

Несовершенный остеогенез.
Руководство для педиатров и семейных врачей
(терапевтов).

Ноябрь 2007

Данное руководство не защищено авторским правом и находится в публичном доступе.
Официальное разрешение на копирование и распространение не требуется.

Для получения дополнительных копий обращайтесь в Национальный информационный центр при Национальном Институте здравоохранения, Отделение Остеопороза и заболеваний, связанных с костными патологиями
Адрес в г. Бетесда, штат Мэриленд, США: 2 AMC Circle, Bethesda, MD 20892-3676
Телефон: 1-800-624-2663
E-mail: NIAMSBONEINFO@mail.nih.gov

Этот буклет (на английском языке) также можно найти на сайте американского Национального Института артрита, скелетно-мышечных и кожных заболеваний: www.niams.nih.gov/bone

Данное руководство предоставлено Национальным информационным центром при Национальном Институте здравоохранения, Отделение Остеопороза и заболеваний, связанных с костными патологиями, совместно с Фондом помощи больным несовершенным остеогенезом.

Национальный Институт здравоохранения настоятельно рекомендует больным несовершенным остеогенезом, а также их семьям, принимающим решение о лечении, обращаться к квалифицированным медикам.

Национальный информационный центр при Отделении Остеопороза и заболеваний, связанных с костными патологиями, Национального Института здравоохранения создан:

Национальным Институтом артрита, скелетно-мышечных и кожных заболеваний при поддержке:

Национального Института педиатрии и развития человека,
Национального Института стоматологических и черепно-лицевых исследований,
Национального Института диабета, заболеваний пищеварительного тракта и почек,
Отделения женского здоровья при Национальном Институте здравоохранения,
Отделения женского здоровья при Министерстве здравоохранения и социального обеспечения США
и Национального Института процессов старения.

Национальный Институт здравоохранения входит в состав Министерства здравоохранения и социального обеспечения США

Благодарности

Отделение Остеопороза и заболеваний, связанных с костными патологиями, Национального Института здравоохранения выражает свою благодарность Френсису Глорье, Отцу Ордена милосердия, Доктору медицинских наук, Доктору философских наук, за редактирование, а также всем медикам и членам семей пациентов, принимавшим участие в создании данной брошюры.

Редакторы:

Френсис Глорье, Отец Ордена милосердия, Доктор медицинских наук
Отделения хирургии, педиатрии и генетики человека, Университет МакДжилл
Директор по исследованиям Детской больницы Шрайнерс, Монреаль, Канада

Авторы:

Питер Байерс, Доктор медицинских наук
Директор Клиники медицинской генетики и Лаборатории коллагеновой диагностики
Университет Вашингтона, г. Сиэтл, штат Вашингтон

Холи Синтас, физиотерапевт, Доктор наук
Координатор физиотерапевтических исследований Департамента реабилитационной
медицины
Национальный Институт здравоохранения, г. Бетесда, штат Мэриленд, США

Наоми Линн Гербер, Доктор медицинских наук
Директор Центра исследований хронических заболеваний и дисфункций
Университет Джорджа Мейсона, г. Фейрфакс, штат Виржиния, США

Горацио Плоткин, Доктор медицинских наук
Начальник медицинской службы департамента Фармнадзора и медицинской информации
Корпорация Джензим, г. Кембридж, штат Массачусетс, США

Дэвид Роуи, Доктор медицинских наук
Кафедра генетики и биологии развития
Университет при Центре здравоохранения Коннектикута, г. Фармингтон, штат Коннектикут,
США

Ричард Уэнстрап, Доктор медицинских наук
Вице-президент, Директор медицинской службы
Мириад Дженетикс Инкорпорэйтэд, г. Солт Лейк Сити, штат Юта, США

Присцилла Уокастер, Доктор медицинских наук
Семейный врач (терапевт), г. Ван Бурен, штат Миссури, США

Эми Джексон, Доктор медицинских наук
Семейный врач (терапевт), г. Орландо, штат Флорида, США

Родители-соавторы:

Эллен Пейнтер Доллар, г. Уэст Хартфорд, штат Коннектикут, США

Мишель Хофхайн, дипломированная медицинская сестра, г. Камарийо, штат Калифорния, США

