

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

© М.Е. Бурцев^{1, 2}, А.В. Фролов^{1, 2}, А.Н. Логвинов^{1, 2}, Д.О. Ильин¹, А.В. Королев^{1, 2}

¹ Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (ECSTO), Москва;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Поступила: 26.12.2018

Одобрена: 18.02.2019

Принята: 06.06.2019

Несовершенный остеогенез — наследственная дисплазия соединительной ткани, для которой характерны хрупкость костей и деформации конечностей. Помимо основного аутосомно-доминантного пути наследования обнаружены аутосомно-рецессивные и X-связанные формы. В 85 % случаев мутации возникают в генах *COL1A1* и *COL1A2*, что приводит к количественным и качественным изменениям синтеза коллагена 1-го типа. В остальных случаях заболевание развивается в результате мутации в генах белков, участвующих в посттрансляционной модификации, присоединении шаперона, фолдинге и сшивании коллагена. Выявление новых механизмов развития несовершенного остеогенеза привело к расширению классификации Sillence, созданию генетической классификации, включающей все известные типы несовершенного остеогенеза, которых на данный момент насчитывается восемнадцать. Лечение пациентов с НО остается симптоматическим и является сложной задачей, требующей комплексного мультидисциплинарного подхода. Основное направление лекарственной терапии заключается в применении бисфосфонатов, которые повышают минеральную плотность кости. В данной статье представлены и другие группы препаратов, эффективность которых пока изучается. Хирургическое лечение переломов и деформаций конечностей улучшает качество жизни пациентов, хотя и сопровождается частыми осложнениями. Остается множество вопросов относительно выбора между телескопическими и нетелескопическими фиксаторами. Реабилитационная терапия играет огромную роль в восстановлении двигательной активности пациентов после переломов и операций.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез; коллаген 1-го типа; перелом; деформация; минеральная плотность костной ткани; бисфосфонаты; мультидисциплинарный подход; телескопический фиксатор; остеотомия; реабилитация.

CURRENT APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

© М.Е. Burtsev^{1, 2}, А.В. Frolov^{1, 2}, А.Н. Logvinov^{1, 2}, Д.О. Ilyin¹, А.В. Korolev^{1, 2}

¹ European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For citation: *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2019;7(2):87-102

Received: 26.12.2018

Revised: 18.02.2019

Accepted: 06.06.2019

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable bone dysplasia characterized by bone fragility and long bone deformities. Approximately 85% of OI cases are caused by dominant autosomal mutations in the type I collagen coding genes (*COL1A1* and *COL1A2*), which affect the quantity or structure of collagen. The remaining percentage of cases is caused by mutation in the proteins responsible for posttranslational modification, processing and crosslinking of collagen, bone mineralization, and osteoblast differentiation. In the past decade, new recessive, dominant, and X-linked inheritance. As a result, new types of OI were added to the Sillence classification, and a new genetic classification consisting of XVIII types is formed. Treatment of patients with OI is a complex task which requires a multidisciplinary care. Pharmacological treatment is based on bisphosphonate treatment, which increases the bone mineral density. In this article, we will describe other approaches in which the effectiveness is studied. Surgical treatment of the fractures and

deformities of the extremities showed a positive effect on the patients' quality of life, despite existing complications. There are a lot of debates about the choice between telescopic and non-telescopic fixators. Rehabilitation plays huge role in the recovery process after fracture and surgeries.

Keywords: osteogenesis imperfecta; collagen type 1; fracture; deformity; bone mineral density; bisphosphonates; multidisciplinary approach; telescopic nail; osteotomy; rehabilitation.

Введение

Несовершенный остеогенез (НО), или болезнь Лобштейна – Вролика, — это фенотипически и генотипически гетерогенная наследственная дисплазия соединительной ткани [1]. Встречается у 1 : 10 000–1 : 20 000 новорожденных. В основном болезнь наследуется по аутосомно-доминантному пути, но выявлены редкие аутосомно-рецессивные и связанные с X-хромосомой формы заболевания. В 85 % случаев заболевание возникает в результате мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, отвечающих за синтез коллагена 1-го типа, в остальных случаях оно развивается из-за мутаций в генах белков, отвечающих за регуляцию синтеза коллагена, формирование коллагеновых волокон и функционирование остеобластов. Основные скелетные проявления — частые переломы, прогрессирующие деформации длинных костей, ребер и позвоночника, нарушение роста, гиперэластичность суставов, мышечная слабость [2]. К основным внескелетным проявлениям относятся несовершенный дентиногенез, измененный цвет склер, кондуктивные или нейросенсорные нарушения слуха [3]. Среди редких проявлений системного характера заболевания можно назвать изменения со стороны сердечно-сосудистой (расширение корня аорты, клапанные нарушения) и дыхательной систем [4].

Этиология и патогенез

Заболевание развивается в результате нарушения синтеза коллагена 1-го типа. Коллаген 1-го типа — основной белок межклеточного вещества в костях, коже и связках [1, 5, 6]. Он составляет примерно треть всего белка в организме [7]. Представляет собой тройную спираль, состоящую из двух pro- α 1-цепей и одной pro- α 2-цепи, которые синтезируются из генов *COL1A1* и *COL1A2* соответственно.

В результате мутаций измененная α -цепь медленнее проходит процесс фолдинга, из-за этого ферменты, осуществляющие посттрансляционную модификацию, дольше взаимодействуют с α -цепью и нарушают ее структуру [8]. Эти изменения ведут к нарушению экзоцитоза и сшивания молекул коллагена в фибриллы, что может при-

водить к включению механизма апоптоза [3, 6]. В результате этих изменений формируются аномальные коллагеновые волокна, из-за которых нарушается архитектура костной ткани. Вероятно, эти процессы влияют и на ремоделирование кости. У пациентов с тяжелыми формами НО количество остеокластов и остеобластов увеличивается, что свидетельствует об ускорении процессов ремоделирования кости [9].

Приблизительно в 85–90 % случаях НО обусловлен аутосомно-доминантными мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2* [1, 3, 5, 7]. Эти мутации вызывают количественные и качественные изменения коллагена 1-го типа [6]. Количественные дефекты обусловлены формированием нулевой аллели, при этом структура коллагена не изменяется, а его количество снижается вдвое, течение заболевания в этом случае легкое [1, 6, 7]. Качественные дефекты вызваны заменой глицина на аминокислоту большего размера, что влечет за собой нарушение процесса формирования тройной спирали и структурные изменения молекулы проколлагена 1-го типа [3, 6].

За последние 15 лет в результате изучения генома больных НО были установлены новые причины развития заболевания: мутации в генах белков, участвующих в посттрансляционной модификации, присоединении шаперона, фолдинге и сшивании коллагена. Обнаружение новых генов значительно улучшило понимание клеточного и биологического патогенеза развития НО [9]. У больных НО также найдены изменения и в процессе формирования костной ткани, которые связаны не с коллагеном, а с нарушением минерализации кости, дифференцировки и функционирования остеобластов. Были выявлены аутосомно-рецессивные, X-связанные и дополнительные аутосомно-доминантные пути наследования. В 2000 г. была обнаружена первая, не связанная с синтезом коллагена мутация в гене *IFITM5* с аутосомно-доминантным путем наследования [5, 10, 11], для которой характерны образование гипертрофической костной мозоли и оссификация межкостной мембраны. В 2006 г. R. Morello et al. описали первую мутацию с аутосомно-рецессивным путем наследования в гене *CRTAP* [12]. На данный момент известно 18 генов,

мутации в которых приводят к фенотипическим проявлениям НО. Нарушение посттрансляционной модификации коллагена, дефект гидроксирования вызывают гены *CRAPT*, *LEPRE1*, *PPIB*; нарушение формирования костной ткани и минерализации — *IFITM5*, *SERPINF1*; дефект отщепления терминального пропептида — *BMP1*; нарушение взаимодействия с шаперонами и сшивания коллагена — *SERPINH1*, *FKBP10*, *PLOD2*; нарушение дифференцировки и функционирования остеобластов — *SP7*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *MBNPS2*. Обнаружено более 1500 мутаций, все они занесены в базу данных variability НО.

