-0,1]	0,65 [-0,6;1,8]

, p<0,05 (U-критерий Манна — Уитни) при сравнении I (*) и IV(**) типа с III типом болезни*

У единственного ребенка с V типом несовершенного остеогенеза физическое развитие не отличалось от показателей здоровых (масса тела Z-score «1,6», рост Z-score «- 0,05»). В связи с тем, что случай был единичным сравнение с другими типами не проводилось.

Проведена оценка антропометрических данных пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания, данные приведены в табл. 13.

Таблица 13.

Показатели массы тела и роста (Z- score) в зависимости от степени тяжести течения несовершенного остеогенеза

Z - score	Легкой степени тяжести (n=6)	Средней степени тяжести (n=14)	Тяжелой степени тяжести (n=10)
Масса тела	-0,93 [-1,2;-0,25]*	-1,85 [-3,4;1,6]**	-3,44 [-5,12;-1,7]*,**
Рост	-1,15 [-1,9;1,7] *	-1,15 [-2,4;0,4]**	-3,6 [-4,75;-1,35]*,**

, p<0,05 (U-критерий Манна — Уитни)*

Таким образом, наибольшая задержка физического развития ожидаемо отмечена у детей с тяжелым течением болезни.

Учитывая что, больше всего отмечается нарушение процесса роста детей, вследствие повторных переломов длинных трубчатых костей и последующих

вторичных деформаций, проведен анализ корреляции между количеством переломов костей за 1 год с ростовыми показателями (рис. 7) – выявлена отрицательная не тесная корреляция (r = -0,26, p<0,05).

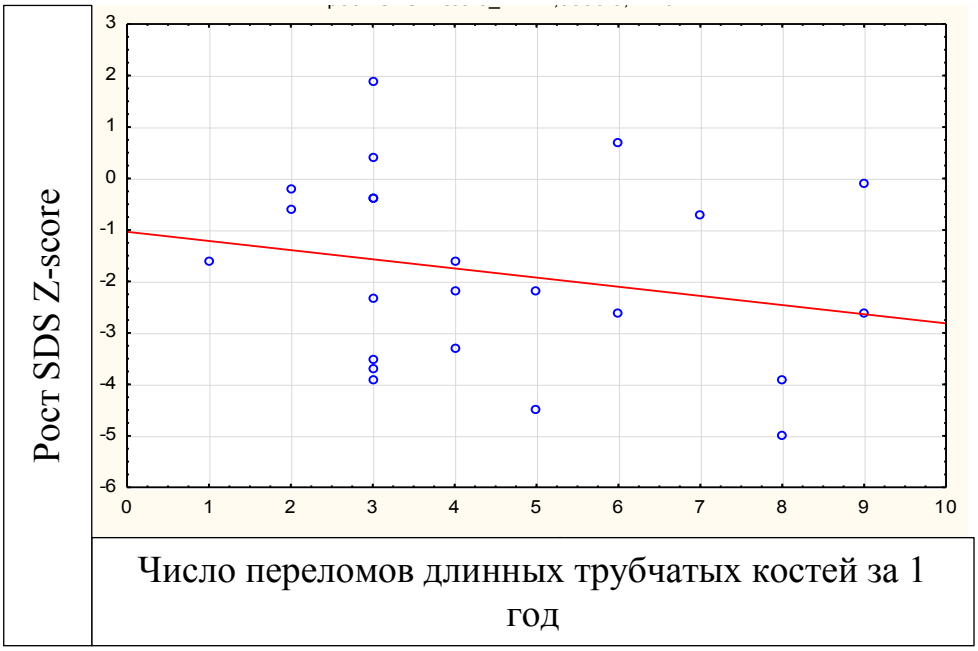


Рис.7. Корреляция между количеством переломов костей в течение 1 года и показателями SDS Z-score роста (r = -0,26, p<0,05) у детей с несовершенным остеогенезом (n=30).

3.2.2. Моторное развитие детей с несовершенным остеогенезом

При анализе моторного развития пациентов в целом по группе отмечается незначительное отставание от нормативных стандартов (рис. 8). Начали держать голову 29 пациентов в возрасте 3 [2;3,5] мес. жизни. 27 пациентов самостоятельно начали сидеть в возрасте 6 [6;7] мес., 2 пациента в период наблюдения не приобрели данный навык. У 22 пациентов начало ходьбы в возрасте 12 [12;14] мес. жизни, у 8 детей в связи с выраженными деформациями костей нижних конечностей и повторными переломами отсутствует вертикализация. У 3 пациентов с самостоятельной ходьбой вследствие повторных переломов костей с образованием вторичных деформации костей нижних конечностей, нарушена данная функция в возрасте 24 [15;60] мес. жизни.

У 1 пациента (возраст на момент обследования – 24 мес. жизни) отмечается резкое отставание психомоторного развития, ребенок не держит голову, не сидит и не ходит, в связи с детским церебральным параличом.

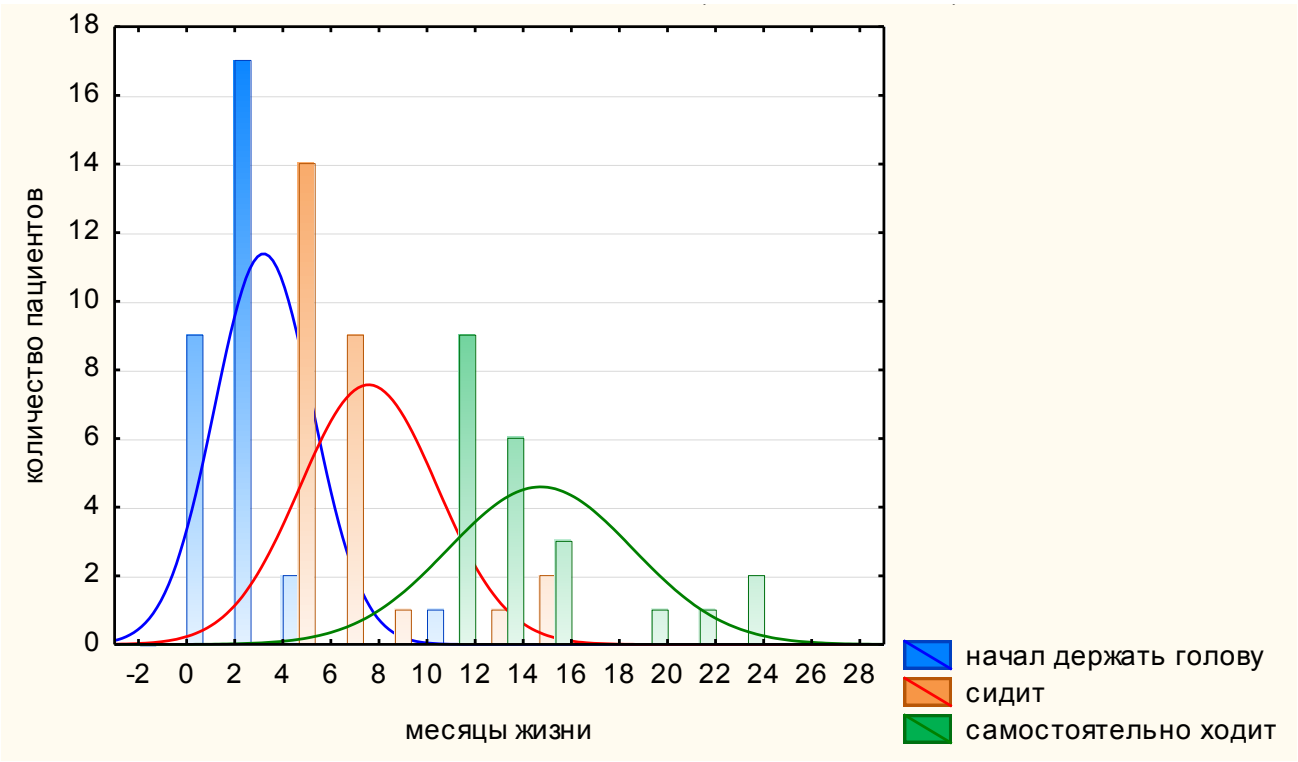


Рис. 8. Моторное развитие детей (n=30)

Таким образом, после анализа всех собранных данных анамнеза жизни, жалоб, данных осмотра и лабораторно-инструментальных обследований, был сформирован алгоритм диагностики несовершенного остеогенеза (рис. 9)

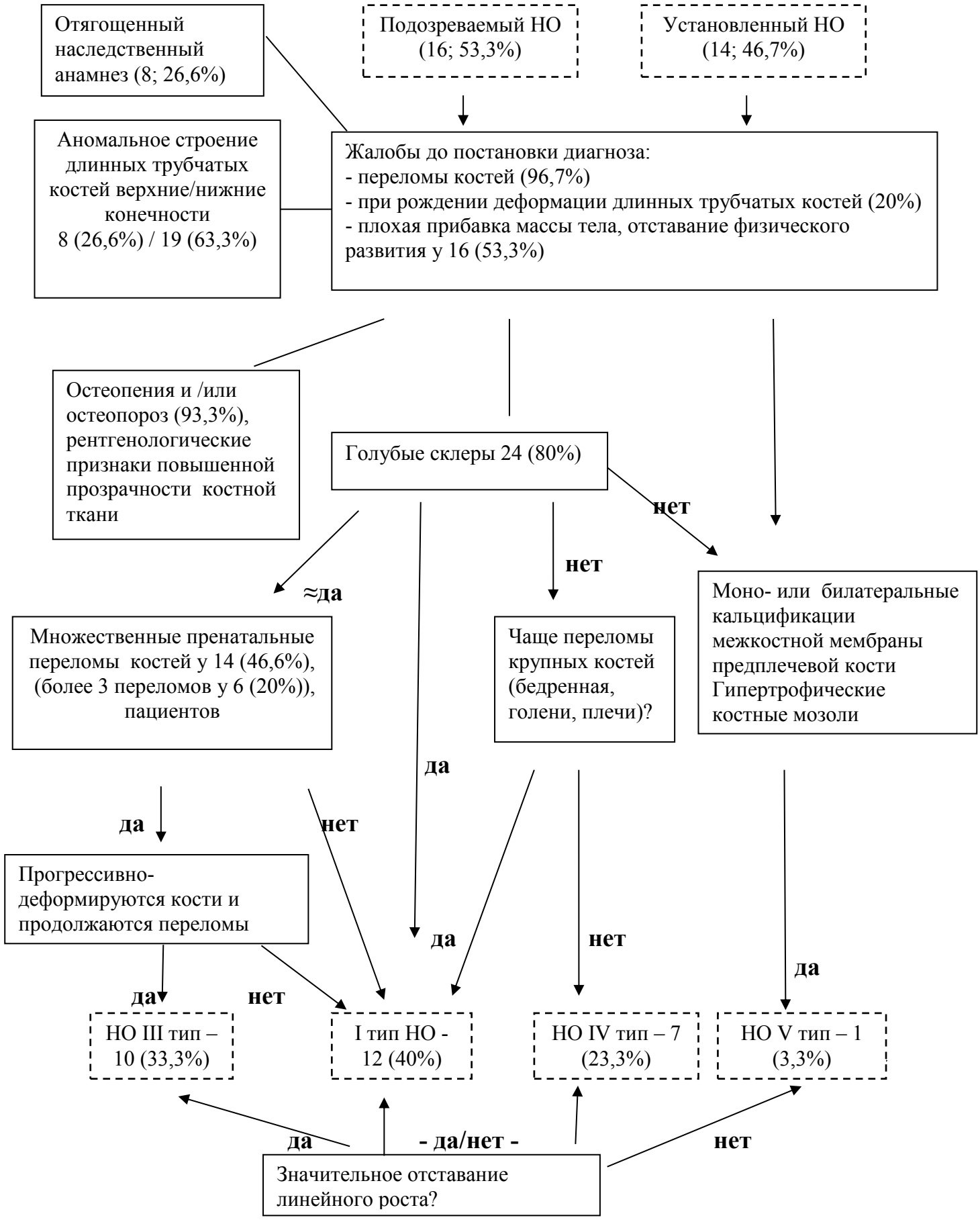


Рис 9. Алгоритм диагностики

3.3. Молекулярно-генетическое исследование пациентов.

Всем 30 пациентам, включенным в исследование, был проведен молекулярно-генетический анализ. Мутации в генах, кодирующих цепи коллагена выявлены 16 пациентов: COL1A1 - 9, COL1A2 - 4, COL3A1 – 1, COL5A1- 1, COL5A2- 1 (табл. 14). У 76% пациентов обнаружены мутации в генах коллагена I типа – COL1A1 и COL1A2 (рис. 10). При этом более 60% мутаций в генах COL1A1/COL1A2 составляют миссенс-мутации, приводящие к замене глицина в Gly-X-Y триплете тройной спирали цепи коллагена, расположенные в кодирующих областях исследованных генов (табл. 15).

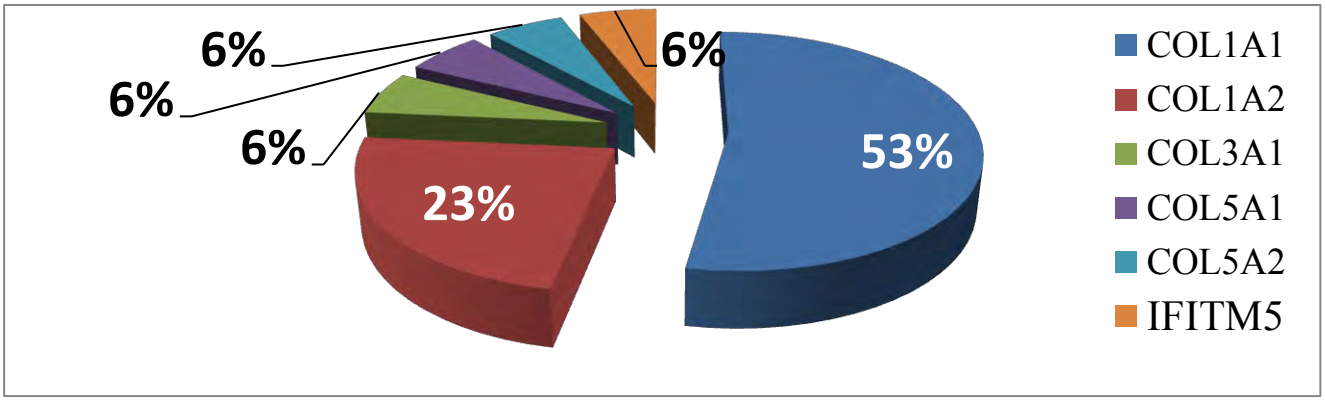


Рис. 10. Распределение мутаций, выявленных при молекулярно-генетическом исследовании пациентов методом секвенирования нового поколения

Мутации в гене COL1A1 обнаружены у 53% (9) пациентов с клиническим проявлениями, характерными для различных форм несовершенного остеогенеза, как с лёгким, так и с тяжёлым течением. Более подробно о выявленных мутации в генах коллагена представлено в таблице

Таблица 14.