Анджела Манкузо, г. Спрингфилд, штат Виржиния, США

Гретхен Штраух, г. Монтвиль, штат Нью-Джерси, США

Содержание:

<u>Введение</u>	4
<i><u>Определение:</u></i>	4
<i><u>Частота проявления</u></i>	4
<i><u>Роль врача-терапевта</u></i>	4
<i><u>Продолжительность жизни</u></i>	4
<i><u>Генетика</u></i>	4
<i><u>Наследственность</u></i>	4
<u>Диагностика, клинические признаки и классификация</u>	4
<i><u>Диагностика</u></i>	4
<i><u>Клинические признаки</u></i>	4
<i><u>Классификация</u></i>	4
<i><u>Другие виды несовершенного остеогенеза</u></i>	4
<i><u>Другие возможные диагнозы (неправильная диагностика)</u></i>	4
<i><u>Жестокое обращение с детьми</u></i>	4
<u>Роль медиков в лечении несовершенного остеогенеза</u>	4
<i><u>Роль специализированных клиник для лечения несовершенного остеогенеза и исследовательские программы</u></i>	4
<i><u>Развитие</u></i>	4
<i><u>Рост</u></i>	4
<i><u>Лабораторные исследования</u></i>	4
<u>Лечение</u>	4
<i><u>Адаптация поведения и образа жизни</u></i>	4
<i><u>Сопровождение ортопеда</u></i>	4
<i><u>Скелетно-мышечные проблемы</u></i>	4
<i><u>Реабилитация, физиотерапия, занимающая терапия и физическая активность</u></i>	4
<i><u>Медикаментозное лечение – бифосфонаты</u></i>	4
<i><u>Медикаментозное лечение – гормон роста</u></i>	4
<i><u>Медикаментозное лечение – терипаратид (синтетический гормон околощитовидной железы)</u></i>	4
<u>Результаты общих клинических исследований и предписания по лечению</u>	4
<i><u>Сердечнососудистая система</u></i>	4
<i><u>Соединительные ткани</u></i>	4
<i><u>Эндокринная система</u></i>	4
<i><u>Желудочно-кишечный тракт</u></i>	4
<i><u>Слух</u></i>	4
<i><u>Применение медикаментов</u></i>	4

<u>Неврология</u>	4
<u>Питание</u>	4
<u>Боли</u>	4
<u>Почки</u>	4
<u>Респираторная функция</u>	4
<u>Зубы</u>	4
<u>Вопросы общей заботы о здоровье</u>	4
<u>Измерение артериального давления</u>	4
<u>Иммунизация</u>	4
<u>Респираторные инфекции</u>	4
<u>Сердечно-легочная реанимация</u>	4
<u>Регулярные осмотры и анализы (скрининги)</u>	4
<u>Вес</u>	4
<u>Уход за новорожденными</u>	4
<u>Кровать и постельные принадлежности</u>	4
<u>Подгузники</u>	4
<u>Упражнения и физическая активность</u>	4
<u>Питание</u>	4
<u>Запоры</u>	4
<u>Как обращаться с ребенком</u>	4
<u>Борьба с уплощением черепа</u>	4
<u>Боли</u>	4
<u>Автомобильные кресла</u>	4
<u>Психологическая, эмоциональная и социальная поддержка</u>	4
<u>Школа</u>	4
<u>Переход к медицинскому сопровождению для взрослых</u>	4
<u>Исследования</u>	4
<u>Мифы</u>	4
<u>Источники</u>	4
<u>Книги и брошюры</u>	4
<u>Статьи в журналах и главы из книг общего характера</u>	4
<u>Статьи из журналов – Обвинения в жестоком обращении с детьми</u>	4
<u>Статьи из журналов – Лечение</u>	4
<u>Организации</u>	4

<u><i>Основные клинические программы</i></u>	4
<u><i>Фонд несовершенного остеогенеза</i></u>	4
<u><i>База данных по несовершенному остеогенезу</i></u>	4
<u><i>Социальные организации и ресурсы – Сайты</i></u>	4
<u><i>Организации, предоставляющие биохимические и ДНК анализы</i></u>	4

«Дети с несовершенным остеогенезом и их семьи сталкиваются с целым комплексом проблем в нескольких областях: анатомии, лечении, адаптации и социализации. Некоторые из этих проблем настолько огромны, что не могут быть полностью решены...» (Синтас и Гербер, «Дети с несовершенным остеогенезом: стратегии максимизации развития», 2005)

Введение

Несовершенный остеогенез (НО) – генетическое заболевание, широко известное как болезнь хрупких костей. Большинство врачей за время своей работы сталкиваются с очень небольшим числом пациентов, страдающих этим заболеванием. Это руководство предоставит не только описание НО, но и сможет стать отправной точкой в помощи врачам при принятии профессиональных решений. Руководство было подготовлено при поддержке Фонда Несовершенного остеогенеза и специалистов в области его лечения.