Классификация

Первая классификация НО была предложена D.O. Sillence в 1978 г., она основывалась на клинических и рентгенологических данных, а также на пути наследования. Sillence выделил четыре типа и присвоил каждому римскую цифру [13]. Типы НО пронумерованы в том порядке, в котором были впервые описаны. Все они обусловлены аутосомно-доминантными мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2*, отвечающих за синтез коллагена 1-го типа. Течение болезни может сильно различаться — от легкого до перинатально летального исхода [2]. Типы распределены по тяжести течения так: I < IV < III < II. Однако многие авторы отмечают, что для НО характерна сильная вариабельность проявлений даже в пределах одного типа и одной семьи [1, 3, 7, 14]. На данный момент классификация Sillence чаще всего используется в клинической практике.

I тип — самая легкая форма, для нее характерны частые переломы, синие склеры и нарушение слуха. Переломы появляются в раннем возрасте, когда ребенок начинает ходить, их частота снижается после завершения роста. Деформации конечностей возникают редко, часто у пациентов нормальный рост. Несовершенный дентиногенез встречается редко.

II тип — перинатально летальная форма; с наиболее тяжелыми проявлениями, если ребенку удается выжить в родах. Множественные переломы выявляют уже на внутриутробном этапе. Конечности обычно короткие и имеют дугообразные деформации. Цвет склер синий или серый. Смерть наступает вследствие дыхательной недостаточности из-за маленькой грудной клетки, переломов ребер и пневмонии, связанной с коллаген-ассоциированной аномалией строения легочной ткани [4].

Для III типа характерны прогрессирующие деформации конечностей. Больные переносят сот-

ни переломов в течение жизни. Форма лица часто треугольная, с выступающими лобными буграми, склеры синего или серого цвета. Отмечаются также несовершенный дентиногенез, компрессия тел позвонков, сколиоз, платибазия. Рост пациентов очень маленький.

IV тип — средней степени тяжести. Частота переломов исчисляется десятками, многие пациенты способны ходить. Для этого типа характерны несовершенный дентиногенез, базилярное вдавление, нарушение слуха и вариабельность роста.

Затем классификация была дополнена V типом, для которого также были характерны частые переломы, но особенность заключалась в формировании гипертрофической костной мозоли и оссификации межкостной мембраны на предплечье.

По мере развития генетики были обнаружены другие гены, отвечающие за развитие НО. Каждому новому гену был присвоен новый тип, обозначенный римской цифрой, на основании чего построена генетическая классификация, которая на данный момент включает в себя восемь типов (табл. 1) [1]. Однако применение этой классификации в рутинной клинической практике затруднительно из-за отсутствия ярких отличий новых типов от классических четырех типов по Sillence.

В 2009 г. Международная номенклатурная группа по изучению конституциональных нарушений скелета (INCDS) предложила выделить пять типов НО, опираясь на фенотип аналогично классификации Sillence (табл. 2) [5, 14, 15]. Эти пять типов обозначены арабскими цифрами и включают в себя все типы НО и другие костные дисплазии, проявляющиеся сниженной минеральной плотностью кости, такие как синдром Брука, синдром остеопороз-псевдоглиомы, идиопатический ювенильный остеопороз, синдром Элерса – Данло прогероидной формы [14, 16]. Характеристика фенотипов в соответствии с новой классификацией описана в публикации F.S. Van Dijk и D.O. Sillence [5]. Последняя версия классификации опубликована в *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* в 2015 г. [15].

Диагностика

Диагностика НО основывается на клинических проявлениях и анамнестических данных — появлении переломов в перинатальном возрасте или наличии множественных переломов у родственников. Генетическое исследование применяют для диагностики легких форм НО, когда у пациентов нет характерных фенотипических признаков, но они подвержены переломам [17]. В некоторых

Таблица 1

Генетическая классификация несовершенного остеогенеза [1]

Мутировавший ген	Белок	Тип	Путь наследования	Клинические особенности
Нарушения синтеза и структуры коллагена				
<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	$\alpha 1$ (COL1A1) и $\alpha 2$ (COL1A2) коллаген	I, II, III, IV	АД	Классические фенотипы, описанные D. Silience
Нарушение минерализации кости				
<i>IFITM5</i>	(BRIL) Bone-restricted interferon induced transmembrane protein (IFM5)	V	АД	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от отсутствия до тяжелых форм, цвет склер — от нормального до синего, возможны оксификация межкостных мембран, вывих головки лучевой кости, потеря слуха
<i>SERPINF1</i>	(PEDF) Pigment epithelium-derived factor	VI	АР	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от средней до тяжелой; наличие остеоида, чешуеподобное строение кости
Нарушения посттрансляционной модификации коллагена				
<i>CRTAP</i>	(CRTAP) Cartilage- associated protein	VII	АР	Тяжелая ризомелия и белые склеры
<i>P3H1</i> (<i>LEPRE1</i>)	(P3H1) Prolyl 3-hydroxylase1	VIII	АР	
<i>PIIB</i>	(PPlase B) Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B	IX	АР	Тяжелые деформации конечностей и серые склеры
Нарушение созревания коллагена и присоединения шаперона				
<i>SRPINH1</i>	(HSP47) Serpin H1	X	АР	Тяжелые скелетные деформации, синие склеры, несовершенный дентиногенез, аномалии кожи, паховая грыжа
<i>FKBP10</i>	(FKBP65) 65kDa FK506 binding protein	XI	АР	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от легких до тяжелых форм, цвет склер — от нормального до серого; врожденные контрактуры
<i>PLOD2</i>	(LH2) Lysyl Hydroxylase 2		АР	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от средних до тяжелых форм; прогрессирующие контрактуры суставов
<i>BMP1</i>	(BMP1) Bone morphogenetic protein 1	XII	АР	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от легких до тяжелых форм, пупочные грыжи
Нарушение дифференцировки и созревания остеобластов				
<i>SP7</i>	(SP7) Transcription factor (osterix)	XIII	АР	Тяжелые скелетные деформации, задержка прорезывания зубов, гипоплазия лица
<i>TMEM38B</i>	(TRIC-B) Trimeric intracellular caption channel type B	XIV	АР	Тяжелые деформации конечностей, цвет склер варьирует от нормального до синего
<i>WNT1</i>	(WNT1) Proto-oncogene Wnt-1	XV	АР/АД	Тяжелые нарушения развития скелета, белые склеры, неврологический дефицит
<i>CREB3L1</i>	(OASIS) Old astrocyte- specificcally induced substance	XVI	АР	Тяжелые деформации костей
<i>SPARC</i>	(SPARC) osteonectin	XVII	АР	Прогрессирующая хрупкость костей
<i>MBTPS2</i>	(S2P) Membrane-bound transcription factor site-2 protease	XVIII	X	Тяжесть скелетных деформаций варьирует от средних до тяжелых форм; голубые склеры, сколиоз, деформации грудной клетки

Примечание. АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; X — X-сцепленный.