Выявленные мутации методом секвенирования нового поколения (n=16)

Пробанд №	**Ген**	**Экзон/ интрон**	**Мутация**	
1	COL1A1	6	c.493delinsTA	p.Tyr165*
2	COL1A1	8	c.617G>A	p.Gly206Asp
3	COL1A1	51	c.4343G>A	p.Gly1448Asp
4	COL3A1	22	c.1550C>T	p.Pro517Leu
5	COL1A2	19	c.982G>A	p.Gly328Ser
6	COL1A1	51	c.4321G>C	p.Asp1441His
7	COL1A1	35	c.2418delT	p.Gly809AlaFst299
8	COL1A1	43	c.3136G>T	p.Gly1046Cys)
9	COL5A1	промотор	c.-662A>G	
10	COL1A2	13	c.596G>A	p.Gly199Asp
11	COL1A2	31	c.1801G>A	p.Gly601Ser
12	COL5A2	36	c.2423C>T	p.Pro808Leu
13	COL1A2	27	c.1577G>A	p.Gly526Glu
14	COL1A1	8	c.642+1G>C	-
15	COL1A1	52	c.4328C>T	p.A1443V
16	COL1A1	8	c.613C>G,	p.Pro205Ala

Таблица 15.

Эффекты влияния на фенотип специфических замен остатков аминокислот глицина в *α*1(I)/ *α*2(I) цепях

	n	Переломы костей	Деформации костей	СА	Голубые склеры	Несовершенный дентиногенез	Рост *(z-score)*
COL1A1 - ***α*1(I)**							
Asp	2	7,5±0,7	0/1	0	2	0	0,6±1,8
Cys	1	23	1	0	1	1	-3,9
His	1	32	1	0	0	1	-3,7
COL1A2- ***α*2(I)**							
Ser	2	11,5±4,9	2	0	2	2	-3,7±0,28
Asp	1	4	1	0	1	0	-0,6
Glu	1	1	0	1	0	1	-2,2

Примечание: n – количество детей; СА – семейный анамнез

Мутации в гене COL1A1 обнаружены у 53% (9) пациентов с клиническим проявлениями, характерными для различных форм несовершенного остеогенеза, как с лёгким, так и с тяжёлым течением. У одного пациента с легким течением заболевания, с голубыми склерами, выявлена фреймшифт мутация. Семейный анамнез отягощен – у отца 9 переломов костей с раннего детского возраста, которые прекратились к подростковому периоду, голубые склеры, снижение слуха после 30 лет; у дедушки по линии отца также частые переломы костей. В настоящее время ребенку 12 лет, учитывая анамнез снижения слуха у отца, ребенок регулярно будет проходить аудиологические исследования.

Одна мутация в гене COL1A1, c.493delinsTA в результате делеции и инсерции вызвала стоп кодон p.Tyr165*. Вследствие данной мутации происходит преждевременная терминация синтеза нужного белка (нонсенс мутация), сохраняется синтез коллагена с нормальной структурой, только в меньшем количестве, что и характерно для I типа несовершенного остеогенеза, которому клинически соответствует пациент.

Особый интерес представляет ситуация, когда мутация в гене COL1A1, может приводить к развитию как несовершенного остеогенеза, так и синдрома Элерса-Данло. В клинической картине у этого ребенка отмечалась симптоматика, характерная для несовершенного остеогенеза, тип I: переломы костей, остеопения, голубые склеры, но одновременно с этим были выявлены симптомы, характерные для Синдрома Элерса-Данло, тип 7: выраженная гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа.

Еще у трёх пациентов выявлены мутации в генах COL3A1, COL5A1, COL5A2, которые как известно, приводят к развитию Элерса-Данло. В ходе обследования чётких корреляций между имеющимся клиническим фенотипом и выявленными мутациями в генах коллагена не обнаружено, возможно, мы имеем дело с промежуточным фенотипом, сочетающим в себе клинические проявления двух заболеваний.

Мутации в гене COL1A2 выявлены у 4 пациентов с несовершенным остеогенезом (III тип - 2; IV тип -1; I тип – 1), все миссенс-мутации (табл. 15).

Миссенс-мутации в генах COL1A1 и COL1A2, которые кодируют соответствующие альфа цепи коллагена I типа, обнаружены у 10 пациентов. Наблюдается сходство между клиническими проявлениями заболевания у пациентов с a1 (I) и a2 (I) группами мутаций, однако, в связи с малой выборкой статистически значимых различий между группами не получено.

У большинства обследованных нами пациентов с несовершенным остеогенеом выявлены частые (согласно имеющимся в литературе данным) мутации в исследованных генах, однако у 2 пациентов были также обнаружены мутации, которые ранее не были описаны: c.596G>A (p.Gly199Asp) и c.493delinsTA (p.Tyr165*).

У 1 пациента проведен молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования, были исследованы все кодирующие экзоны гена IFITM5, а также прилегающие интронные области. В 5'-UTR области была обнаружена мутация *c.-14C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к образованию нового старт-кодона и изменению аминокислотной последовательности кодируемого белка

BRIL. Клиническая картина заболевания у данного пациента соответствовала V типу несовершенного остеогенеза. В результате проведённого молекулярно-генетического обследования, диагноз этого редкого заболевания был подтверждён.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что во-первых, имеет место тесная параллель между генотипами и фенотипами болезни, а во-вторых, что рутинное генетическое подтверждение диагноза возможно не во всех случаях, но это не исключает наличие данного диагноза у ребенка. Т.е. наличие у пациента одного из фенотипов болезни, позволяет установить диагноз даже в отсутствие генетического подтверждения.

3.4. Алгоритм терапии памидроновой кислотой детей с несовершенным остеогнезом

Для решения вопроса о начале терапии ПмК нами (на основании данных мировой литературы) нами были сформулированы и предложены для использования в практике клинико-терапевтические варианты, определяемые следующими критериями:

- частота переломов более 3 раз в течение 1 года;
- признак снижения минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз);
- деформации костей и задержка физического развития.

Обнаружение 2-х и более критериев причисляет пациента к клинико-терапевтическому варианту А и определяет необходимость начала терапии бисфосфонатами с целью предотвращения дальнейшей потери костной массы (табл. 16). Схема терапии представлена на рис 11. Наличие у пациента менее 2-х из перечисленных критериев относит его к клинико-терапевтическому варианту В, который не требует лечения бисфосфонатами.

Таблица 16.

Распределение обследованных детей по клинико-терапевтическим вариантам

Клинико-терапевтический вариантам / **Параметры**	**I I (n=7)**	**I (n=23)**
Тип НО (n)	I/IV/III 2/4/1	I/IV/III/V 10/3/9/1
Число переломов за 1 год (Med [25%;75%])	1 [0;1]	4,0 [3,0;6,0]
Деформации костей Верхних/нижних конечностей	0/3 (30%)	8/19 35%/83%
Отставание физического и/или моторного* развития	0	16 (69%)
Признаки снижения минерализации костной ткани Z-score (Med [25%;75%])	-1,25 [1;-2,2]	-3,45 [-3,8;-3,0]

*Примечание: * - отставание моторного развития вследствие частых переломов костей*



Рис 11. Алгоритм терапии

Согласно распределению по клинико-терапевтическим вариантам, группу А (n=23) составили дети (76,6%), которые получают терапию памидроновой кислотой (представители клинико-терапевтического варианта А); в группу В (n=7) вошли пациенты (23,4%), которые не получают терапию памидроновой кислотой, т.к. клинико-терапевтический вариант В в таковой не нуждается.

3.4.1. Клиническая характеристика группы больных, получающей терапию памидроновой кислотой.

Данная группа представлена 9 девочками и 14 мальчиками. Терапию препаратом памидроновой кислоты начинали сразу после постановки диагноза и определения показаний. Возраст детей на момент начала лечения, а также распределение детей по типам представлено в табл. 17.

Таблица 17.

Распределение детей в зависимости от возраста начала терапии памидроновой кислотой (ПмК) и типа несовершенного остеогенеза.

Возраст начала терапии	I	III	IV	V	Всего
до 12 месяцев жизни	3	4			7 (30,4%)
от 12 месяцев до 36 месяцев жизни	2	4	1		7 (30,4%)
с 36 месяцев до 84 месяцев жизни	2	1	1	1	5 (21,7%)
с 84 месяцев жизни	3	1			4 (17,3%)

3.4.1.1. Показатели частоты переломов длинных трубчатых костей и минеральной плотности костной ткани у детей клинико-терапевтического варианта А (получающих терапию памидроновой кислотой, группа А).

У каждого пациента было оценено количество переломов длинных трубчатых костей за 12 мес до начала терапии ПмК. В среднем наблюдалось 4,0 [3,0;6,0] перелома костей в год. Минеральная плотность костной ткани в поясничной области на момент начала исследования была снижена до степени остеопороза: SDS Z-score (L2-L4) -3,45 [-3,8;-3,0] (aBMD 0,404 [0,278;0,612]g/cm^2).

В течение 12 месяцев циклических введений памидроновой кислоты в возрастной дозировке по схеме число переломов (рассчитанное в целом для группы) сократилось до 0 [0; 1] ($p < 0,001$) в год, а также улучшились показатели МПК SDS Z-score (L2-L4) -1,9 [-2,75;-0,75] (aBMD 0,478 [0,356;0,69] g/cm^2). У 15 (75%) пациентов переломов костей не наблюдалось ($p < 0,001$) (табл. 18).

У 12 пациентов продолжительность наблюдения на фоне терапии ПмК составила 24 месяца. Количество переломов костей сохранялось на низких значениях – 0 [0; 1,0] в год ($p < 0,05$), у 8 детей из 12 новых переломов костей не наблюдалось. Отмечено повышение показателя МПК SDS Z-score (L2-L4) до -0,95 [-1,4;-0,6] (aBMD 0,529 [0,414;0,662] g/cm^2).

У 5 пациентов период наблюдения составил 36 месяцев, в связи с отсутствием новых переломов костей в течение 24 месяцев, а также нормальными показателями минеральной плотности костной ткани в поясничной области, была снижена доза препарата до профилактической (1/3 терапевтической) – 3мг/кг/год (табл. 10). При динамическом контроле в течение 12 месяцев у данных пациентов новых переломов костей не наблюдалось, показатели минеральной плотности костной ткани сохранялись на прежнем уровне SDS Z-score (L2-L4) -0,7 [-0,8;-0,4] (aBMD 0,623 [0,586;0,671]g/cm^2).

Таблица 18.

Динамика количества переломов костей и костной минеральной плотности в области поясничного отдела позвоночника в зависимости от длительности терапии памидроновой кислотой (ссылки в тексте) (Med [25%;75%])

	В начале исследования	**Через 12 мес**	**Через 24 мес**	**Через 36 мес**
Число детей	23	23	12	5**
Количество переломов	4,0 [3,0;6,0]	0 [0; 1]*	0 [0; 1]*	0 [0; 0]*
aBMD g/cm^2	0,404 [0,278;0,612]	0,478 [0,356;0,69]*	0,529 [0,414;0,662]*	-0,7 [-0,8;-0,4]
Z-score (L2-L4)	-3,45 [-3,8;-3,0]	-1,9 [-2,75;-0,75]*	-0,95 [-1,4;-0,6]*	0,62 [0,586;0,671]*

Примечание: aBMD – показатель костной минеральной плотности в области L2-L4; Z-score – интегральный показатель костной плотности, рассчитан с учетом костного возраста

** p<0,05 (U-критерий Манна — Уитни) оценена с исходными показателями в начале исследования*

*** у 5 пациентов проводилась терапия в профилактической дозе препарата памидроновой кислоты в дозе 3 мг/кг/год.*

3.4.1.2. Критерии отмены терапии

Лечение памидроновой кислотой прекращали в случае

- отсутствия новых переломов костей;
- нормализации плотности костной ткани;
- снижения темпов роста (закрытие зон роста);

У 4-х детей проведена отмена терапии в пубертатном периоде, на основании выше изложенных критериев, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19.

Характеристика детей (n=4), которым проведена отмена терапии памидроновой кислотой (ПмК)

Тип	**До начало терапии**		**Длительность терапии (мес)**	**На фоне терапии**		
	Количество переломов (в год)	**SDS Z-score**		**Количество переломов**	**SDS Z-score**	**Возраст отмены терапии (месяцы жизни)**
I	3	-3,2	15	0	-1,0	150
I	4	-3,5	31	0	-1,0	170
I	1	-4,0	48	0	-0,8	170
IV	6	-4,5	10	0	-2,4	182

Результаты, представленные в таблице наглядно демонстрируют эффективность проводимой терапии у данных детей. Интересно, что это дети с изначально легкими типами НО.

3.4.1.3. Биохимические показатели крови и мочи у детей, получающих терапию памидроновой кислотой.

До начала терапии памидроновой кислотой каких-либо отклонений в показателях сывороточного уровня общего кальция **(**2,5 [2,38;2,57] ммоль/л), щелочной фосфатазы (276 [205;345] Ед/л), паратгормона (32,6 [22,1;44,6] пг/мл), витамина D (27,4 [22,3;34,5] нг/мл) не наблюдалось. Также уровни экскреции кальция и фосфора с мочой при расчете средних показателей кальций/креатининового и фосфор/креатининового коэффициента не отличались от референсных значений. В процессе терапии памидроновой кислоты статистически значимых изменений не выявлено. При динамическом наблюдении на фоне применения ПмК отмечено достоверное снижение уровней ЩФ ($p<0,05$), что указывает на снижение темпа скорости костного ремодилирования, тем самым подтверждая эффективность применения терапии препаратами из группы бисфосфонатов (табл. 20).