Последние исследования значительно расширили объемы доступной информации об остеогенезе и его лечении. Список источников с подобного рода информацией публикуется в конце данного руководства. (См. раздел «Источники», стр.38)

Определение:

- НО представляет собой наследственное состояние соединительной ткани.
- В большинстве случаев, НО вызван доминантной мутацией генов COL1A1 или COL1A2, кодирующих коллаген I типа. У людей, страдающих НО, содержание коллагена меньше нормы или он значительно худшего качества, нежели нормальный коллаген.
- Считается, что менее 10% случаев выявления НО вызвано рецессивной мутацией других генов коллагеновой цепочки. Были выявлены мутации гена LEPRE1, отвечающего за пролил-3-гидроксилазу, а также мутации гена, отвечающего за протеин хрящевых тканей (CRTAP).
- У людей, страдающих НО пятого и шестого типов, не выявлено генных мутаций генов, кодирующих коллаген первого типа.
- Отличительной чертой НО является хрупкость костей, их подверженность переломам.
- НО воздействует одновременно на качество костной ткани и ее массу.
- У некоторых больных НО проявляется нарушениями роста, слуха, поражениями кожных покровов, кровеносных сосудов, мышц, сухожилий и зубов.
- НО отличается многообразием типов: от легкой степени поражения, при которой не происходит деформаций, формируется нормальное телосложение и немногочисленные переломы, до крайне тяжелых форм с летальным исходом уже в перинатальном периоде.
- Лечение НО становится все более доступным.
- Люди, страдающие НО, в течение всей жизни сталкиваются с проблемами медицинского характера, однако, все чаще живут здоровой и продуктивной жизнью.

Частота проявления

- По оценкам специалистов, от 25000 до 50000 человек в США страдают НО.
- Считается, что на каждые 12000-15000 детей рождается один ребенок с НО.
- НО встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, также, как у разных расовых и этнических групп.

Роль врача-терапевта

- Терапевт может помочь семье объективно оценить состояние ребенка.
- Он/она может разработать план лечения, который позволит улучшить качество жизни пациента, обеспечит набор и развитие костной массы, сделав акцент на движении, самостоятельности и социальной интеграции.
- Кабинет врача-терапевта может стать для ребенка единой отправной точкой, своего рода, базой для лечения координированной группой врачей-специалистов.
- Терапевт может работать со всей семьей, чтобы обеспечить удовлетворение всех медицинских, психологических, социальных потребностей, а также потребности в дальнейшем развитии и образовании.

Продолжительность жизни

- Продолжительность жизни пациентов зависит от типа НО (См. «Классификация», стр.12)
- Легкие и средние формы НО не влияют на продолжительность жизни.
- НО третьего типа с прогрессирующими деформациями может сократить продолжительность жизни вследствие особой подверженности пациентов респираторным инфекциям и проблемам сердечно-сосудистого характера, однако, постоянно возрастает число таких пациентов, доживших до позднего среднего и пенсионного возраста.
- Самая тяжелая форма НО – НО второго типа встречается реже всего. Очень часто эта форма НО ведет к летальному исходу уже в неонатальном периоде. Также часто летальны и тяжелые рецессивные формы НО. Изучаются возможности лечения, включающие в себя искусственную вентиляцию легких, а для детей, способных самостоятельно дышать, - применение бифосфонатов off-label (то есть инструкция по применению препарата не содержит НО в списке одобренных показаний) (См. «Медикаментозное лечение – Бифосфонаты», стр.24). Иногда первоначальный диагноз НО II типа у новорожденных позднее идентифицируется как тяжелая форма НО третьего типа.