Модифицированная классификация несовершенного остеогенеза [5]

Типы несовершенного остеогенеза по новой классификации	Характеристика фенотипа	Тип несовершенного остеогенеза или заболевание
1	Легкое течение, без деформаций	I
2	Тяжелое течение, перинатально летальное или летальное	II
3	От среднего до тяжелого течения, с выраженными деформациями	III, VI, VIII, IX, X, синдром Брука 1-го типа
4	Средней тяжести, с широкой вариабельностью течения	IV, VII, XI, XII, XIII
5	Средней тяжести, включая костные патологии, приводящие к оссификации межкостных мембран	V, остеопороз-псевдоглиома, идиопатический ювенильный остеопороз, синдром Брука 1-го и 2-го типов

странах генетические исследования используют для исключения детского насилия в семье как возможной причины частых переломов. Так, в США из 262 исследуемых детей с переломами у 11 было подозрение на детское насилие, по результатам генетического исследования у 6 из них был выявлен НО [18]. Тип НО определяют по совокупности этих данных в соответствии с классификацией Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders и по данным генетического анализа. Определение типа НО важно для оценки тяжести течения заболевания, прогнозирования возможных осложнений хирургического лечения и выбора наиболее эффективного медикаментозного лечения. Так, у пациентов с V типом НО высока вероятность формирования гипертрофированной костной мозоли после хирургического лечения (рис. 1) [10, 11]. Понимание генетических механизмов развития НО открывает перспективы для таргетного лечения. Например, внутривенное введение бисфосфонатов у больных VI типом НО менее эффективно, чем применение деносумаба [19].

Анализ генома людей, страдающих НО, или их родственников позволяет определить возможность возникновения НО у их ребенка. С помощью технологии next-generation sequencing (NGS) можно проанализировать целый экзом, используя панели со всеми известными генами, отвечающими за НО [20]. На данный момент точность молекулярной диагностики достигает 97 % [21]. Рутинный скрининг НО ограничивается применением УЗИ. На сроке 20 недель беременности могут быть обнаружены переломы, на основании чего можно судить о тяжести НО [5].

Дифференциальную диагностику проводят между другими видами дисплазии соединительной ткани, которые похожи на НО, такими как синдром Брука I и II типов, синдром Карпентера

I и II типов, перинатальная и детская гипофосфатазия, синдром Элерса – Данло, синдром остеопороза-псевдоглиомы, идиопатический ювенильный остеопороз [22].

Как и НО, синдром Брука проявляется остеопорозом, но отличается наличием врожденных контрактур суставов. Синдром Карпентера I и II типов напоминает тяжелые формы НО, но отличается формированием краниосиностаза и выпячиванием глазных яблок. Для перинатальной и детской гипофосфатазии также характерны деминерализация костей и частые переломы, но ее можно дифференцировать по низкому уровню щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Остальные патологии достоверно можно установить только по результатам генетического исследования.



Рис. 1. Гипертрофическая мозоль после хирургического лечения пациента с V типом несовершенного остеогенеза

Прогероидная форма синдрома Элерса – Данло I типа проявляется тяжелой патологией скелета, включая остеопению и нарушение роста, и имеет общие черты с НО, причина которого заключается в мутации гена *B4GALT7*. При синдроме остеопороза-псевдоглиомы наблюдаются частые переломы, отличительная его особенность состоит в нарушении зрения с младенчества до раннего детства, что нетипично для НО. Окончательный диагноз ставят при выявлении мутации в гене *LRP-5*. По мере взросления ребенка, у которого часто возникают переломы, исключают идиопатический ювенильный остеопороз. При генетическом исследовании таких детей не обнаруживают мутаций в известных генах, приводящих к развитию НО.

НО стоит дифференцировать от несчастных травм, связанных с насилием дома. Необходимо оценивать частоту, характер и стадию заживления переломов. Например, для ребенка с НО нетипично получение более трех переломов одновременно. Известно, что переломы ребер часто происходят во время родов и редко встречаются в первые годы жизни. Переломы на ранних стадиях консолидации, которые не были диагностированы и выявлены случайно, могут указывать на насильственный характер.

Лечение

Лечение НО является симптоматическим и зависит от тяжести течения. Цель лечения заключается в снижении частоты переломов, повышении мобильности и независимости пациента, уменьшении болевого синдрома, в своевременном выявлении и контроле внескелетных проявлений и профилактике побочных эффектов лекарственной терапии [23].

В силу генерализованности и гетерогенности НО необходимо применять индивидуальный и мультидисциплинарный подход при лечении пациентов. Вести пациента с НО должна команда специалистов, состоящая из педиатра, эндокринолога, реабилитолога, травматолога-ортопеда, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога и социального работника [24–26]. К. Montpetit et al. показали, что мультидисциплинарный подход и комбинация лекарственной и реабилитационной терапии значительно улучшают функциональные результаты лечения [26]. В течение многих лет основной метод лекарственной терапии состоял в применении бисфосфонатов (БФ) [1, 5, 3, 27, 28]. Оценку динамики лечения и определение показаний к лечению БФ производят исходя из клинических и анамнестических данных, а также результатов рентген-денситометрии. Задача хирур-

гического лечения заключается в своевременном и правильном остеосинтезе переломов, коррекции деформаций длинных костей и сколиозов [25]. Реабилитационная терапия играет огромную роль в восстановлении двигательной активности пациентов после переломов и операций. Двигательный режим оценивают по шкалам GMFS, GFAQ, PEDI, Bleck score, Hoffer&Buloc и др. Дети и их родители нуждаются в психологической помощи для преодоления страха нового перелома при обучении ходьбе после коррекции деформаций и остеосинтеза переломов.

Фармакологическое лечение

Основным направлением лекарственной терапии является лечение остеопороза. Начиная с 1987 г. БФ — основные препараты для лечения средних и тяжелых форм НО [1, 3, 5, 27, 29]. На данный момент проходят клинические испытания ингибиторы RANKL, остеанаболические препараты, включая аналоги человеческого паратиреоидного гормона, ингибиторы склеростина, ингибиторы TGF и т. д.

Кальций и витамин D

По данным контролируемого рандомизированного исследования, применение кальция и витамина D приводит к снижению рисков перелома. T. Edouard et al. доказали, что содержание витамина D в сыворотке крови положительно коррелирует с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) [30]. Был проведен сравнительный анализ влияния различных доз витамина D на МПКТ позвоночника. Большая доза (2000 МЕ) не доказала своего превосходства над малой (400 МЕ). В соответствии с международными рекомендациями потребление 1300 мг кальция и 600–800 МЕ витамина D в сутки в большинстве случаев бывает достаточным [1, 14, 30].