У 4 детей, которым было проведено снижение дозы препарата до 3 мг/кг/год, средние показатели уровня ЩФ через 12 месяцев составляли 109 [103;133] по сравнению с исходным ($p<0,001$), показывая сохраняемый эффект пониженного уровня костного ремодилирования.

Таблица 20.

Биохимические показатели у детей, получающие терапию памидроновой кислотой (n=23) (Med [25%;75%])

Биохимические показатели	Референсные значения	В начале лечения	Через 12 месяцев лечения	Через 24 месяцев лечения
Общий кальций	2,1 - 2,55 ммоль/л	2,5 [2,38;2,57]	2,46[2,42;2,54]	2,43[2,4;2,62]
ЩФ	60 – 400 Ед/л	276 [205;345]	180[140;219]*	157,5 [133;186]*
Паратгормон	10 - 65 пг/мл	32,6 [22,1;44,6]	44,4[33,3;46,2]	36,7[26,2;55,5]
Витамин D	30-65 нг/мл	27,4 [22,3;34,5]	23,6[19,3;38,1]	21,2[18,5;30]
Кальций/креатининовый коэффициент в моче	ммоль/ ммоль	0,3[0,06;0,78]	0,14[0,06;0,62]	0,24[0,06;0,88]
Фосфор/креатининовый коэффициент в моче	ммоль/ ммоль	3,4[2,4;4,5]	3,5 [1,5;4,41]	2,48[1,4;4,16]

*Примечание: * $p<0,05$*

3.4.1.4. Взаимосвязь динамики антропометрических данных у детей на фоне проводимой терапии памидроновой кислотой.

При оценке антропометрических данных детей, которым проводилась терапия памидроновой кислотой через 12 и 24 месяцев, показатели оставались ниже нормы, отсутствует статистически значимая динамика (табл. 21).

Таблица 21.

Антропометрические показатели пациентов в динамическом наблюдении в процессе терапии памидроновой кислотой в сравнение с детьми не получающие терапию памидроновой кислотой (Med [25%;75%])

	В начале исследования	**Через 12 мес**		**Через 24 мес**	
Количество детей	23	23		12	
Возраст детей, мес	48 [14;135]	64 [21;149]		75,5 [34;147]	
Антропометрия	***,****		**P***		**P****
Рост Z- score	-2,2 [-3,5;-0,4]	-2,0 [-3,6;-0,5]	0,2	-2,6 [-4,7;-1,4]	0,06
ИМТ SDS Z- score	-0,2 [-1,1;1,0]	0,1 [-1,0;1,5]	0,4	0,25 [-0,5;1,0]	0,06
Масса тела Z- score	-2,0 [-3,4;-0,41]	-1,57 [-3,32;-0,08]	0,8	-1,85 [-4,7;-1,4]	0,4

*Примечание: * p<0,05 сравнение с показателями в начале исследования и через 12 месяцев. ** p<0,05 сравнение с показателями в начале исследования и через 12 месяцев.*

3.4.2. Клиническая характеристика группы больных клинико - терапевтического варианта В, не получающей терапию памидроновой кислотой

Данная группа представлена 7 пациентами (5 мальчиков, 2 девочки), в возрасте от 3 до 170 мес. жизни. Распределение больных по типам НО было следующим: 2 - с I типом, 4 - с IV типом, 1 - с III типом.

Данные о количестве переломов костей у каждого ребенка в разные возрастные периоды представлены в таблице 22. У всех пациентов отсутствуют жалобы на боли в костях. Деформации нижних конечностей наблюдалась у 3 (30%). У всех пациентов отмечается самостоятельная ходьба.

Таблица 22.

Клиническая характеристика группы больных клинико - терапевтического варианта В, не получающей терапию памидроновой кислотой

№	Возраст на момент обследования, мес	Переломы при рождении	Переломы костей мес.жизни						Общее количество переломов	BMD L2-L4 g/cm^2	Z score (L2-L4)
			<12	12-24	24-36	36-84	84-144	144<			
1	107	1	-	-	-	3*			4	0,736	1,0
2	54	1	-	1	2	-			4	0,678	-1,8
3	126	0	-	1	2	2			5	0,534	-0,7
4	88	0	2	-	-	1	2		5	0,459	-2,2
5	12	0	1						1	0,278	н/о
6	52	0	-	-	-	-			0	0,412	н/о
7	48	0	-	1	1	-			2	0,473	н/о

*Примечание: м- мальчик; д-девочка; н/о - не определялось; * - переломы костей лучезапястного сустава, наличие 3 переломов костей является критерием начало терапии памидроновой кислотой, однако учитывая переломы наблюдались в мелких костей, терапия не начата.*

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

4.1. Клинические случаи с не подтвержденным диагнозом несовершенный остеогенез.

В ходе проспективного исследования у 3 пациентов с направляющими диагнозами несовершенный остеогенез был исключен диагноз.

1) Мальчик 5 лет. Признаки, схожие с НО: повторные переломы, 3 перелома в течение 1 года. Признак, отличающийся от характерного для НО – все 3 перелома правой плечевой кости, на одном и том же месте, после адекватной травмы. Наследственный анамнез не отягощен. Внешний осмотр не выявил каких-либо изменений. По данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника не обнаружено признаков остеопении или остеопороза. По данным рентгенографии плечевой кости – незначительные признаки локального разрежения костной ткани и поперечной исчерченности. Лабораторные показатели не выявили патологии других органов и систем, которые могли бы свидетельствовать о вторичном системном остеопорозе. Вероятнее всего, повторные переломы связаны с иммобилизационным локальным остеопорозом и отсутствием адекватной реабилитации после первого перелома.

2) Мальчик 12 лет. Признаки, сходные с НО: повторные переломы костей (всего 4) кистей, голеней в течение последних 2-х лет. Семейный анамнез по НО не отягощен. По данным осмотра, ребенок высокого роста (178 см), также как и родители (мать – 176 см, отец – 190 см). По данным остеоденситометрии Z-score -2,5 (BMD – 0,624 g/cm^2) – остеопения. По данным лабораторных анализов и инструментальных видов обследования, а также по результатам консультирования генетиком и эндокринологом какой-либо патологии не выявило. При тщательном сборе анамнеза установлено, что все переломы костей были получены на фоне адекватной травмы. Исключение целого ряда других причин первичного/вторичного снижения минеральной плотности костной ткани позволило констатировать наличие идиопатического ювенильного остеопороза.

Были назначены препараты кальция и витамина D, на фоне которых в течение последних 2 лет повторных переломов костей не наблюдалось, минеральная плотность костной ткани нормализовалась.

3) Девочка, 4 года. Признаки, напоминающие НО: 4 перелома правой бедренной кости в результате незначительной травмы, светло-голубые склеры, воронкообразная деформация грудной клетки и выраженный кифосколиоз. Наследственность не отягощена. В данном случае наиболее важным оказался анамнез – при рождении диагностирована spina bifida со спинномозговой грыжей (оперирована), осложнившейся параплегией нижних конечностей, нарушением функции тазовых органов. По данным рентгенографии длинных трубчатых костей отмечена умеренно выраженная исчерченность и прозрачность костной ткани (денситометрия не выполнена в связи с возрастом). В данном случае, вероятнее всего, переломы костей связаны с потерей костной массы вследствие адинамии нижних конечностей.

4.2. Клинические случаи редко встречающихся форм заболевания.

4.2.1. V тип несовершенного остеогенеза с гиперпластическими костными мозолями.

Мальчик поступил в отделение в возрасте 7 лет 11 мес, с установленным диагнозом V тип несовершенного остеогенеза в возрасте 4-х лет. Из анамнеза: первый перелом был обнаружен в возрасте 10 месяцев жизни, в дальнейшем до настоящего времени отмечалось около 16 переломов, в большинстве случаев длинных трубчатых костей, с неоднократными оперативными вмешательства (металлоостеосинтез со спицами и ТЭНами). В возрасте 4-х лет, учитывая данные анамнеза и характерные рентгенологические изменения: разрастание костной массы в местах бывших надломов («псевдосаркома»), поставлен V тип несовершенного остеогенеза. Начата бисфосфонатная терапия препаратом памидроновой кислоты в дозе 9 мг/кг/год, на фоне чего отмечалось увеличение плотности костной ткани, но переломы костей продолжались (в основном бедренных костей). При осмотре в отделении: положение ребенка вынужденное

за счет деформации левой бедренной кости самостоятельное передвижение затруднено, ось конечности нарушены (рис. 11). Наблюдается ограничение супинации и пронации в области правого предплечья. По данным рентгенографии выявлены гиперпластические мозоли левой бедренной кости, оссификация межкостной мембраны предплечья, метафизарные рентгено-плотные полосы (рис.12). Проведен молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования, в 5'-UTR области была обнаружена мутация c.-14C>T в гетерозиготном состоянии, подтвердившая клинический диагноз. Продолжена инфузионная терапия памидроновой кислотой (1 мг/кг/сут №3). Также ребенок интенсивно занимается плаванием (3-4 раза в неделю), на фоне которого в течение 1 года выросла мобильность, ребенок самостоятельно передвигается.

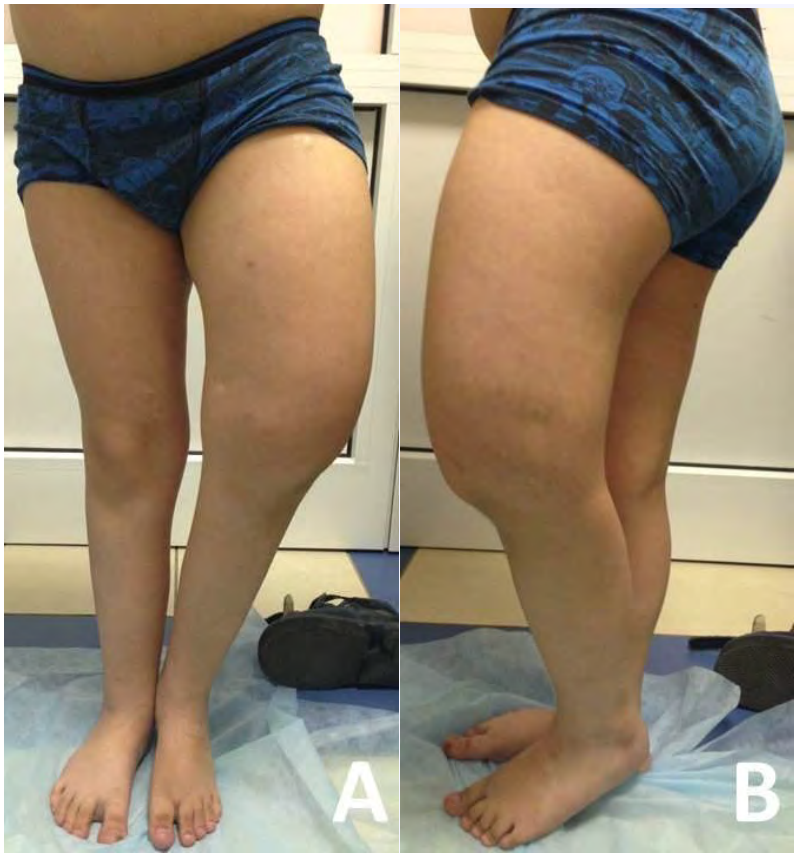


Рисунок 11. Внешний осмотр нижних конечностей, наблюдается увеличение в объеме левого бедра (А – вид спереди; В – вид сбоку)

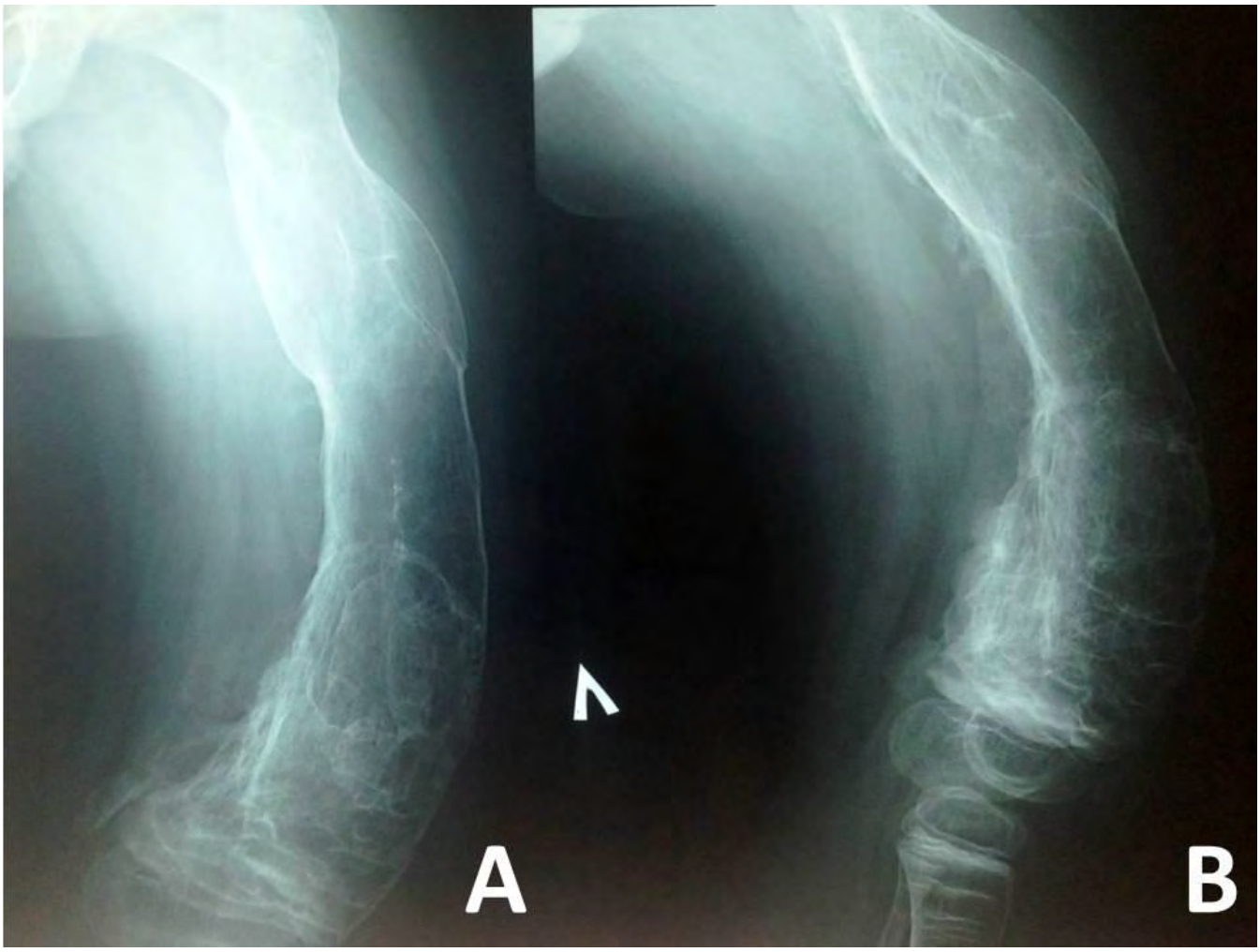


Рисунок 12. Рентгенография левого бедра (сентябрь 2014 года) прямая (А) и боковая (В) проекция. *Отмечается выраженная дугообразная деформация левой бедренной кости, кость неравномерно расширена. Структура кости неоднородная, прозрачность костной ткани повышена, с множественными кистовидными просветлениями. Костная мозоль сформирована, по заднемедиальному контуру определяются множественные костные разрастания. В окружающих мягких тканях определяются очаги гетеротопической оссификации.*

Возникает вопрос, почему образуются гиперпластические костные мозоли (ГКМ)? Механизм образования ГКМ не до конца ясен, однако, по данным гистологических данных, предполагается, что данное образование в мягких тканях берет свое начало из клеток периоста [80]. Гиперпластические костные мозоли обычно развиваются после перелома костей или остеотомии, по данным литературы, среди у 65% пациентов с V типом несовершенного остеогенеза

наблюдалось образование гиперпластических костных мозолей и в половине случаев – в бедренных костях [81].