Бисфосфонаты

БФ являются аналогом пирофосфата, который замедляет костную резорбцию и угнетает функцию остеокластов. Многочисленные исследования показали, что у детей с НО БФ увеличивают МПКТ [7, 28, 29, 31–34], улучшают костную архитектуру, препятствуют прогрессированию деформаций длинных костей, восстанавливают размер и форму позвонков после компрессионных переломов [29, 31], способствуют росту [32], увеличивают мобильность [29, 31]. В ряде работ описано, что БФ могут снижать частоту переломов длинных костей [29, 32]. Доказано, что применение БФ у детей более эффективно, чем у взрослых [1, 33, 35]. БФ не влияют на течение сколиоза, так

Протокол внутривенного введения памидроната Montreal [7]

Возраст	Дозировка	Частота введения
<2 лет	0,5 мг/кг в день в течение 3 дней	Каждые 2 мес.
2–3 года	0,75 мг/кг в день в течение 3 дней	Каждые 3 мес.
>3 лет	1,0 мг/кг в день в течение 3 дней	Каждые 4 мес.

Примечание. Максимальная доза — 60 мг/кг в день. Концентрация памидроната в растворе не должна превышать 0,1 мг/мл. Время введения препарата — 3–4 ч. Во время первой инфузии вводят половину необходимой дозы с целью снижения выраженности побочных эффектов.

как не уменьшают гиперэластичности суставов — основной причины сколиоза [36].

У пациентов с НО БФ применяют как внутривенно, так и перорально. Преимущества внутривенного введения — возможность титрования дозы, лучшая биодоступность и отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако сравнительные исследования не показали значительной разницы в эффективности внутривенного и перорального приема [37].

В основном лечение БФ пациенты с НО переносят хорошо. Может возникать реакция на первое введение, это проявляется подъемом температуры, ознобом, слабостью, диареей и болью в мышцах и костях, такое состояние наблюдается в течение первых 24–48 ч и легко купируется приемом противовоспалительных препаратов. Каждое введение БФ сопровождается снижением уровня кальция в крови, что требует динамического контроля этого показателя.

Единого подхода к выбору препарата, протоколу его введения и продолжительности применения тоже нет [38]. Что касается внутривенного введения памидроната, то чаще остальных применяют протокол Montreal, разработанный в Shriners Hospital for Children в Канаде (табл. 3) [7, 39].

Существуют также разные протоколы перорального приема БФ. Например в английском Sheffield Children's Hospital применяют таблетированную форму резиндроната по 2,5 мг в день, если ребенок весит от 10 до 30 кг, и 5 мг в день, если ребенок весит больше 30 кг. В американском Texas Scottish Rite Hospital for Children применяют алендронат по 5 мг в день, если ребенок весит меньше 30 кг, и по 10 мг в день, если ребенок весит больше 30 кг [38].

В результате действия БФ замедляется процесс ремоделирования кости, это приводит к повышению минерализации кости. На рентгенограммах длинных костей появляется горизонтальная линия склероза над зоной роста. Количество линий соответствует количеству проведенных курсов лечения БФ (рис. 2). В этой зоне повышается риск возникновения перелома.

В литературе описана замедленная консолидация костных отломков после выполнения остеотомий у пациентов, получавших памидронат, чего не отмечалось в группе с переломами [40]. Е.А. Anam et al. применяли модифицированный подход терапии БФ перед корригирующими операциями: введение БФ было прервано за 4 мес. до операции, во время операции было исключено использование осцилляторной пилы; в результате количество несращений значительно снизилось [41]. Случаи остеонекрозов челюсти после применения высоких доз БФ описаны только у взрослых, данные о развитии этого осложнения у детей с НО отсутствуют.

За последние несколько лет опубликовано несколько больших метаанализов и Кокрановский анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности применения БФ у пациентов с НО [37, 42]. Было доказано, что БФ повышают МПКТ, однако это не коррелировало с уменьшением частоты переломов, улучшением ростовых показателей, уменьшением боли и увеличением мобильности [42]. Данные двух других метаанализов показали только умеренное снижение частоты переломов.



Рис. 2. Линии склероза костной ткани после лечения бисфосфонатами

В работе C.G. Shi et al частота переломов снизилась на 20 % [33], в работе J.D. Hald уменьшение было статистически незначимым [36]. Плацебо-контролируемое исследование не показало, что БФ уменьшают боли в костях [42].

Сложность анализа данной проблемы обусловлена малочисленностью исследуемых групп пациентов, малой продолжительностью наблюдения и высокой вариабельностью НО даже в пределах одной семьи. Вопрос, приводит ли увеличение костной плотности к снижению частоты переломов, уменьшению боли и увеличению мобильности, остается открытым [35].

Деносуаб

Деносуаб — это человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Его ингибирующее действие на RANKL приводит к снижению активности остеокластов и замедлению костной резорбции. Эффективность деносуаба доказана в лечении остеопороза и метастатических поражений у взрослых. Особый интерес представляет его применение у пациентов с VI типом НО, при котором БФ оказались неэффективны. В работе O. Semler et al. описаны результаты лечения 4 пациентов с VI типом НО: после 2 лет терапии отмечено увеличение МПКТ [43]. Н. Ноуер-Kuhn et al. опубликовали результаты второй фазы клинического испытания, в которое было включено 10 больных НО, у всех наблюдалось значительное увеличение МПКТ в грудных позвонках, однако значимых изменений в архитектонике позвонка и мобильности не отмечено [44]. На данный момент продолжаются исследования по оценке безопасности и отдаленных эффектов применения деносуаба у детей с НО.

Гормон роста

Применение остеанаболических средств у детей с НО представляет большой интерес в связи с часто встречающейся у них низкорослостью. Несмотря на нормальные показатели гормона роста (ГР) в крови, при его использовании у детей с I и IV типами НО зафиксировано увеличение ростовых показателей и объема формируемой костной ткани в отличие от пациентов с III типом, у которых значимые изменения отсутствовали [3]. F. Antoniazzi et al. продемонстрировали, что применение 2 мг/кг неридроната каждые 3 мес. и генотропина 0,05 мг/кг в день 6 дней в неделю у 30 детей (средний возраст — $7,3 \pm 1,3$ года) через год приводит к увеличению ростовых показателей и МПКТ [45].

Терипаратид

Терипаратид — это аналог паратиреоидного гормона, обладающего костно-анаболической активностью. Он стимулирует как формирование костной ткани, так и ее резорбцию. Его эффективность доказана при лечении пациентов с остеопорозом. Метаанализ результатов применения терипаратида для лечения остеопороза показал увеличение объема формируемой костной ткани, МПКТ и снижение рисков развития переломов позвоночника на 85 %, других переломов — на 40–60 % [46]. Информации по применению терипаратида у больных НО не так много. По результатам когортного исследования, у 13 женщин с НО, получавших терипаратид в постменопаузальном периоде, наблюдалось увеличение МПКТ в позвоночнике и повышение маркеров ремоделирования кости [35]. По данным плацебо-контролируемого исследования, включавшего 79 взрослых пациентов с НО, у больных I типом после терапии терипаратидом в течение 18 мес. зарегистрировано увеличение МПКТ, а у больных III и IV типами положительный эффект отсутствовал [27].

Антитела к склеростину

Склеростин — это гликопротеин, оказывающий ингибирующее действие на остеобласты. Моноклональные антитела к склеростину создали новое направление остеанаболической терапии НО. Действие склеростина осуществляется через белок WNT, и, возможно, применение этого препарата будет особенно эффективным при лечении WNT-ассоциированных типов НО (XV тип и синдром остеопороз-псевдоглиомы). Результаты доклинических испытаний у мышей с НО показали положительный эффект на МПКТ [47].

Ингибитор TGF-β

Трансформирующий ростовой фактор бета регулирует работу остеокластов и остеобластов. В эксперименте на мышах было обнаружено, что повышенная активность TGF-β играет важную роль в формировании фенотипа НО. В эксперименте на мышах с НО антитела к TGF-β оказывали ингибирующий эффект на остеокласты, что приводило к нормализации МПКТ, но не влияло на частоту переломов [48].

Комбинированная терапия

В настоящее время активно изучается синергичное действие анаболической и антирезорбтивной терапии, показанной при применении БФ, положительный эффект которой описан в работе F. Antoniazzi et al. [45]. В эксперименте на мышах со средней степенью тяжести НО применение

антител к склеростину и золендроновой кислоты было более эффективно, чем любые другие препараты по отдельности [35]. По результатам биопсии у 120 женщин с постменопаузальным остеопорозом циклический (3 мес. по 20 мкг в день с перерывом в 3 мес.) или ежедневный (20 мкг подкожно) прием терипаратида и алендроната по 70 мг в неделю через год привел к увеличению формирования костной ткани и минерализации кортикального слоя крыла подвздошной кости [1].

Клеточная терапия

Основной идеей заместительной клеточной терапии является трансплантация костного мозга или мезенхимальных стволовых клеток, тем самым возможно получение пула клеток, способных продуцировать нормальный коллаген. В литературе описано, что после трансплантации костного мозга животным и пациентам с НО отмечено увеличение МПКТ, ускорение роста и снижение частоты переломов, несмотря на небольшое количество трансплантированных клеток [1, 7, 27, 49]. Однако данный эффект временный и зависит от продолжительности жизни клеток. Трансплантация костного мозга сопровождается множественными рисками, главный из которых — реакция отторжения. В связи с этим более эффективным могло быть внутриутробное введение мезенхимальных стволовых клеток, так как иммунная система на этом этапе еще находится на стадии развития [7, 27]. С учетом возможных осложнений данный метод пока остается экспериментальным.

Генная терапия

Подавление экспрессии аномального гена, отвечающего за синтез коллагена, — один из возможных методов генной терапии. Тем самым можно перевести качественные изменения в количественные, которые, как известно, имеют менее тяжелое течение. На сегодняшний день безопасность и результаты генной терапии неизвестны.

Хирургическое лечение

Основными показаниями к хирургическому лечению являются переломы длинных трубчатых костей, врожденные и посттравматические деформации. Так, пациентам с I типом НО в основном необходимо своевременно проводить лечение переломов, тогда как больным с более тяжелыми формами НО следует осуществлять и коррекцию деформации.

Частые переломы, лечение которых требует иммобилизации, ведут к прогрессированию остеопороза, в результате чего формируется замкнутый круг: перелом — иммобилизация — остео-

пороз — перелом. Частота переломов снижается с прекращением роста ребенка. Цель хирургического лечения переломов — устранение и предотвращение смещения отломков, уменьшение болевого синдрома и сокращение сроков иммобилизации с возможностью ранней активизации.

Мягкие ткани играют ключевую роль в формировании дугообразных деформаций длинных трубчатых костей. Мышцы-сгибатели препятствуют росту кости, в результате чего возникает деформация. В области бедра это обусловлено тягой подколенных сгибателей, что приводит к антеролатеральному изгибу кости. В области голени эту функцию выполняют икроножная и малоберцовые мышцы, что вызывает антеромедиальное искривление (рис. 3). Деформированные нижние конечности теряют свою биомеханическую прочность, в результате чего увеличивается нагрузка в области аперкса деформации, что ведет к прогрессированию деформации и возникновению перелома на ее высоте. Цель коррекции врожденных и посттравматических деформаций — снижение частоты переломов и обеспечение правильного роста кости, чтобы вертикализировать ребенка и обучить ходьбе.

Восстановление анатомии конечности и интрамедуллярное шинирование на максимальном протяжении кости — основной принцип хирургического лечения. В литературе описано применение различных конструкций для фиксации костных фрагментов: нетелескопические (стержень Rush, штифт Küntscher), титановые эластичные стержни (TEN), спицы Киршнера, штифты для интрамедуллярного остеосинтеза плечевой кости (UHN) и телескопические интрамедулляр-



Рис. 3. Деформации нижних конечностей при несовершенном остеогенезе

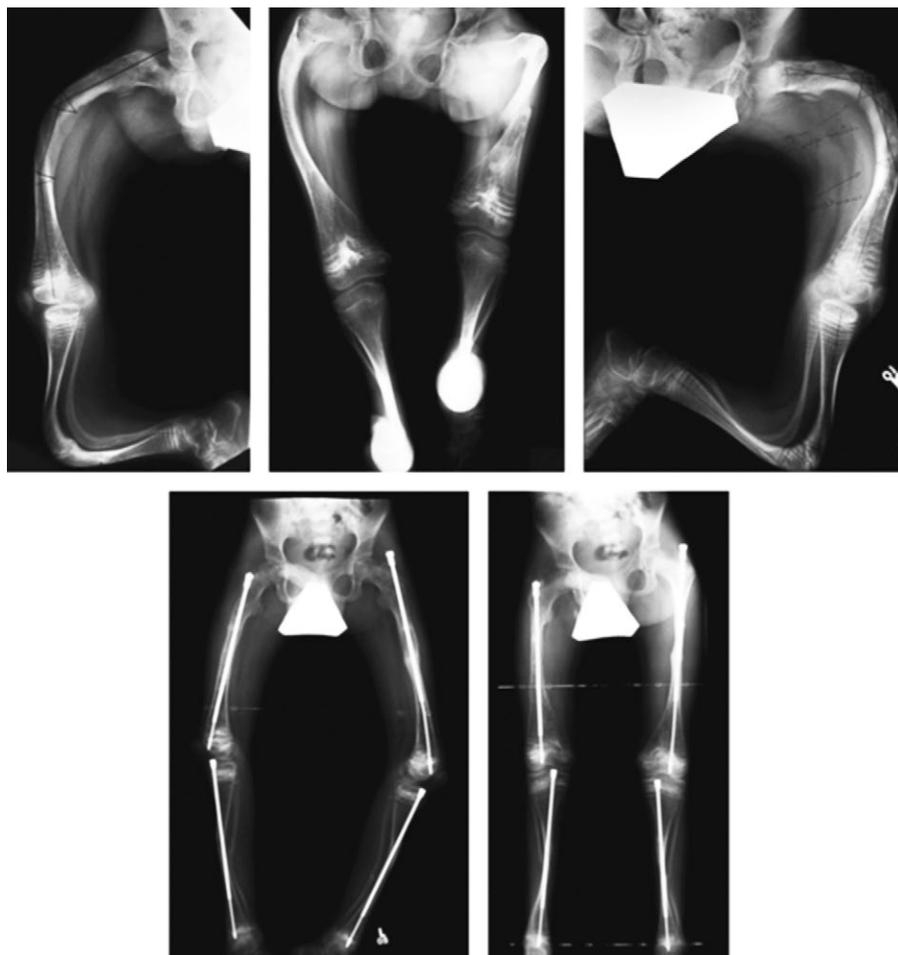


Рис. 4. Коррекция многоплоскостных деформаций нижних конечностей, интрамедуллярная фиксация штифтом Fassier-Duval [57]

ные фиксаторы (штифты Bailey-Dubow, Sheffield, Fassier-Duval), пластины и аппараты наружной фиксации.