В случае нашего пациента, развитие массивной гиперпластической костной мозоли привело к нарушению оси и значительной деформации левой бедренной кости, замещению нормальной костной ткани гиперпластической костной мозолью. Данные изменения создают риск возникновения повторных переломов на данном участке, что, в свою очередь, также может привести к дополнительному развитию гиперпластической костной мозоли. В случае проведения оперативного вмешательства с целью коррекции оси левой конечности и ликвидации деформации кости также существует риск развития разрастания костной мозоли.

4.2.2. **Несовершенный остеогенез/синдром Элерса-Данло перекрестный синдром**

Мальчик в возрасте 12 месяцев жизни, впервые поступил в НЦЗД с установленным диагнозом «Несовершенный остеогенез» с рождения.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, от первых родов в срок. Сразу же после рождения выявлены множественные переломы костей: перелом левой теменной кости; закрытый перелом обеих костей правого предплечья в средней трети; перелом обеих ключиц в средней трети; поднадкостничный перелом обеих плечевых костей в средней трети. Обращали внимание также голубые склеры. В возрасте 10 мес. жизни оперирован по поводу паховой грыжи. На первом году жизни прибавлял в весе и в росте соответственно возрасту. В возрасте 12 месяцев отмечался перелом правого бедра (потянулся за игрушкой). Наследственный анамнез не отягощен.

При поступлении в отделение физическое развитие расценено как ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Кожные покровы чистые, бледные, гиперэластичность. Усилен грудной кифоз, сглажен поясничный лордоз, грудная клетка бочкообразная. Движения в верхних конечностях не ограничены, гипермобильность в суставах. При пальпации деформации не определяются. Ось

нижних конечностей неправильная, отмечается деформация бёдер по типу "галифе". Нижние конечности в положении наружной ротации. Гипермобильность в тазобедренных и коленных суставов. Левая стопа в положении эквинуса, в коррекцию выводится. Голубые склеры (рис.13). Зубы белые, 12. По данным рентгенологического исследования длинных трубчатых костей, область исследования рентгенография бедренных костей: отмечается выраженное повышение прозрачности костных структур с истончением и подчеркнутостью кортикального слоя. Оси бедренных костей дугообразно искривлены. Проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования нового поколения (NGS), выявлена мутация в гене COL1A1 - c.617G>A (p.Gly206Asp) в гетерозиготном состоянии.

Проведена инфузионная терапия памидроновой кислотой, в курсовой дозе 4,2 мг (0,5 мг/кг в течение 3-х последовательных дней) в сочетании с препаратами кальция и витамина D в дни парентерального введения памидроновой кислоты. Через 48-72 часа от начало 1-й инфузии наблюдалось двукратное повышение температуры тела до 38,5С, купированы приемом жаропонижающих средств,НПВС).



Рис. 13. Голубы склеры

В дальнейшем проводилась терапия памидроновой кислотой каждые 3 месяца в дозе 0,5 мг/кг на введение в течение трех дней. Самостоятельная ходьба наблюдалась с 1 года 6 месяцев. В возрасте 2 года 6 мес (30 месяцев жизни) наблюдался очередной закрытый перелом диафиза левой бедренной кости в

средней трети со смещением вследствие падения со своего роста. После устранения смещения костных отломков, выполнена открытая репозиция левой бедренной кости, остеосинтез напряженной спицей. Послеоперационный период протекал без осложнений, гипсовая лонгета снята после 6 недель. Проводилась гидротерапия (плавание в бассейне 2-3 раза в неделю). Через 2 месяца после операции наблюдается самостоятельная ходьба.

По данным молекулярно-генетического анализа методом секвенирования нового поколения выявлена миссенс-мутация в гене COL1A1 - c.617G>A (p.Gly206Asp) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация ранее описана у бельгийского пациента, как сочетанный синдром несовершенного остеогенеза/синдром Элерса-Данло [99].

Особый интерес представляет ситуация, когда мутация в гене COL1A1, может приводить к развитию как несовершенного остеогенеза, так и синдрома Элерса-Данло. У пациента, описанного бельгийскими врачами, и у нашего пациента в клинической картине отмечалась симптоматика, характерная для несовершенного остеогенеза, тип 1: переломы костей, остеопения, голубые слеры, но одновременно с этим были выявлены симптомы, характерные для синдрома Элерса-Данло, тип 7: выраженная гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа. В литературе встречается ещё несколько описаний больных с аналогичной клинической симптоматикой, у которых был описан выраженный гипермобильный синдром и раннее появление сколиоза. К данному состоянию приводят мутации в гене COL1A1, локализованные в области N- конца тройной спирали α1(I)- коллагеновой цепи [41].

Распознавание перекрестного синдрома является очень важным для генетического консультирования, определения дальнейшей тактики ведения больных, учитывая что данные типы мутации могут быть перекрестными с различными типами синдрома Элерса-Данло, при некоторых наблюдается потенциальный риск развития осложнений со стороны стенки сосудов, таких как аневризмы сосудов и их разрывы, кровотечения, выраженная гипермобильность суставов с функциональной потерей самообслуживания.

5 ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Аудит пациентов по данным Федерального регистра пациентов с несовершенным остеогенезом

На момент начала аудита (июнь 2015 г.) в Федеральном регистре был зарегистрирован 421 случай несовершенного остеогенеза у детей. Для рецензирования не была представлена информация по 86 больным. Дальнейший анализ проводился по данным 335 детей (приложение 1).

Диагноз несовершенного остеогенеза был признан правомочным у 323 детей (из 335), из них у 131 (40,6%) девочки и у 192 (59,4%) мальчиков. Их распределение по Федеральным округам представлено на рис.14 и табл. 23.

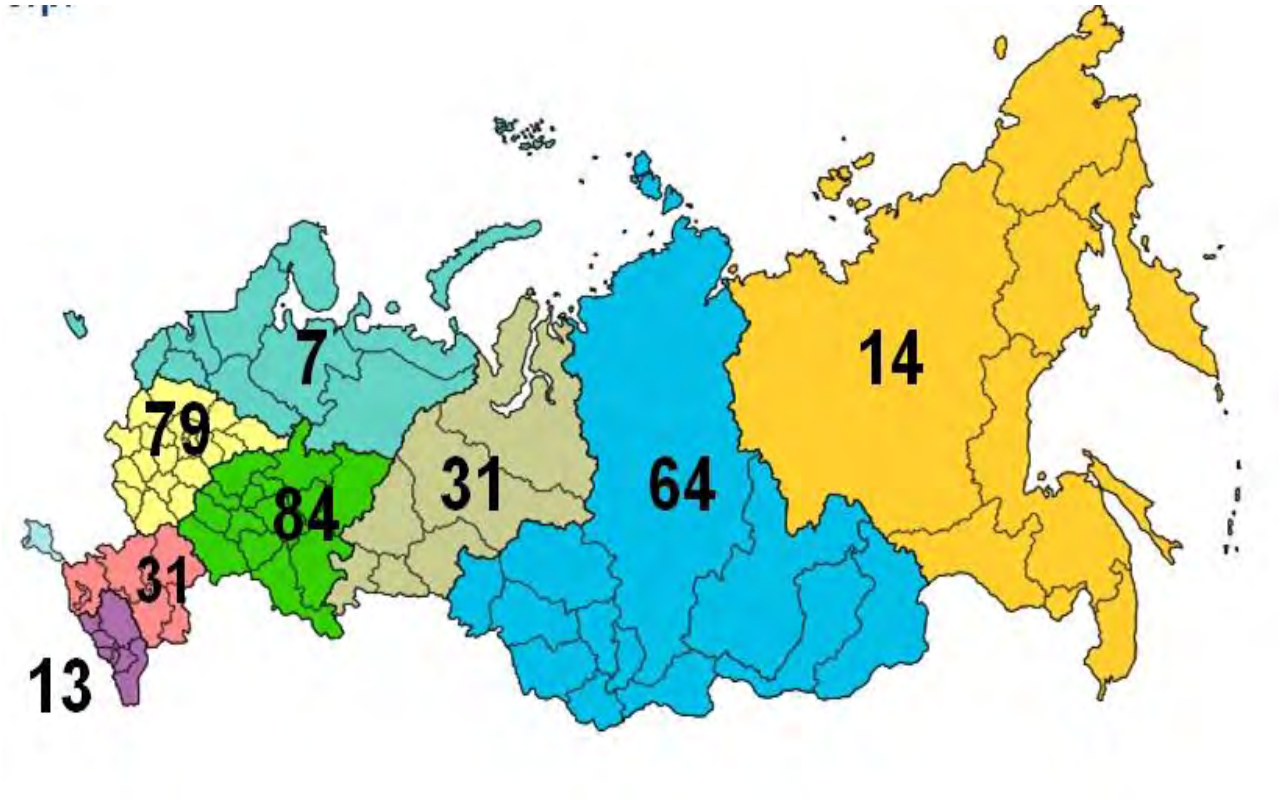


Рис 14

Распределение детей (n=323) по Федеральным округам Российской Федерации

Таблица 23.

Распределение детей (n=323) по Федеральным округам Российской Федерации

Федеральный округи РФ	Количество детей (общее 323)
Центральный федеральный округ	79 (24 %)
Дальневосточный федеральный округ	14 (4,0 %)
Сибирский федеральный округ	64 (20 %)
Южный федеральный округ	31 (9,5 %)
Уральский федеральный округ	31 (9,5 %)
Северо-Западный федеральный округ	7 (2,0 %)
Приволжский федеральный округ	84 (26 %)
Северо-Кавказский федеральный округ	13 (4,0 %)

С учетом численности детского населения (до 17 лет 11 мес 29 дней) в каждом федеральном округе на 1 января 2015 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ была определена распространенность несовершенного остеогенеза как в целом в РФ, так и раздельно по ФО. Как видно из табл. 24, данный показатель наиболее высок в Сибирском федеральном округе – 1,5 : 100 000 детского населения и в Приволжском ФО - 1,35 : 100 000, а наименьшие значения получены в Северо-Западном ФО – 0,28 : 100 000. Распространенность НО у детей на территории Российской Федерации составила 1,08 : 100 000 детей или 1 : 92 592.

Таблица 24.

Численность детей с НО на территории Российской Федерации на январь 2015 г.

Федеральный округ	Численность детского населения	Число детей	%	Показатель численности на 100 000
Приволжский	6 213 396	84	26,0	1,35
Центральный	6 841 417	79	24,0	1,15
Сибирский	4 312 994	64	20,0	1,5
Уральский	2 701 259	31	9,5	1,1
Южный	2 797 972	31	9,5	1,1
Северо-Кавказский	2 736 354	13	4,0	0,47
Дальневосточный	1 347 722	14	4,0	1,03
Северо-Западный	2 513 393	7	2,0	0,28
Всего	29 904 364	323	100	1,08

В числе сопутствующих заболеваний зарегистрированы (по одному случаю, их соответствие диагнозу не оценивалось): другие генетически обусловленные болезни (фенилкетонурия, буллезный эпидермолиз, несахарный диабет), аутоиммунные и иные болезни, обусловленные нарушением иммунного ответа (инсулинозависимый сахарный диабет, острый лимфобластный лейкоз, витилиго), врожденные аномалии развития (гемангиома печени, гипоплазия левой почки, поясничная дистопия правой почки).

Семейный анамнез отягощен по несовершенному остеогенезу в 128 (39,6%) случаях. Пренатальное УЗИ позволило выявить признаки болезни всего лишь в 27 (8,4%) случаях. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 24 [0,1;48] мес. жизни, начиная с рождения до 84 мес.жизни.

Типы несовершенного остеогенеза клинически установлены только у 117 (36,2%) пациентов, из них I тип – у 69 (59,0%) пациентов, III тип – у 32 (27,4%), IV тип – у 16 (13,7%) детей.

Молекулярно-генетический анализ не представлен ни у одного из пациентов.

Манифестация случаев переломов распределилась следующим образом: у 38 (12%) пациентов переломы выявлены сразу после рождения, у 90 (28%) пациентов – в первые 6 мес жизни, у 194 (60%) – после 6 мес жизни. Деформации верхних конечностей наблюдали у 51 (15,7%), нижних – у 174 (53,8%) пациентов. Терапию бисфосфонатами получают 123 (38%) пациента, возраст начала лечения – 48 (30;90) мес.жизни.

Также в терапии используются другие лекарственные средства, такие как препараты кальция – 226 (70,0%), витамин D – 167 (51,7%), гормон роста – 21 (6,5%), кальцитонин – 31 (9,6%) больной. Оценить длительность, а также эффективность проводимой терапии не удается из-за недостаточности информации в анкетах. Оперативные вмешательства на костях проводилось у 116 (36%) пациентов.