По данным ряда авторов, интрамедуллярное шинирование длинных трубчатых костей у пациентов с НО улучшает качество жизни и повышает мобильность [1, 3, 50–52]. С началом применения БФ возможности хирургического лечения значительно расширились. El Sobky et al. продемонстрировали, что дети, которые получали памидронат до операции, имели лучшие результаты, чем дети, которые прошли только хирургическое лечение [53]. Комбинированный мультидисциплинарный подход позволил значительно улучшить результаты лечения [1, 25, 26, 54].

В 1952 г. H. Sofield и E. Millar впервые описали технику множественных остеотомий с последующей установкой интрамедуллярного стержня [55]. Однако в процессе роста кости фиксатор переставал перекрывать всю длину кости, из-за чего возникали рецидивы деформации и перимплантные переломы, требующие повторной операции. В 1963 г. R.W. Bailey и H.I. Dubow впервые предложили телескопическую интраме-

дуллярную систему, которая удлинялась с ростом кости [56]. Однако частота осложнений оставалась высокой, это было связано с недостатком данного фиксатора — вкручиваемый Т-образный наконечник часто мигрировал в мягкие ткани (см. рис. 5, з). В модифицированной версии этого штифта (Sheffield) наконечник был фиксирован к стержням — и проблема была решена (см. рис. 5, а) [51]. Для установки таких стержней требовалось выполнение артротомии смежных суставов, что было особенно травматично при фиксации большеберцовой кости. F. Fassier и P. Duval разработали телескопический штифт с мини-инвазивным антеградным введением, что значительно снизило травматичность операции (рис. 4) [57]. Сплошной стержень фиксировался в дистальном эпифизе за счет резьбовой части. T. Cho et al. предложили свой вариант дистальной фиксации: сплошная часть конструкции имела мечевидный наконечник с отверстием, через которое производилось блокирование в эпифизе при помощи спицы с нарезкой [58]. Была также усовершенствована техника остеотомии. Y. Li et al. предложили выполнять остеотомию из ми-

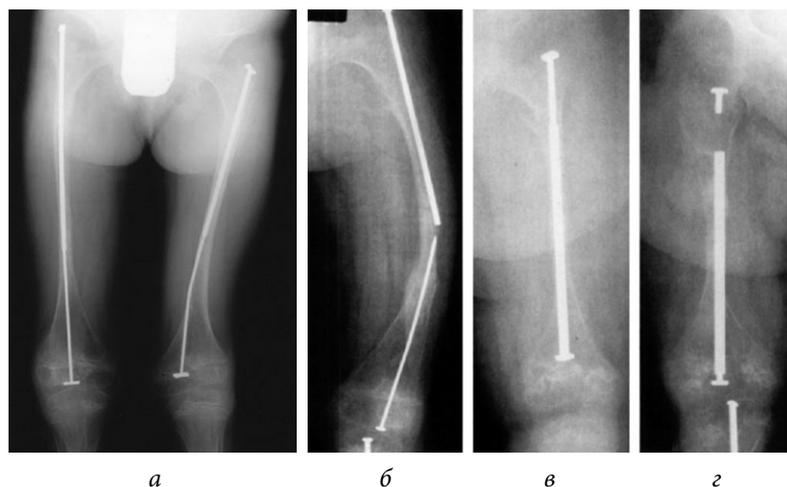


Рис. 5. Интрамедуллярная фиксация штифтом Sheffield, деформация солидной части штифта (а) [51]; рассоединение телескопического штифта (б); миграция дистального конца телескопического стержня (в); миграция Т-образного наконечника штифта Bailey-Dubow (z) [56]

ни-инвазивного доступа с целью сохранения периостального кровообращения и снижения интраоперационной кровопотери [59].

Благодаря усовершенствованию подходов к лечению стало возможным выполнять одномоментные операции на нескольких сегментах, в результате снизилась частота гемотрансфузий, проводимых в послеоперационном периоде.

Несмотря на это, частота осложнений хирургического лечения пациентов с НО остается высокой. Так, при использовании телескопического фиксатора она составляет 50 %, а нетелескопического — 58–87 % [52].

Интрамедуллярный остеосинтез телескопическим стержнем сопряжен с риском деформации стержня (рис. 5, а), рассоединения концов стержня (рис. 5, б), нарушения телескопического эффекта (рис. 5, в), миграции стержня в мягкие ткани и полость сустава (рис. 5, z), прорезывания дистального конца стержня через передний кор-

тикальный слой метаэпифиза, перелома металлофиксатора, ротационной нестабильности.

Нетелескопические фиксаторы также часто мигрируют (рис. 6, а), при их использовании выше риск возникновения переимплантных переломов (рис. 6, б) и чаще требуются ревизионные операции с целью замены на более длинный фиксатор (рис. 6, в). В среднем частота ревизионных операций после использования нетелескопических фиксаторов в 3,5 раза выше, чем после телескопических [54]. Обзор литературы показал, что средняя продолжительность функционирования нетелескопических конструкций составляет 2–2,5 года [50, 53–57].

Считается нецелесообразным изолированное применение пластин из-за высоких рисков переимплантных переломов, связанных с возникновением стрессовой нагрузки на кость у края пластины (рис. 6, z) [60]. Однако в литературе описан комбинированный подход, при котором использовали интрамедуллярный фиксатор и пластину. Так, Cho



Рис. 6. Прорезывание стержня через передний кортикальный слой кости (а); переимплантный перелом (б); рост кости за пределы шинированной зоны (в); переимплантный перелом после остеосинтеза пластиной (z)

et al. предложили использовать пластины с монокортикальным введением винтов для обеспечения ротационной стабильности с последующим удалением пластины после консолидации [61]. А.В. Попков и др., применяя встречный трансфизарный остеосинтез двумя ТЕН, в ряде случаев сочетали его с чрескостным остеосинтезом аппаратом Илизарова для создания ротационной стабильности [62].

Так как частота осложнений при использовании как телескопических, так и нетелескопических стержней остается высокой, на данный момент нет однозначного мнения, какой фиксатор предпочтителен. Специализированные учреждения чаще применяют телескопические штифты последнего поколения с антеградным введением по причине их большей выживаемости и возможности шинировать кость на всем протяжении. По мнению ряда авторов, использование телескопического стержня технически более сложно, такая операция должна выполняться в условиях специализированного учреждения обученным хирургом [52]. Данная конструкция также значительно дороже, и это затрудняет ее применение в малообеспеченных странах. В связи с этим выбор фиксатора должен осуществлять хирург с учетом своих навыков и особенностей пациента.

Существуют разные взгляды на то, в каком возрасте следует выполнять корригирующие операции. Большинство хирургов в настоящее время считает, что их лучше выполнять, когда ребенок приобретает возможность стоять и ходить, то есть начиная с 3–4 лет [50, 54, 56].

Несмотря на то что скорость консолидации переломов у пациентов с НО не отличается от популяционной, несращение у больных НО встречается достаточно часто. J.G. Gamble et al. впервые выявили 12 (19 %) несращений у 10 из 52 пациентов, причем чаще оно возникало у больных с выраженными деформациями и тяжелыми переломами [63]. С.Ф. Munns et al. за год наблюдения за пациентами, принимавшими памидронат, зафиксировали 42 из 155 (27,1 %) несращений переломов и 97 из 162 (59,9 %) в случае выполнения остеотомии [40]. Однако причиной данных осложнений могла быть особенность хирургической техники, а именно применение осцилляторной пилы, вследствие чего возникают термические повреждения кости и нарушается кровоснабжение. Е.А. Anam et al. сообщили, что у 110 пациентов, которым в сумме была сделана 261 операция, после прекращения приема БФ за 4 мес. до операции и при выполнении остеотомии долотом количество несращений значительно снизилось [41].

Первоначально хирургическому лечению подвергались в основном нижние конечности, бед-

ренная и большеберцовая кости. Считалось, что коррекция деформаций верхних конечностей имеет только косметический смысл. Однако деформации препятствовали использованию дополнительной опоры, поэтому возникла необходимость в расширении показаний к хирургическому лечению. Результаты лечения показали, что пациенты смогли лучше себя обеспечивать и качество их жизни возросло [1]. Интрамедуллярный остеосинтез плечевой кости можно выполнять как телескопическими, так и нетелескопическими фиксаторами, основной сложностью является необходимость выделения лучевого нерва [64]. На этапе устранения выраженной деформации необходимо оценивать натяжение нерва для предотвращения тракционного повреждения. Для фиксации костей предплечья чаще всего применяют ТЕН либо спицы Киршнера.

С использованием БФ возможности спинальной хирургии расширились. В результате повышения МПКТ позвонков стали применять транспедикулярную фиксацию, что позволило проводить хирургическое лечение тяжелых переломов, коррекцию и профилактику деформаций позвоночника [36].

Реабилитация

Реабилитационная терапия — важнейший компонент мультидисциплинарного подхода в лечении НО. В исследовании К. Monpetit et al. было показано, что в результате непрерывных занятий в течение 12 недель у детей с НО увеличивалась мышечная сила и расширялся двигательный режим [26]. Пациенты, обладающие хорошим уровнем двигательной активности, переносят меньше хирургических вмешательств в течение жизни, в основном это больные I типом НО [65].

Реабилитацию необходимо начинать с раннего возраста, чтобы помочь ребенку преодолеть страх получения перелома при освоении новых двигательных навыков и адаптироваться к условиям окружающей среды. У данной группы больных реабилитация является важнейшим этапом в лечении травм, переломов и восстановлении после операций. В случае новорожденных с тяжелыми формами НО реабилитация направлена на обучение родителей безопасному обращению с хрупким ребенком. Отмечено, что у пациентов с НО чаще встречаются платицефалия, кривошея и сгибательные контрактуры в тазобедренных суставах, обусловленные использованием мягких поверхностей для укладки ребенка, которые сильно ограничивают его в движении. Для профилактики данных состояний необходимо часто менять

положение ребенка. В положении ребенка на животе распрямляется шейный отдел позвоночника и верхние конечности, а также растягиваются сгибатели бедра. Это помогает научиться переворачиваться и в дальнейшем сидеть. Занятия лечебной физической культурой начинают с контроля положения головы и шеи, балансирования сидя и вертикализации. В старшем возрасте основное внимание уделяют увеличению мышечной силы, функциональному развитию и развитию самостоятельности.

Зачастую дети с тяжелыми формами НО никогда или длительное время не ходили самостоятельно. После выполнения корригирующих операций нижние конечности становятся опороспособными, но пациенты часто боятся встать и опереться на них. Для выполнения этой сложной задачи в отделениях реабилитации используют специализированные вертикализаторы и индивидуальные ортезы, которые стабилизируют нижние конечности со слабыми мышцами и гиперэластичными суставами. Ряд авторов рекомендует осевые нагрузки и упражнения на укрепление мышц в воде, в этом случае риск получения травмы значительно ниже [24]. После коррекции деформаций нижних конечностей Fassier et al. интраоперационно снимают слепки с пациента и изготавливают индивидуальные шарнирные ортезы [57]. У пациентов, которые никогда не ходили до операции, они применяли ортезы типа KAFO, из которых, после восстановления силы квадрицепса, демонтировали модуль на коленный сустав и оставляли только модули на голень и стопу (AFO). У пациентов, которые ходили до операции, применяли ортезы типа AFO.

Заключение

На данный момент ученым не известен конкретный механизм, который ведет к хрупкости кости. Генотипическая и фенотипическая вариабельность НО пока не находит объяснения. В патогенезе данного заболевания пока больше вопросов, чем ответов.

Лечение пациентов с НО должно быть комплексным и осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, состоящей из педиатра, эндокринолога, реабилитолога, травматолога-ортопеда, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога и социального работника. На данный момент не существует стандартов оказания помощи больным НО, каждый пациент требует индивидуального подхода и при подборе медикаментозной терапии, и при планировании хирургического лечения.

Эффективность лекарственной терапии остается низкой, она заключается только в симптоматическом лечении и не устраняет причину заболевания. Несмотря на многочисленные публикации, свидетельствующие о положительном эффекте антирезорбтивной терапии, нет статистически достоверных данных о том, приводит ли она к снижению частоты переломов, уменьшению боли и увеличению мобильности. Благодаря развитию генетических технологий за последние годы обнаружено много новых генов, мутации в которых приводят к НО, что помогает лучше понять патогенез заболевания и развивать направление генной терапии.

Вопрос о том, какие фиксаторы все же лучше — телескопические или нетелескопические, до сих пор обсуждается. Основное преимущество телескопических фиксаторов заключается в снижении частоты повторных операций для замены на более длинные у детей с продолжающимся ростом. Опыт хирургов по всему миру показал, что в первую очередь важно соблюдать следующие принципы лечения пациентов с НО: необходимо полностью устранять деформацию, сохраняя при этом периостальное кровообращение и минимизируя кровопотерю; интрамедуллярная фиксация должна быть на максимальном протяжении кости и обеспечивать возможность ранней реабилитации.

Реабилитационная терапия играет ключевую роль в поддержании и расширении двигательного режима пациента, в преодолении страха получения новых переломов.

Сложность анализа результатов лечения больных НО состоит в малочисленности групп, малой продолжительности наблюдений, высокой вариабельности течения заболевания и отсутствии контрольной группы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Данная работа не финансировалась.

Конфликт интересов. У авторов статьи нет конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность фонду «Хрупкие люди» за организацию лечения пациентов с несовершенным остеогенезом в России.

Вклад авторов

М.Е. Бурцев — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

А.В. Фролов — концепция.

А.Н. Логвинов — сбор и обработка материалов.

Д.О. Ильин — концепция.

А.В. Королев — концепция.