Двигательная активность пациентов было следующим: самостоятельно ходят 216 (65,2%) детей, передвигаются при помощи коляски – 87 (26,9%), 28 (8,6%) пациентов самостоятельно не ходят и обслуживать себя не могут. У 13 (4,0%) детей зарегистрировано нарушение слуха (кондуктивная и нейросенсорная тугоухость); нарушение формирование зубов наблюдается у 77 (23,8%), голубые склеры – у 243 (75,2%) пациентов.

Антропометрические данные (масса тела и рост) были представлены у 113 пациентов, данные представлены в таблице 25.

Таблица 25.

Антропометрические данные пациентов с сравнением I и IV типов как легкой и средне тяжелой степени тяжести с III типом с тяжелым течением заболевания.

Антропометрические данные	**I и IV тип**	**III тип**
рост (Z – score)		
Медиана	-1,2	-3,25*
минимум и максимум	-2,3;1,5	-6,3;-0,2
25% и 75%	-1,6;-0,5	-4,9;-1,5
масса тела (Z – score)		
Медиана	-1,04	-2,87*
минимум и максимум	-2,6;0,94	-7,4;0,75
25% и 75%	-1,6;-0,36	-4;-2,09

**p<0,05 в сравнение с показателями III типа и I, IV типами заболевания*

При анализе показателей массы тела и роста в зависимости от типа НО, отмечается статистически значимые различия между легкой/среднетяжелой вариантами течения болезни (I и IV типы) и тяжелой степенью течения (III тип) (Рис. 14 и 15).

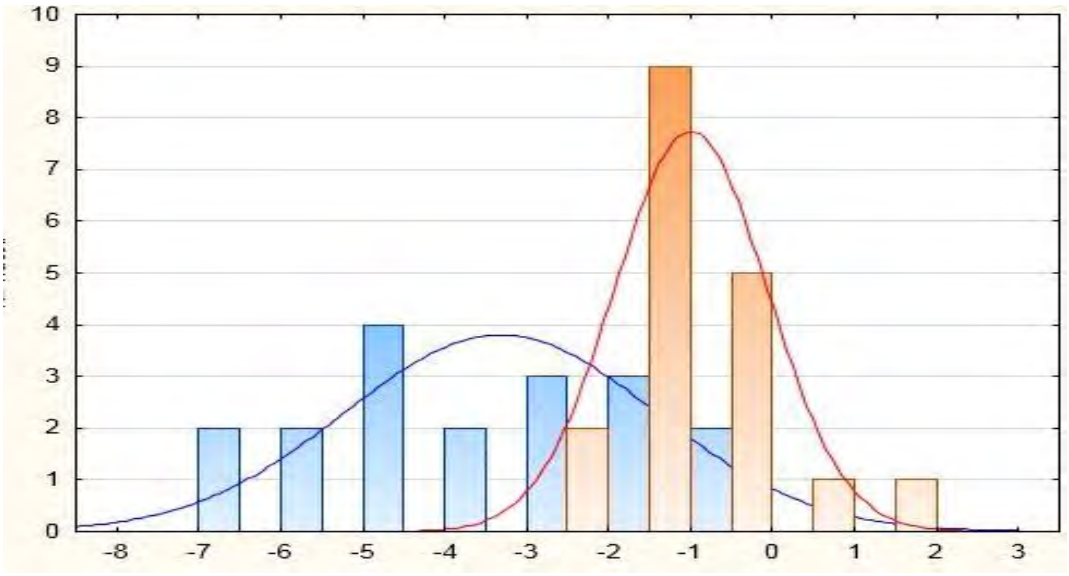


Рис. 14. Показатели роста (SDS Z- score) детей с III типом и I и IV типами несовершенного остеогенеза

Примечание:

Рост (SDS Z- score) III тип

Рост (SDS Z- score) I и IV тип

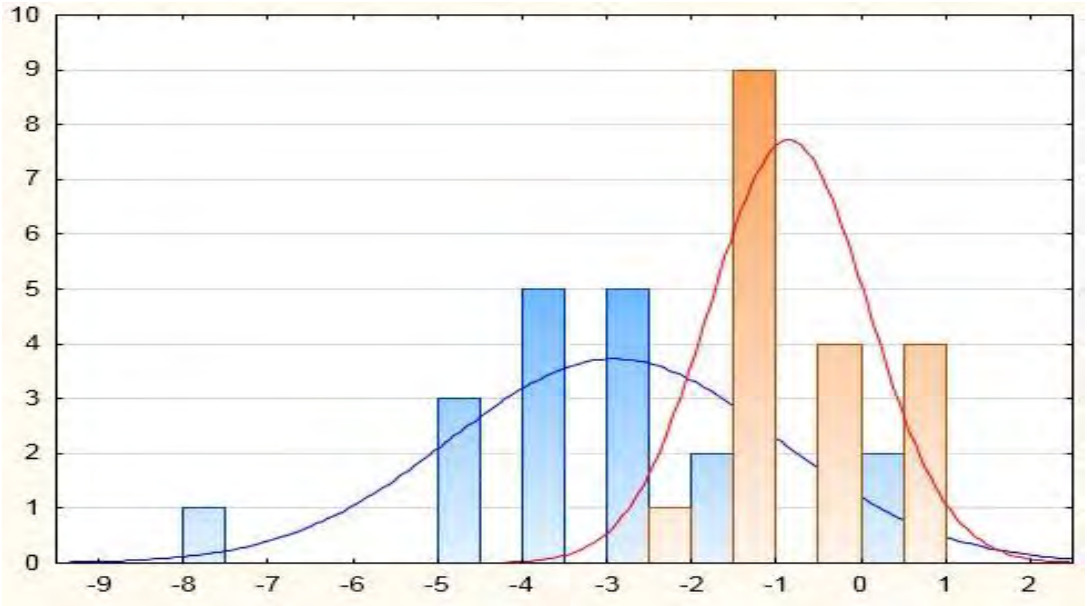


Рис. 15. Показатели массы тела (SDS Z- score) детей с III типом и I и IV типами несовершенного остеогенеза

Примечание:

Масса тела (SDS Z- score) III тип

Масса тела (SDS Z- score) I и IV тип

При анализе активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови в ряде случаев представленная информация оказалась недостаточной для уточнения диагноза, т.к. отмечена:

- высокая вероятность гипофосфатазии (генетической болезни, возникающей вследствие отсутствия или дефицита щелочной фосфатазы, приводящей к нарушению минерализации костной ткани и сходной с несовершенным остеогенезом симптоматике) – у 7 (2,2%) пациентов;
- высокая вероятность несовершенного остеогенеза, но малая вероятность гипофосфатазии, однако, нуждающиеся в уточнении уровня щелочной фосфатазы – 45 (13,9%) пациентов.

В финале мы проанализировали наличие у детей критериев принадлежности предложенным нами клинико-терапевтическим вариантам. Данные о количестве переломов в год, минеральной плотности костной ткани, а также о деформации костей и физическом/моторном развитии были указаны только у 274 детей из 323 (табл. 26). По них и проведен анализ.

Таблица 26.

Наличие критериев тяжести течения болезни у детей, включенных в Федеральный регистр по несовершенному остеогенезу

	Переломы костей	Остеопороз/ остеопения	Деформации костей		Отставание в физическом/ моторном развитии
			Верхних конечностей	Нижних конечностей	
n (%)	154 (56%)	98 (35%)*	51 (18%)	174 (63%)	206 (75%)

** - у большинства пациентов (за исключением 11, которым была выполнена денситометрия) наличие снижения минеральной плотности костной ткани и его степень (остеопороз/остеопения) было установлено по данным обзорной рентгенографии трубчатых костей. В связи с субъективностью исследования указанные результаты не являются истинными.*

Как видно из таблицы 26, одновременно 2 критерия из 3-х имеются у 154 пациентов (56%), а 3 – у 98 (35%). Следовательно, в терапии бисфосфонатами нуждается большинство пациентов, в то время как лечение по факту проводилось только у 38%.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы было изучить течение несовершенного остеогенеза у детей на современном этапе для разработки клинико-генетических критериев диагностики болезни и оптимизации лечения.

Для решения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клиническую характеристику естественного течения несовершенного остеогенеза у детей с выявлением наиболее частых сочетаний клинических и лабораторно-инструментальных проявлений болезни (фенотипов болезни).
2. Установить характер генетических мутаций у детей с несовершенным остеогенезом.
3. Оценить эффективность терапии бисфосфонатами (памидроновой кислотой), разработать критерии назначения, тактику ведения детей при терапии этими препаратами (описать клинико-терапевтические варианты).
4. Провести экспертную оценку Федерального регистра детей с несовершенным остеогенезом (проанализировать частоту встречаемости болезни в различных регионах и клинико-лабораторные характеристики включенных пациентов на соответствие критериям постановки диагноза и лечения).
5. Создать на основании полученных результатов клинические рекомендации по ведению пациентов с несовершенным остеогенезом в РФ.

Исследование проведено в 2 этапа, I этап заключался в проспективном обследовании 30 пациентов, с диагнозом несовершенный остеогенез (НО): 19 (63,3%) мальчиков, 11 (36,7%) девочек. Анализ показал, что частые переломы костей в сочетании с другими клиническими признаками болезни, такими как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез, имелись у родственников 8 (26 %) детей.

Далее проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов, в зависимости от типа болезни, который позволил определить следующие закономерности. Наличие у ребенка множественных переломов в сочетании с деформацией костей трубчатых костей (как верхних, так и нижних конечностей) и позвоночника, остеопорозом с повышением активности

щелочной фосфатазы и отставанием физического развития и характерно для самого тяжелого III типа болезни. В то же время при IV типе болезни практически отсутствуют деформации конечностей, менее выражена задержка физического развития, значительно реже встречается остеопороз. Наибольшая задержка физического развития ожидаемо отмечена у детей с тяжелым течением болезни, отмечаются статистически значимая разница массы тела и роста между: I - IV типом и III типом заболевания (*p<0,05 (U критерий Манна Уитни))*.

Также как и в работах Glorieux F. H., мы не получили результатов, подтверждающих значимость показателей обмена кальция и фосфора для постановки диагноза «Несовершенный остеогенез». Сывороточные уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и витамина D не отличались от референсных значений. По мнению Glorieux F. H [58], Bishop N. [37] и др. [7,91,111], отсутствуют специфические лабораторные маркеры, которые могли бы помочь в диагностике несовершенного остеогенеза. Рентгенологические методы исследования костей позволяют визуализировать структуру костной ткани, обнаружить переломы костей, их деформацию, а также – снижение МПК.

Практически у всех детей наблюдаются признаки остеопении и/или остеопороз (93,3%), в виде повышенной прозрачности костной ткани, истончения кортикального слоя костей. Наши данные согласуются с данными литературы [91, 105, 110].

Таким образом, на основании всех полученных данных анамнеза жизни, жалоб, данных осмотра и лабораторно-инструментальных обследований, был сформирован алгоритм диагностики.

Всем 30 пациентам, включенным в исследование, был проведен молекулярно-генетический анализ. У 16 пациентов выявлены мутации в генах, кодирующих цепи коллагена: COL1A1 - 9, COL1A2 - 4, COL3A1 – 1, COL5A1- 1, COL5A2- 1. Частота выявления мутаций в нашем исследовании составила 53%, что соответствует данным литературы [75, 86, 104, 118]. Мутации в генах I типа коллагена COL1A1 и COL1A2 в большинстве случаев приводят к

несовершенному остеогенезу [61]. Мутации в генах COL3A1, COL5A1, COL5A2 приводят к развитию различных типов синдрома Элерса-Данло [70].

Более 80% мутаций, выявленных в результате проведённого исследования, являются миссенс-мутациями, расположенными в кодирующих областях исследованных генов. Мутаций в прилегающих интронных областях генов, 3'-UTR, а также в промоторных областях не выявлено. Тип мутации и положение аминокислот может определять фенотип, однако не всегда можно проследить генетико-фенотипические корреляции.

Мутации в гене COL1A1 обнаружены в 53% случаев (у 9 из 16), у пациентов с клиническим проявлениями, характерными для различных форм несовершенного остеогенеза, как с лёгким, так и с тяжёлым течением, которые были описаны неоднократно [65, 75, 95,].

Особый интерес представляет ситуация, когда мутация в гене COL1A1, может приводить к развитию как несовершенного остеогенеза, так и синдрома Элерса-Данло. В клинической картине одного из пациентов отмечалась симптоматика, характерная для несовершенного остеогенеза, тип I: переломы костей, остеопения, голубые склеры, но одновременно с этим были выявлены симптомы, характерные для синдрома Элерса-Данло, тип 7: выраженная гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа. Существует ограниченное количество случаев описания подобного сочетания [41, 89]. В 2005 г. было описано 7 пациентов с III и IV типами несовершенного остеогенеза, у всех наблюдалась также выраженная гипермобильность больших и малых суставов, раннее развитие сколиоза. У каждого ребенка были выявлены мутации в первых 90 остатков аминокислот, т.е. вблизи N- конца тройной спирали α1(I)- коллагеновой цепи. В клинической картине преобладали симптомы несовершенного остеогенеза [41].

Мутации в гене COL1A2 выявлены у 4 пациентов с несовершенным остеогенезом (III тип - 2; IV тип -1; I тип – 1), все миссенс-мутации, в результате которых наблюдается замещение глицина в Gly-X-Y триплете тройной спирали цепи коллагена. У 2 пациентов выявлены мутации ранее не описанные в

доступной нам литературе: c.596G>A (p.Gly199Asp) и c.493delinsTA (p.Tyr165*), у остальных пациентов выявленные мутации неоднократно описаны ранее [71, 119, 69, 109, 84, 73, 104, 115]. Во всех описанных случаях не выявлено корреляции между фенотипом больного и найденными нами мутациями в исследованном гене, что согласуется с литературными данными.