Литература

1. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>.
2. Silience DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):113-129.
3. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):540-557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>.
4. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):627-630. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.8.627>.
5. Van Dijk FS, Silience DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.
6. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. 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;28(3):209-221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>.
7. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0).
8. Ishikawa Y, Bachinger HP. A molecular ensemble in the rER for procollagen maturation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(11):2479-2491. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.04.008>.
9. Bacon S, Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):51-60. <https://doi.org/10.1177/2040622317739538>.
10. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2013;50(1):21-24. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101307>.
11. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):349-357. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>.
12. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006;127(2):291-304. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.039>.
13. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101-116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.
14. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0299-y>.
15. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2869-2892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>.
16. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):943-968. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33909>.
17. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427-3437. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>.
18. Zarate YA, Clingenpeel R, Sellars EA, et al. COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1858-1862. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37664>.
19. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, et al. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0145-1>.
20. Sule G, Campeau PM, Zhang VW, et al. Next-generation sequencing for disorders of low and high bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2253-2259. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2290-0>.
21. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607-3613. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3709-1>.
22. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 224–232. [Ignatovich ON, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, et al. Osteogenesis imperfecta: diagnostic feature. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(3):224-232. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1902>.
23. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta — A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>.
24. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):279-288. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0225-0>.
25. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:145-155. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S113483>.
26. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, et al. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(10):1834-1839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.006>.
27. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol*. 2018;71-72:294-312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>.
28. Щеплягина Л.А., Полякова Е.Ю., Белова Н.А. Несовершенный остеогенез у детей: известные и неиз-

- вестные факты // Лечение и профилактика. – 2017. – № 1. – С. 5–11. [Shcheplyagina LA, Polyakova EY, Belova NA. The imperfect osteogenesis in children: the well-known and unknown factors. *Lechenie i profilaktika*. 2017;1(21):5-11. (In Russ.)]
29. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947-952. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391402>.
30. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3193-3198. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1480>.
31. Pepin MG, Byers PH. What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(4):307-313. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31459>.
32. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(5):758-763. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041232>.
33. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of bisphosphonates on bone mineral density and fracture rate in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23(3):e894-904. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000236>.
34. Костик М.М., Чикова И.А., Бучинская Н.В., и др. Опыт терапии бисфосфонатами детей с несовершенным остеогенезом // Лечение и профилактика. – 2014. – № 3. – С. 13–20. [Kostik MM, Chikova IA, Buchinskaya NV, et al. The experience of bisphosphonates therapy of children with osteogenesis imperfecta. *Lechenie i profilaktika*. 2014;(3):13-20. (In Russ.)]
35. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):367-383. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532>.
36. Sato A, Ouellet J, Muneta T, et al. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by *COL1A1/COL1A2* mutations — genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone*. 2016;86:53-57. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.018>.
37. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):929-933. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2410>.
38. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(1):26-42. <https://doi.org/10.1159/000381713>.
39. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Опыт применения памидроновой кислоты в терапии у детей с несовершенным остеогенезом // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19. – № 5. – С. 282–287. [Yakhyaeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. Experience of the application of pamidronic acid in the therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Russian journal of pediatrics*. 2016;19(5):282-287. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(5\)-282-287](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(5)-282-287).
40. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19(11):1779-1786. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040814>.
41. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, et al. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res*. 2015;30(8):1362-1368. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2486>.
42. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD005088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>.
43. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(3):183-188.
44. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect — a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016;16(1):24-32. PMC5089451 conflict of interest relevant to this article.
45. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(3):479-487. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0208>.
46. Lindsay R, Krege JH, Marin F, et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2395-2410. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>.
47. Sinder BP, Salemi JD, Ominsky MS, et al. Rapidly growing Brlt/+ mouse model of osteogenesis imperfecta improves bone mass and strength with sclerostin antibody treatment. *Bone*. 2015;71:115-123. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.012>.
48. Grafe I, Yang T, Alexander S, et al. Excessive transforming growth factor-beta signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 2014;20(6):670-675. <https://doi.org/10.1038/nm.3544>.
49. Сергеев В.С., Тихоненко Т.И., Буклаев Д.С., и др. Клеточная терапия несовершенного остеогенеза // Тены & клетки. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 22–33. [Sergeev VS, Tikhonenko TI, Buklaev DS, et al. Cell therapy of osteogenesis imperfecta. *Genes and cells*. 2016;11(4):22-23. (In Russ.)]
50. Fassier F, Esposito P, Sponseller P, et al. Multicenter radiological assessment of the Fassier-Duval femoral rodding. In: Proceedings of the Annual meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2006 May 2-6; San Diego, California.
51. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imper-

- fecta using the Sheffield telescopic intramedullary rod system. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80-B(6):999-1004. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b6.0800999>.
52. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(1):52-57. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f35f03>.
 53. el-Sobky MA, Hanna AA, Basha NE, et al. Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B.* 2006;15(3):222-228. <https://doi.org/10.1097/01.bpb.0000192058.98484.5b>.
 54. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, et al. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop.* 2011;5(3):217-224. <https://doi.org/10.1007/s11832-011-0341-7>.
 55. Sofield HA, Millar A. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a ten year appraisal. *J Bone Joint Surg.* 1959;41(8):1371-1391.
 56. Bailey RW, Dubow HI. Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. *Surg Forum.* 1963;14:455-458.
 57. Fassier F, Duval P. New concept for telescoping rodding in osteogenesis imperfecta: preliminary results. In: Proceedings of the Annual meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA); 2001 May 2-5; Cancun, Mexico.
 58. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, et al. Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):1028-1035. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00814>.
 59. Li YH, Chow W, Leong JC. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(1):11-16. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82B1.0820011>.
 60. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J.* 2006;26:37-40.
 61. Cho TJ, Lee K, Oh CW, et al. Locking plate placement with unicortical screw fixation adjunctive to intramedullary rodding in long bones of patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(9):733-737. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01185>.
 62. Мингазов Э.Р., Попков А.В., Кононович Н.А., и др. Результаты применения интрамедуллярного трансфизарного эластичного армирования у пациентов с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза // Гений ортопедии. – 2016. – № 4. – С. 6–16. [Mingazov ER, Popkov AV, Kononovich NA, et al. Results of using transphyseal elastic intramedullary nailing in patients with severe types of osteogenesis imperfecta. *Genij ortopedii.* 2016;(4):6-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-4-6-16>.
 63. Gamble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE. Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70(3):439-443.
 64. Ashby E, Montpetit K, Hamdy RC, Fassier F. Functional outcome of humeral rodding in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2018;38(1):49-53. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000729>.
 65. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, et al. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(4):445-453.

Сведения об авторе

Михаил Евгеньевич Бурцев — аспирант кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «РУДН»; травматолог-ортопед Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1614-1695>. E-mail: drburtsev91@gmail.com, mburtsev@emcmos.ru.

Александр Владимирович Фролов — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «РУДН»; заведующий отделением травматологии Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии, Москва.

Алексей Николаевич Логвинов — аспирант кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «РУДН»; травматолог-ортопед Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии, Москва.

Дмитрий Олегович Ильин — канд. мед. наук, травматолог-ортопед Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии, Москва.

Андрей Вадимович Королев — д-р мед. наук, профессор кафедры ФГАОУ ВО «РУДН»; медицинский директор Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии, Москва.

Mikhail E. Burtsev — MD, PhD Student in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia. E-mail: drburtsev91@gmail.com, mburtsev@emcmos.ru.

Aleksandr V. Frolov — MD, PhD, Assistant Professor in Department of Traumatology, Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon, Chief of Trauma Department of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.

Aleksei N. Logvinov — MD, Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO); PhD Student in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dmitry O. Ilyin — MD, PhD, Orthopaedic Trauma Surgeon of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.

Andrey V. Korolev — MD, PhD, D.Sc., Professor in Department of Traumatology and Orthopaedics, Peoples' Friendship University of Russia; Orthopaedic Trauma Surgeon, Chief Doctor and Medical Director of European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics (ECSTO), Moscow, Russia.