У 1 пациента наблюдались классические признаки V типа НО, методом прямого секвенирования в 5'-UTR области была обнаружена мутация c.-14C>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к образованию нового старт-кодона и изменению аминокислотной последовательности кодируемого белка. Таким образом мы подтвердили клинический диагноз молекулярно-генетическим методом. Генетическая природа данного типа НО оставалось неясной до 2012 года, когда в двух независимых публикациях, у 19 корейских пациентов[45], а также у двух немецких пациентов [99] и была описана одна и та же мутация c.-14C>T в области 5'-нетранслируемого региона гена кодирующий интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5 (IFITM5), также называемый как BRIL (bonerestricted IFITM-like protein). IFITM5/BRIL – мембранный белок, который продуцируется исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия наблюдается на ранних стадиях процесса созревания остеобластов [40]. Вероятнее всего, данный белок участвует в формирование костной ткани в эмбриональном периоде. Также в исследованиях было описано, что IFITM5 белок участвует не только в формировании костной ткани, но и функционировании иммунной системы [58].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при наличии клинических проявлений несовершенного остеогенеза, генетическое подтверждение диагноза возможно не всегда, что не исключает наличие данного диагноза у ребенка.

«Золотым стандартом» при лечении несовершенного остеогенеза в настоящее время считается применение бисфосфонатов [32, 37, 53, 54, 58, 70, 88, 98, 118]. Памидроновая кислота (памидронат) является наиболее широко

применяемым и изученным препаратом, который эффективен при лечении детей с несовершенным остеогенезом, как при легком, так и тяжелом течении болезни.

Самым часто используемым протоколом лечения памидронатом является циклические внутривенное введение препарата в дозе от 6 до 9 мг/кг/год.

Нами предложен инструмент для определения показаний к началу терапии бисфосфонатами – два клинико-терапевтических варианта болезни – требующий лечения (А) и не нуждающийся в терапии (В), согласно распределению по клинико-терапевтическим вариантам, все пациенты были разделены в две группы, определяемые следующими критериями:

- частота переломов более 3 раз в течение 1 года;
- признак снижения минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз);
- деформации костей и задержка физического развития.

Обнаружение 2-х и более критериев причисляет пациента к клинико-терапевтическому варианту А и определяет необходимость начала терапии бисфосфонатами с целью предотвращения дальнейшей потери костной массы (табл. 16). Схема терапии представлена на рис 11. Наличие у пациента менее 2-х из перечисленных критериев относит его к клинико-терапевтическому варианту В, который не требует лечения бисфосфонатами.

В I группе (n=23; 76,6%), которые получают терапию памидроновой кислотой (представители клинико-терапевтического варианта А), в среднем наблюдалось 4,0 [3,0;6,0] перелома костей в год, в течение 12 месяцев циклических введений памидроновой кислоты сократилось до 0 [0; 1,0] ($p < 0,001$) в год, эффективность терапии также наблюдалось и последующие 24 месяцев терапии ($p < 0,05$). Минеральная плотность костной ткани в поясничной области на момент начала исследования была снижена до степени остеопороза: SDS Z-score (L2-L4) -3,45 [-3,8;-3,0] (aBMD 0,404 [0,278;0,612]g/cm^2), на 1-м году терапии улучшились показатели МПК SDS Z-score (L2-L4) -1,9 [-2,75;-0,75] (aBMD 0,478 [0,356;0,69] g/cm^2). На 2-м году

наблюдения отмечено повышение показателя МПК SDS Z-score (L2-L4) до -0,95 [-1,4;-0,6] (aBMD 0,529 [0,414;0,662] g/cm^2).

У растущих пациентов отмена терапии бисфосфонатами приводит к снижению плотности костной ткани в области метафизов (за счет роста в длину костей), на границах между участками костной ткани, подвергшимися лечению бисфосфонатами и участками новой костной ткани, образовавшейся после окончания лечения, данные участки могут стать зонами риска переломов костей.

С наступлением пубертатного периода, наблюдается снижение темпов роста, снижение костного ремоделирования. У многих пациентов к пубертатному периоду число переломов костей снижается, а у некоторых развитие переломов и вовсе прекращается, в связи с чем многие врачи рекомендуют проводить терапию бисфосфонатами до момента закрытия зон роста [95]. В настоящее время во всем мире нет единых мнений о сроках прекращения терапии бисфосфонатами. В нашей работе у 4-х детей провели отмену терапии в пубертатном периоде, на основании созданных нами критериев отмены терапии, учитывая данные различных публикаций [22, 95, 110].

У 5 пациентов, получающих памидронат, период наблюдения составил 36 месяцев. В связи с отсутствием новых переломов костей в течение 24 месяцев, а также учитывая нормальные показатели МПК, была снижена доза препарата до профилактической (1/3 терапевтической) – 3мг/кг/год (табл. 10). Лечение не прекращено, так как дети находятся пребуртатном периоде, продолжают расти. Осуществлен переход от активной терапевтической дозы препарата на профилактическую низко-дозовую схему введения. Biggin A. и его коллеги представил динамику количества переломов костей у 17 пациентов во время активного лечения (золедронат 0,05 мг / кг каждые 6 месяцев или памидронат 6-9 мг / кг / год) и после перехода на поддерживающую терапию в течение 2 лет (золедронат 0,025 мг / кг 6-месячная или памидронат <4 мг / кг / год). В начале исследования было получено значительное сокращение числа переломов от 1,5 ± 1,1 в год до 0,7 ± 0,7 переломов / год активного лечения, с сохранением достигнутого и в период поддерживающей терапии [36].

II группу (n=7) составили пациенты (23%), которые не получают терапию памидроновой кислотой, т.к. составили клинико-терапевтический вариант В, не нуждающийся в таковой.

Полученные результаты позволяют утверждать, что циклическое введение памидроновой кислоты значительно сокращает количество переломов костей, а также улучшает минеральную плотность костной ткани. Отмена препарата до наступления пубертатного периода, чревато возобновлением переломов костей. Сохранение профилактической (1/2-1/3 от терапевтической) дозы на фоне нормальных показателей минеральной плотности костной ткани и отсутствия новых переломов костей, до наступления подросткового периода, а именно до закрытия зон роста, помогают сохранить достигнутые результаты терапии.

II этап нашего исследования заключался в ретроспективном анализе данных о 323 пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в Федеральный регистр Минздрава России (см. приложение 1).

Существуют единичные регистры по НО во всем мире, один из них – международный регистр по НО. Данный регистр является совместной работой фонда пациентов НО (США) и института Кеннеди Кригера в городе Балтимор, США. В октября 2014 г. в регистре была информация о 2060 пациентах с НО [23] из 48 стран, включая Афганистан (2), Австралию (12), Канаду (70), Ирландию (6), Индию (8), Киргизстан (1), Филиппины (5), Тайвань (35). Однако, в июле 2015 г. работа данного регистра была прекращена, в связи с тем, что сеть клинического исследования по Редким заболеваниям (RDCRN) совместно с консорциумом по заболеваниям хрупких костей (BBD) создали контактный реестр для людей с НО [43]. В настоящее время результаты работы данного регистра не опубликованы.

Несовершенный остеогенез встречается в разных расовых и этнических группах, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин, как и в представленной информации по нашим данным, гендерное распределение составляет 40% женского пола и 60% мужского пола. По оценке специалистов, в США распространенность несовершенного остеогенеза достигает 25 000–50 000 случаев в год [57]. Если учитывать данную оценку в США на 2007 год, когда численность

населения составляла 302.2 млн человек, то исходя из того, что население России по оценке Росстата на 1 августа 2015 года составляет 146.4 млн человек, в России распространенность несовершенного остеогенеза должна достигать около 12 500-25 000 случаев в год. Полученный нами результат распространенности НО среди детской популяции отличается от международных данных, общая частота встречаемости НО у детей на территории Российской Федерации составила 1,08 : 100 000 или 1 : 92 592. С нашей точки зрения, это обусловлено рядом факторов: 1) в регистре присутствуют не все дети с НО, 2) недостаточная осведомленность врачей в области редких наследственных болезней обмена веществ приводит к гиподиагностике, а, соответственно, и низкой выявляемости данной патологии в Российской Федерации.

В Дании проведена оценка частоты рождаемости лиц с несовершенным остеогенезом путем систематического перебора всех детей, рожденных с 1978 по 1983 год; частота рождаемости составила 21,8 случаев на 100 тыс, распространенность – 10.6 на 100 тыс. жителей, I и IV тип несовершенного остеогенеза составлял почти половину всех случаев болезни [4]. По данным нашего регистра, также половину случаев составляет I тип заболевания, однако 2/3 пациентам не установлены типы заболевания. С учетом численности детского населения (до 17 лет 11 мес 29 дней) в каждом федеральном округе на 1 января 2015 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, была определена распространенность несовершенного остеогенеза как в целом в РФ, так и раздельно по ФО. Как видно из табл. 11, данный показатель наиболее высок в Сибирском федеральном округе – 1,5 : 100 000 детского населения и в Приволжском федеральном округе - 1,35 : 100 000, а наименьшие значения получены в Северо-Западном ФО – 0,28 : 100 000. Средняя распространенность НО у детей на территории Российской Федерации составила 1,08 : 100 000.

Мы проанализировали наличие у детей, включенных в Федеральный регистр, критериев принадлежности предложенным нами клинико-терапевтическим вариантам. Данные о количестве переломов в год, минеральной плотности костной ткани, а также о деформации костей и физическом/моторном развитии

были указаны только у 274 детей из 323. Одновременно 2 критерия из 3-х имеются у 154 пациентов (56%), а 3 – у 98 (35%). Следовательно, в терапии бисфосфонатами нуждается большинство пациентов, в то время как лечение по факту проводилось только у 38%. В то же время до 70% детей получали необоснованную медикаментозную терапию, не способствующую уменьшению риска развития переломов и улучшению минерализации костной ткани, что является примером нарушения использования средств здравоохранения.

Таким образом, на основании полученных нами результатов можно сформулировать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми клиническими и лабораторно-инструментальными проявлениями несовершенного остеогенеза на современном этапе, являются переломы костей, в том числе при рождении (96,7 и 46,6% соответственно), голубые склеры (80%), деформации трубчатых костей верхних/нижних конечностей (27%/63%), признаки остеопении/остеопороза (13%/73%). При отсутствии других причин вторичного остеопороза, сочетание указанных симптомов не ставит под сомнение наличие диагноза несовершенного остеогенеза.

2. Установлено, что каждый из типов болезни имеет характерный фенотип (сочетание клинических и лабораторно-инструментальных проявлений). Так, для наиболее благоприятного фенотипа I (тип I) характерно легкое течение болезни и всего 3 симптома: голубые склеры, гипермобильность суставов, деформации нижних конечностей вследствие многочисленных переломов. Дети с умеренным фенотипом II (тип IV) имеют среднюю степень тяжести течения и 4 симптома болезни: переломы костей, гипермобильность суставов, нарушение изгиба позвоночника и остеопению. Наиболее тяжелый фенотип III (тип III) характеризуется тяжелым течением и многочисленными клиническими проявлениями: отставанием в физическом развитии, множественными переломами и деформациями конечностей, гипермобильностью суставов, отставанием линейного роста, деформациями верхних и нижних конечностей, нарушением изгиба позвоночника и остеопорозом.

3. Частота выявления мутаций в генах, кодирующих цепи коллагена, составила 53%. У большинства пациентов с несовершенным остеогенезом выявлены частые мутации, у которых имеет место тесная параллель между генотипами и фенотипами болезни. Новые, не описанные ранее, мутации обнаружены в 12,5% случаев с типом I: в генах COL1A2 мутация c.596G>A (p.Gly199Asp) и COL1A1 мутация c.493delinsTA (p.Tyr165*). В то же время отсутствие известных для несовершенного остеогенеза мутаций при наличии

соответствующих клинических проявлений не исключает диагноз данной болезни.

4. Терапия памидроновой кислотой значительно сокращает количество переломов костей (в целом по группе до 0 [0; 1] ($p < 0,001$) в год, у 75% пациентов достигнуто полное отсутствие переломов) и улучшает минеральную плотность костной ткани (за 1 год в 1,8 раза).

5. Критерием необходимости начала терапии препаратами из группы бисфосфонатов служит принадлежность пациента к клинико-терапевтическому варианту А (частота переломов более 3-х раз в год, снижение минеральной плотности костной ткани, деформации костей и отставание физического развития). У детей с клинико-терапевтическим вариантом В (не нуждающимся в терапии бисфосфонатами) каждые 6 мес необходима повторная оценка указанных критериев, поскольку возможна смена фенотипа болезни.

6. Обоснованность включения пациентов в Федеральный регистр по несовершенному остеогенезу составила 96,4 %. Учитывая представленные в регистре данные по количеству пациентов в РФ и ФО, распространенность болезни в целом в РФ составила 1,08/100 000 детей с преобладанием в Сибирском и Приволжском ФО.

7. Только 1/3 пациентов из Федерального регистра получает терапию бисфосфонатами, признанными «золотым стандартом» лечения детей с несовершенным остеогенезом, в то же время большинство детей лечится другими группами препаратов, неэффективность которых в клинических исследованиях была многократно доказана. Учитывая отсутствие единых протоколов терапии бисфосфонатами при несовершенном остеогенезе, большая когорта (20%), нуждающаяся в терапии, не получает должного лечения, а большинство детей (70%) получает лечение с недоказанной эффективностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование предложенных клинико-терапевтических вариантов болезни является простым, не требующим высокозатратных технологий инструментом, для своевременного решения вопроса о начале терапии бисфосфонатами детей с несовершенным остеогенезом. Целесообразно начинать терапию бисфосфонатами при наличии клинических проявлений, характерных для несовершенного остеогенеза и наличии показаний к началу терапии (клинико-терапевтический вариант А), не дожидаясь результатов молекулярно-генетического исследования.
2. Лечение бисфосфонатами следует продолжать как минимум 2 года, далее необходимо провести оценку эффективности терапии с решением вопроса о переходе на профилактическую дозу препарата. Продолжение терапии в профилактической (1/2-1/3 терапевтической) дозе вплоть до закрытия зон роста позволяет улучшить показатели минеральной плотности костной ткани или предотвратить усиление остеопороза. Отмена препарата до наступления пубертатного периода чревата возобновлением переломов костей.
3. Своевременная диагностика и, при наличии показаний, раннее начало терапии бисфосфонатами позволят предотвратить инвалидизацию пациентов.
4. На основании результатов исследования созданы Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с несовершенным остеогенезом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.А., Балахонов А.В., Беляева И.В, Виссарионов С.В., Даниленко О.В., Зиятдинова Г.М., Костик М.М., Курапеев Д.И., Ларионова В.И., Михайлов В.И., Ниаури Д.А., Плоткин В.Я, Рудник А.Ю, Строев Ю.И., Утехин В.И., Философов Н.Г., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург. 2014.
2. Балычевцева И.В., Гадецкая С.Г. Случай несовершенного остегенеза (клиническое наблюдение). Здоровье ребенка. 2008. №4. С. 126-128.
3. Буклаев Д.С., Костик М.М., Агранович О.Е, Трофимова С.И. Синдром Брука. Описание случая. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015. Т.3. №3. С. 44-47.
4. Войтович Т.Н., Баранаева Е.А., Безлер Ж. А., Чанчикова М.В. Несовершенный остеогенез. Медицинский журнал. 2009. №2 (28). С. 138-140.
5. Дыдикина И.С., Веткова Е.С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. Научно-практическая ревматология. 2013. №3 (51).
6. Кадашева А.Б., Черекаев В.А., Арутюнов Н.В., Галкин М.В. Редкое наблюдение гиперостического поражения черепа при несоершенном остеогенезе. Вопросы современной нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010. №2. С. 24-29.
7. Костик М.М., Калашникова О.В., Галустян А.Н., Щеплягина Л.А, Ларионова В.И. Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза. Лечение и профилактика. 2011. №1. С. 65-69.
8. Костик М.М. Чикова И.А., Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Марычева Н.М., Асанов А.Ю., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И. Опыт терапии бисфосфонатми детей с несовершенным остеогенезом. Лечение и профилактика. 2014. №3 (11). С. 13-20.

9. Лимаренко М.П., Смирнова Т.В., Дуюовая А.В., Неборак Е.Н. Несовершенный остеогенез в практике педиатра. Современная педиатрия. 2008. №2. С.92.
10. Марычева Н.М, Жученко Н.А, Костик М.М., Беме А.А., Коталевская Ю.Ю., Журкова Н.В., Асанов А.Ю. Сравнительный анализ клинический проявлений семейный и спорадических случаев несовершенного остеогенеза I типа. Практическая медицина. 2015. №1 (86). С. 81-84.
11. Марычева Н.М., Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Жученко Н.А., Асанов А.Ю. Несовершенный остеогенез: внутрисемейный клинический полиморфизм этиологически единой формы заболевания. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. №16. С. 198-199.
12. Мингазов Э.Р., Чибиров Г.М., Попков Д.А. Хирургические методы лечения деформаций конечностей у детей с несовершенным остеогенезом (обзор литеруты). Гений ортопедии. 2016. №2. С. 97-103.
13. Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы несовершенного остеогенеза. Медицинская генетика. 2013. Т. 12. №6 (132). С. 15-23.
14. Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Современное состояние клинико-генетических аспектов несовершенного остеогенеза. Медицинская генетика. 2010. Т.9. №3. С. 3-11.
15. Назарян Р.С., Микулинская – Рудич Ю.Н., Серегина И.С., Мысь В.А., Искоростенская О.В. Несовершенный дентиногенез, как разновидность несовершенного остеогенеза: обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2014. №6. С. 16-19.
16. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Современное состояние проблемы костной патологии у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. №2. С. 64-76.
17. Умарова З.К., Мамаджанова Г.С., Мукарамова Д.А. Клиника, диагностика и лечение детей с несовершенным остеогенезом. Вестник Авиценны. №3 (52). С. 150-153.

18. Хлусов И.А., Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Дворниченко М.В, Саприна Т.В. Применение бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе у детей. Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т.22. №2. С. 78-82.
19. Шелковсий В.И., Студеникин В.М., Мазурина Е.М., Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Сочетание несовершенного остеогенеза и фенилкетонурии у трехлетнего ребенка. Вопросы практической педиатрии. 2006. Т.1. №4. С. 135-138.
20. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Гипермобильный синдром – клинические особенности, подходы к диагностике и лечению. Consilium Medicum. 2010. Т. 12. №2. С. 128-131.
21. Alanay Y., Avaygan H., Camacho N., Utine G.E., Boduroglu K., et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2010; 86:551–559.
22. Andiran N., Alikasifoglu A., Gonc N., Ozon A., Kandemir N.,Yordam N. J. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta^ results of treatment and follow up after discontinuation. Pediatr Endocrinol Metab. 2008 Jan; 21 (1): 63–72.
23. Andersen P.E. Jr., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin Genet. 1989; 36(4):250-5
24. 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.
25. Antoniazzi F., Bertoldo F., Mottes M., Valli M., Sirpresi S., Zamboni G., Valentini R., Tató L. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. J Pediatr. 1996 Sep; 129(3):432-9.
26. Antoniazzi F., Zamboni G., Lauriola S., Donadi L., Adami S.,Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr. 2006 Aug; 149 (2): 174–179.

27. Asharani PV, Keupp K, Semler O, Wang W, Li Y, Thiele H, Yigit G, Pohl E, Becker J, Frommolt P, Sonntag C, Altmüller J, Zimmermann K, Greenspan DS,Akarsu NA, Netzer C, Schönau E, Wirth R, Hammerschmidt M, Nürnberg P, Wollnik B, Carney TJ. Attenuated BMP1 function compromises osteogenesis, leading to bone fragility in humans and zebrafish. Am J Hum Genet. 2012 Apr 6;90(4):661-74.

28. Aubin J.E., Liu F. The osteoblast lineage. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles in Bone Biology. Academic Press; 1996. p. 51e67.

29. Barnes A.M., Carter E.M., Cabral W.A., Weis M., Chang W., et al. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. N Engl J Med. 2010; 362:521–528

30. Baron R, Gertner J.M., Lang R, Vignery.Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. Pediatr Res. 1983; 17(3):204-7

31. Barnes A. M., Chang W., Morello R., Cabral W. A., Weis M., Eyre D. R., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N., Uveges T. E., Ashok A., Flor A. W., Mulvihill J. J., Wilson P. L., Sundaram U. T., Lee B., Marini J. C. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 2006 Dec 28; 355 (26): 2757–64.

32. 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.

33. Barrow A.D.,Raynal N., Andersen T.L, Slatter D.A., Bihan D., Pugh N., et. Al. OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesisi in DAP12-deficient humans and mice. J Clin Invest 2011;121(9);3505.

34. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz H.J., Giunta C, Bergmann C, Rohrbach M, Koerber F, Zimmermann K, de Vries P, Wirth B, Schoenau E, Wollnik B,Veltman JA, Hoischen A, Netzer C. Exome sequencing identifies

truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2011 Mar 11;88(3):362-71.

35. Bergstrom J. D. et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. Arch Biochem Biophys. 2000;373: 231–41

36. Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenancetherapy in children with osteogenesis imperfecta. Horm Res Paediatr. 2015;83(3):183-9.

37. Bishop N., Adami S., Faisal S., Arundel P., Burren C. P., Devogelaer J.-P., Hangartner T., Hosszu E., Lane J. M., Lorenc R., Makitie O., Munns C. F., Paredes A. et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2013 Oct; 382 (Issue 9902): 1424–1432.

38. Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res2011;26:229e38.[69] Qing H, Bonewald LF. Osteocyte remodeling of the perilacunar and pericanalicular matrix. Int J Oral Sci 2009;1:59-65.

39. Brodsky B, Thiagarajan G, Madhan B, Kar K. Triple-helical peptides: an approach to collagen conformation, stability, and self-association. Biopolymers 2008;89(5):345–53.Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. Annu Rev Biochem 2009;78:929–58.

40. Cabral W.A., Chang W, Barnes A.M., Weis M, Scott M.A., et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet.2007;39:359–365

41. Cabral W.A, Makareeva E, Colige A, Letocha A.D., Ty JM, Yeowell HN, Pals G, Leikin S, Marini JC. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. J Biol Chem. 2005 May 13;280(19):19259-69.

42. Caden Feng Shu Brennen, Tracy Hart, Mary Beth Huber, Harry Headley, Aditi Kantipuly, Jay R. Shapiro, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, USA; Osteogenesis Imperfecta Foundation, Gaithersburg, MD USA, Punta Gorda, FL

USA. The Osteogenesis Imperfecta Registry: An International Resource for Research. The 12th International Conference on Ostoegenesis Imperfecta. Abstract book. 2014

43. Cheung M. S., Azouz E. M., Glorieux F. H., Rauch F. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. Skeletal Radiology. 2008 May; 37 (Issue 5): 465–467.
44. Chlebna-Sokol D, Rusinska A. Serum insulin-like growth factor I, bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. Endocr Regul 2001;35:201e8.
45. Cho T. J., Lee K. E., Lee S. K., Song S. J., Kim K. J., Jeon D., Lee G., Kim H. N., Lee H. R., Eom H. H., Lee Z. H., Kim O. H., Park W. Y., Park S. S., Ikegawa S., Yoo W. J., Choi I. H., Kim J. W. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. Am J Hum Genet. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–8. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005. Epub 2012 Aug 2
46. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2010;86:389–398.
47. Chu M. L., Williams C. J., Pepe G., Hirsch J. L., Prockop D. J.,Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. Nature. 1983 Jul 7–13; 304 (5921): 78–80.
48. Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B., Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a children suffering from osteogenesis imperfecta.Skeletal Radiol. 1987; 16 (5): 360–363
49. Drake M. T., MD, PhD, Clarke B. L., MD, Khosla S., MD.Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sep; 83 (9): 1032–1045.
50. Engel J, Bachinger HP. Structure, stability and folding of the collagen triple helix. Top Curr Chem 2005;247:7–33.

51. Ekman O. J. Dissertatio medica descriptionem et casus aliquot osteomalaciae sistens. Upsaliae. J Edman. 1788.

52. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. EndocrRev. 1998; 19: 80–100.

53. Gatti D., Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., Adami S. Clinical development of neridronate: potential for new applications. Ther ClinRisk Manag. 2013; 9: 139–147.

54. Gatti D., Antoniazzi F., Prizzi R., Braga V., Rossini M., Tato L.,Viapiana O., Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled study. Journal of Bone and Mineral Research. 2005 May; 20 (Issue 5): 758–763

55. Garbes L, Kim K, Rieß A, Hoyer-Kuhn H, Beleggia F, Bevot A, Kim MJ, Huh YH, Kweon HS, Savarirayan R, Amor D, Kakadia PM, Lindig T,Kagan KO, Becker J, Boyadjiev SA, Wollnik B, Semler O, Bohlander SK, Kim J, Netzer C. Mutations in SEC24D, encoding a component of the COPII machinery, cause a syndromic form of osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2015 Mar 5;96(3):432-9.

56. Glorieux F. H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Rou ghley P., Lalic L., Glorieux D. F., Fassier F., Bishop N. J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res. 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.

57. Glorieux F. H., Ward L. M., Rauch F., Lalic L., Roughley P. J.,Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. Journal of Bone and MineralResearch. 2002 Jan; 10.1359/jbmr.2002.17.1.30

58. 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; 339: 947–952.

59. Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T.Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. J Bone Miner Metab. 2011 May; 29 (3): 279–90.

60. Hanagata N, Li X. Osteoblast-enriched membrane protein IFITM5 regulates the association of CD9 with an FKBP11-CD81-FPRP complex and stimulates expression of interferon-induced genes. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Jun 10;409(3):378-84.
61. http://www.le.ac.uk/ge/collagen/от 20 февраля 2015 г.
62. http://www.rarediseasesnetwork.org/cms/bbd/Get-Involved/ContactRegistry
63. Kasaai B., Gaumond M.-H., Moffatt P. PMC3650367 Regulation of the Bone-restricted IFITM-like (Bril) Gene Transcription by Sp and Gli Family Members and CpG Methylation. J Biol Chem. 2013 May 10; 288 (19): 13278–13294
64. Ke LF, Zheng LW, Xie HH, Yan AZ, Zhu ZY, Lan FH. Molecular diagnosis of a Chinese pedigree with osteogenesis imperfecta type I. Feb;26(1):50-3.
65. Kosho T.CHST14/D4ST1 deficiency: New form of Ehlers-Danlos syndrome. Pediatr Int. 2016 Feb;58(2):88-99.
66. Kotsev I, Pavlov S, Zheleva D, Gencheva T. Blue sclera in iron deficiency conditions.Klin Med (Mosk). 1991 Aug;69(8):85-6.
67. Körkkö J, Ala-Kokko L, De Paepe A, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. Am J Hum Genet. 1998;62:98–110.
68. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparrós-Martín JA, Valencia M, Letón R, Martínez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2010 Jul 9;87(1):110-4.
69. Lee KS, Song HR, Cho TJ, Kim HJ, Lee TM, Jin HS, Park HY, Kang S, Jung SC, Koo SK. Mutational spectrum of type I collagen genes in Korean patients with osteogenesis imperfecta. Hum Mutat. 2006 Jun;27(6):599
70. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann EC, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC: Controlled trial of pamidronate in children with types

III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res 2005, 20:977 – 986

71. 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.
72. Luckman S. P., Hughes D. E., Coxon F. P. et al. Nitrohen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteinsm including RAS.J Bone Miner Res. 1998; 13: 581–9
73. Lund AM, Jensen BL, Nielsen LA, Skovby F. Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. J Craniofac Genet Dev Biol. 1998 Jan-Mar;18(1):30-7
74. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 692.
75. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, Hyland JC, Körkkö J, Prockop DJ, De Paepe A, Coucke P, Symoens S, Glorieux FH,Roughley PJ, Lund AM, Kuurila-Svahn K, Hartikka H, Cohn DH, Krakow D, Mottes M, Schwarze U, Chen D, Yang K, Kuslich C, Troendle J, Dalgleish R, Byers PH. 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.
76. Martin E., Shapiro J. R. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. Current Osteoporosis Reports. 2007 Sept; 5 (Issue 3): 91–97.
77. Matthew L Warman, Valerie Cormier-Daire, Christine Hall, Deborah Krakow, Ralph Lachman, Martine LeMerrer, Geert Mortier, Stefan Mundlos, Gen Nishimura, David L Rimoin, Stephen Robertson, Ravi Savarirayan, David Sillence, Juergen Spranger, Sheila Unger, Bernhard Zabel, Andrea Superti-Furga.

Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision. Am J Med Genet A. 2011 May; 155(5): 943–968.

78. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J; Care4Rare Canada Consortium, Tétreault M, Nadaf J, Kannu P, Sochett E, Howard A, Stimec J,Dupuis L, Roschger P, Klaushofer K, Palomo T, Ouellet J, Al-Jallad H, Mort JS, Moffatt P, Boudko S, Bächinger HP, Rauch F. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. Am J Hum Genet. 2015 Jun 4;96(6):979-85.
79. Mercedes Rios-Rodenas, Joaquin de Nova, Maria-Pilar Gutierrez-Diez, Gonzalo Feijoo, Maria-Rosa Mourelle, Mario Garcilazo, and Ricardo Ortega-Aranegui. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. J Clin Exp Dent. 2015 Feb; 7 (1): e153–e158.
80. Moira S Cheung, Francis H Glorieux and Frank Rauch MD. Natural History of Hyperplastic Callus Formation in Osteogenesis Imperfecta Type V. Journal of Bone and Mineral Research Volume 22, Issue 8, pages 1181–1186, August 2007.
81. Moira S. Cheung, E. Michel Azouz, Francis H. Glorieux, Frank Rauch Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. Skeletal Radiology. May 2008, Volume 37, Issue 5, pp 465-467.
82. Monti E., Mottes M., Fraschini P., Brunelli P. C., 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; 6: 367–381.
83. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. Cell. 2006;127:291–304.
84. Myles Reid, A. Toi, M. Silver, R. Lachman, M. Thomas, A. Pai, D. Chitayat. Prenatally Diagnosed Bowed Long Bones Associated with Non-lethal Osteogenesis Imperfecta Program Nr: 2332 from the 2000 ASHG Annual Meeting.

85. Micheal S, Khan MI, Islam F, Akhtar F, Qamar R, Tassignon MJ, Loeys B, den Hollander AI. Identification of Mutations in the PRDM5 Gene in Brittle Cornea Syndrome. Cornea. 2016 Jun;35(6):853-9.

86. Nuytinck L, Wettinck K, Freund M, Van Maldergem L, Fabry G, De Paepe A. Osteogenesis imperfecta phenotypes resulting from serine for glycine substitutions in the alpha2(I) collagen chain. Eur J Hum Genet. 1997 May-Jun;5(3):161-7.

87. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet. 1986;23:328–332.

88. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Monpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH: Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfect in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:1846 -1850.

89. Proszynska K, Wieczorek E, Olszaniecka M, Lorenc RS. Collagen peptides in osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. Acta Paediatr 1996;85:688e91.

90. Puig-Hervás MT, Temtamy S, Aglan M, Valencia M, Martínez-Glez V, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Ashour AM, Amr K, Pulido V, Guillén-Navarro E,Lapunzina P, Caparrós-Martín JA, Ruiz-Perez VL. Mutations in PLOD2 cause autosomal-recessive connective tissue disorders within the Bruck syndrome--osteogenesis imperfecta phenotypic spectrum. Hum Mutat. 2012 Oct;33(10):1444-9.

91. Rauch F., Glorieux F. H. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1377–85.

92. Rauch F. Bone accrual in children: adding substance to surfaces. Pediatrics 2007 119 Suppl 2 S137-140

93. Rauch F, Fahiminiya S, Majewski J, Carrot-Zhang J, Boudko S, Glorieux F, Mort JS, Bächinger HP, Moffatt P. Cole-Carpenter syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in P4HB. Am J Hum Genet. 2015 Mar 5;96(3):425-31.

94. Rauch F, Lalic L, Glorieux FH, Moffatt P, Roughley P. Targeted sequencing of a pediatric metabolic bone gene panel using a desktop semiconductor next-generation sequencer. Calcif Tissue Int. 2014 Oct;95(4):323-31.

95. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long – bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Bone. 2007;40:821–827.

96. Robinson RF, Long LD, Mahan JD. Treatment of poor linear growth in a patient with osteogenesis imperfecta type III. Clin Ther. 2004 Oct;26(10):1680-3.

97. Russell R. G. Bisphosphonates: from bench to bedside. AnnN. Y. Acad Sci. 2006; 1068: 367–401.

98. Semler O., Beccard R., Palmisano D., Demant A., Fricke O.,Schoenau E., Koerber F. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. Horm Res Paediatr. 2011; 76 (5): 321–7.

99. Semler O., Garbes L., Keupp K., Swan D., Zimmermann K.,Becker J., Iden S., Wirth B., Eysel P., Koerber F., Schoenau E.,Bohlander S. K., Wollnik B., Netzer C. A mutation in the 5'-UTRof IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomaldominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus.Am J Hum Genet. 2012 Aug 10; 91 (2): 349–57.

100. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, Mousa N, Alsinani A, Ansari S, Alzahrani F, Al-Owain M, Alzayed ZS, Alkuraya FS. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. J Med Genet. 2012 Oct;49(10):630-5.

101. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. Am J Med Genet. 1984 Feb; 17 (2):407–23.

102. Sillence D. O., Senn A., Danks D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979 Apr; 16 (2): 101–116.

103. Sinikumpu JJ, 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.

104. Stephen J, Shukla A, Dalal A, Girisha KM, Shah H, Gupta N, Kabra M, Dabadghao P, Phadke SR. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet A. 2014 Jun;164A(6):1482-9.

105. Steiner R. D., Adsit J., Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. Gene Reviews. Seattle: University of Washington. 1993.

106. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. Clin Genet.1989;35:88–92.

107. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Wallis G, Mathew C, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. Am J Hum Genet. 1990;46:293–307.

108. Tae-Joon Cho, Kyung-Eun Lee, Sook-Kyung Lee, Su Jeong Song, Kyung Jin Kim, Daehyun Jeon, Gene Lee, Ha-Neui Kim, Hye Ran Lee, Hye-Hyun Eom, Zang Hee Lee, Ok-Hwa Kim, Woong-Yang Park, Sung Sup Park, Shiro Ikegawa, Won Joon Yoo, In Ho Choi, and Jung-Wook Kim. A Single Recurrent Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Causes Osteogenesis Imperfecta Type V. Am J Hum Genet. 2012 Aug 10; 91 (2): 343–348.

109. Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2009b;85:521–527.

110. Van Dijk FS, Sillence DO. 2014. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet Part A 164A:1470–1481.

111. Van Dijk F. S., Cobben J. M., Kariminejad A. A., Maugeri P. G. J., Nikkels R. R., van Pals R. G. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. Mol Syndromol. 2011; 2: 1–20.

112. Van Dijk F. S., Zillikens M. C., Micha D., Riessland M.,Marcelis C. L., de Die-Smulders C. E., Milbradt J., Franken A. A.,Harsevoort A. J., Lichtenbelt K. D., Pruijs H. E., Rubio-Gozalbo M. E.,Zwertbroek R., Moutaouakil Y., Egthuijsen J., Hammerschmidt M.,Bijman R., Semeins C. M., Bakker A. D., Everts V., Klein-

Nulend J.,Campos-Obando N., Hofman A., Meerman G. J., Verkerk A. J., Uitterlinden A. G., Maugeri A., Sistermans E. A., Waisfisz Q., Meijers-Heijboer H., Wirth B., Simon M. E., Pals G. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. N Engl J Med. 2013 Oct 17; 369 (16):1529–36.

113. Vuorimies I., Toiviainen-Salo S., Hero M., Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfect. Horm Res Paediatr. 2011; 75 (5): 346–53.

114. Wallis G. A., Sykes B., Byers P. H., Mathew C. G., Viljoen D., Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. J Med Genet. 1993 Jun; 30 (6): 492–496.

115. Wang J, Ren X, Bai X, Zhang T, Wang Y, Li K, Li G. Identification of gene mutation in patients with osteogenesis imperfect using high resolution melting analysis. Sci Rep. 2015 Aug 26;5:13468.

116. Ward L. M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E. M., Lalic L., Roughley P. J., Glorieux F. H. Osteogenesis imperfect type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. Bone. 2002 Jul; 31 (1): 12–8

117. Ward LM, Rauch M, Whyte MP, Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, Sullivan E, Tyerman,G, Smith-Wright DL, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A, Glorieux FH:Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta:a randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2011,96:355 - 364.

118. Ward LM, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH. Thirty-three novel COL1A1 and COL1A2 mutations in patients with osteogenesis imperfecta types I-IV. Hum Mutat. 2001 May;17(5):434.

119. Zhang ZL, Zhang H, Ke YH, Yue H, Xiao WJ, Yu JB, Gu JM, Hu WW, Wang C, He JW, Fu WZ. The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab. 2012 Jan;30(1):69-77.

Приложение 1

Подробное описание сформированной выборки с анализом характеристик детей, включенных в регистр в разных регионах России

Регионы	n	Д	М	СА	УЗИ скрининг	ВП	П > 6 м	П < 6 м	Тип I	Тип III	Тип IV	БФ	ГР	МК	**Са**	**D**	**Р**	**Опер**	**СХ**	**К**
Алтайский край	5	4	1	2	0	2	3	5	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	2	3
Амурская область	3	3	0	0	0	0	2	3	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	1	2
Архангельская область	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Астраханская область	4	3	1	3	0	1	3	4	3	0	0	1	1	0	2	0	1	2	4	0
Белгородская область	6	2	4	2	0	2	2	7	3	0	0	3	3	1	6	5	0	3	5	2
Бурятия	8	2	6	2	1	2	2	6	2	1	2	2	0	0	5	3	5	1	4	3

Владимирская область	7	0	7	3	1	4	6	7	0	0	2	4	0	1	6	6	2	4	4	2
Волгоградская область	8	3	5	3	2	3	2	6	1	2	1	3	1	1	7	5	5	2	4	2
Воронежская область	8	4	4	0	1	4	5	8	0	3	0	6	0	0	5	4	1	2	4	3
ЯНАО	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Забайкальский край	6	1	5	1	0	3	4	5	0	0	0	2	2	0	5	4	1	3	1	5
Ивановская область	8	2	6	3	3	2	3	7	0	2	0	4	1	0	6	4	1	5	5	2
Иркутская область	2	2	0	1	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
Калужская область	2	1	1	1	0	1	1	2	0	1	0	2	0	0	1	1	1	2	1	1
калининградская область	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Карелия	2	0	2	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0
КБР	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0

Кемеровская область	11	6	5	2	0	6	7	11	1	0	2	5	1	0	9	3	0	5	10	1
Кировская область	11	5	6	6	0	2	2	9	7	0	0	0	0	2	10	0	1	7	10	1
Костромская область	2	0	2	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
Краснодарский край	12	4	8	4	0	5	5	11	2	0	0	4	2	0	6	7	2	5	8	3
Красноярский край	5	2	3	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	4	4	0	2	5	0
Курская область	5	3	2	0	0	1	4	5	3	2	0	5	1	1	4	3	1	3	1	4
Ленинградская область	2	0	2	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0
Липецкая область	2	1	1	2	0	0	0	2	2	0	0	2	0	1	2	2	1	1	3	0
Москва	16	6	10	4	1	8	8	16	2	2	3	8	1	1	11	8	3	9	11	3
Московская область	14	5	9	5	1	7	9	11	6	2	0	5	1	0	12	12	3	7	9	4

Нижегородская область	4	3	1	2	1	3	3	4	0	0	0	3	0	0	3	2	33	3	2	2
Нижний Новгород	2	2	0	1	0	0	2	2	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	0
Новосибирская область	3	1	2	3	1	1	2	3	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	1	1
Омская область	14	7	7	4	1	2	3	11	1	1	2	1	1	2	10	6	0	4	11	2
Оренбургская область	13	6	7	7	3	3	5	9	2	1	0	5	0	1	11	10	3	5	12	1
Пензенская область	3	1	2	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3	0
Пермский край	16	6	10	10	2	2	7	16	0	0	0	1	0	0	13	14	7	3	12	4
Республика Адыгея	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
Республика Башкортостан	14	4	10	6	2	3	7	13	0	0	0	8	1	4	6	8	2	3	11	2
Республика Марий Эл	2	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	1
Республика	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0

Хакасия																				
Ростовская область	6	1	5	1	0	2	4	5	0	3	0	4	0	4	5	4	3	3	1	4
Рязанская область	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
Санкт-Петербург	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Саратовская область	4	1	3	1	0	2	0	3	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	3	1
Свердловская область	21	7	15	11	0	4	7	22	14	3	1	1	0	0	18	4	2	3	8	6
смоленская область	2	1	1	1	0	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Ставропольский край	8	3	5	2	1	3	4	5	3	3	0	4	0	1	3	2	2	2	4	4
Тамбовская область	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Татарстан	10	4	6	3	0	1	3	10	1	0	0	3	0	3	8	6	6	6	8	2
Тверская	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

область																				
Томская область	9	8	1	1	3	4	6	6	3	2	1	8	2	1	5	5	2	3	5	3
Тульская область	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1
Тюменская область	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	2
Удмуртская республика	3	0	3	2	1	1	2	3	0	0	0	1	1	1	3	2	0	0	2	1
Урал	5	0	5	2	0	2	2	4	0	2	0	3	0	1	2	1	0	2	3	2
Хабаровский край	3	2	1	1	0	0	0	3	0	1	0	2	0	0	2	2	0	0	3	0
Ханты-Мансийск	2	1	1	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0
Чеченская республика	4	2	2	4	0	2	3	6	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	5	1
Чувашская республика	2	2	0	0	0	1	1	2	1	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1	1
Чукотский АО	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0

Якутия	7	3	4	2	1	3	4	5	1	0	1	5	0	0	2	3	0	1	4	2
Ярославская область	3	2	1	1	0	2	1	2	0	1	0	3	1	0	3	3	3	0	2	1
Общая сумма	323	131	192	123	27	104	146	295	69	32	16	123	21	31	226	167	103	116	216	87

Примечание: п – общее количество детей; Д – девочки; М – мальчики; ВП - число детей с врожденными переломами костей; П < 6 м – число детей, у которых переломы костей начались до 6 месяцев жизни; П > 6 м – число детей, у которых переломы возникли после 6 месяцев жизни; БФ – число детей, получающих бисфосфонаты; ГР – число детей, получающих гормон роста; МК – число детей, получающих миакальцик; Са - число детей, получающих препараты кальций; D – число детей, получающих препараты витамина D; Р – число детей, которым проводится реабилитация; О – число детей, которым проводились оперативные вмешательства; СХ- число детей, передвигающихся самостоятельно; К – число детей, передвигающиеся на инвалидной коляске.