Генетика

- У большинства людей с НО присутствует мутация в одном из двух генов, COL1A1 или COL1A2, кодирующих коллаген первого типа.

- Более 800 мутаций генов COL1A1 или COL1A2 были обнаружены в 7 и 17 хромосомах.
- При менее распространенных среднетяжелых и тяжелых формах НО типов V и VI, мутаций в генах, кодирующих коллаген первого типа, не выявлено. На данный момент каких-либо других специфических генных мутаций для этих типов НО также не выявлено, тем не менее возможными мутировавшими генами считаются гены, отвечающие за развитие и структуру костной ткани. (См. «Тип V» и «Тип VI», стр.16-17).
- Считается, что менее 10% всех случаев НО является следствием рецессивных мутаций генов коллагеновой цепочки. Были выявлены мутации гена LEPRE1, отвечающего за пролил-3-гидроксилазу, а также мутации гена, отвечающего за протеин хрящевых тканей (CRTAP).
- Существуют некоторые редкие формы НО, генетические причины которых пока неизвестны.

Наследственность

- В большинстве семей НО наследуется аутосомным (не зависимым от пола) доминантным способом.
- Зачастую НО наследуется от родителя с НО.
- Обычно характер мутаций внутри семьи является идентичным, однако их проявление (то есть степень тяжести НО и количество переломов) варьируется у разных членов семьи.
- Достаточно распространенными являются и новые спонтанные мутации, с которыми связано большинство случаев НО у детей, родители которых не страдают этим заболеванием.
- Новые мутации могут провоцировать развитие НО любого типа, необязательно только второго и третьего типов.
- Некачественное или недостаточное питание, воздействие токсинов окружающей среды, а также употребление алкоголя во время беременности, по всей видимости, не влияют на развитие новых мутаций.
- Описаны случаи рецессивной наследственности НО, связанные мутациями с генов пролил-3-гидроксилазы (LEPRE1) и протеина хрящевых тканей (CRTAP). Одна из мутаций, выявленных в гене LEPRE1, особенно характерна для афроамериканцев и западных африканцев.
- Рецессивный НО и в редких случаях мозаичная форма НО нередко повторяется у детей клинически здоровых родителей.
- Клинически здоровым родителям без признаков НО, имеющих ребенка с этим заболеванием, рекомендована консультация генетика при планировании следующей беременности. Если НО ребенка вызван доминантной мутацией, существует вероятность от 2 до 5%, что при каждой следующей беременности рожденный ребенок будет страдать НО. Если причиной развития НО стал генный мозаицизм родительских клеток при наличии доминантной мутации, то вероятность рождения ребенка с НО в результате каждой последующей беременности составляет от 10 до 50%. При рецессивных мутациях вероятность рождения еще одного ребенка с НО – 25%.
- Существуют генетические тесты, которые позволяют выявить:
 - Ранее не диагностированный НО у одного из родителей

- о Является ли один из родителей мозаичным носителем НО доминантной мутации
- о Являются ли родители или их дети носителями рецессивной формы НО.

Диагностика, клинические признаки и классификация

Диагностика

- Первичная диагностика основывается, прежде всего, на **клинических** проявлениях.
- Нередко сложно диагностировать легкие и средние по тяжести формы НО у новорожденных и маленьких детей.
- Возможно, потребуется консультация таких специалистов, как генетик, ортопед и эндокринолог, обладающих опытом лечения НО разных типов.
- Лабораторные исследования помогут исключить наличие других заболеваний, предоставят информацию для дальнейшего медикаментозного лечения и, иногда, подтвердят диагноз путем выявления генных мутаций.

Процесс диагностики должен включать в себя следующие этапы:

- Формирование полной медицинской истории, включая течение беременности и роды
- Оценка семейной истории
- Осмотр пациента

Рентген: Рентгенологические исследования могут выявить остеопению (низкую массу и плотность костной ткани), переломы (новые, скрытые, давно зажившие), дугообразное искривление трубчатых костей, компрессионные переломы позвоночника, вставочные кости по ходу швов черепа. Вставочные кости, представляющие собой добавочные кости черепа, островками образующиеся там, где обычно расположена единая кость, выявляются примерно у 60% больных НО. Вставочные кости могут быть также выявлены у детей с целым рядом других нарушений.

Лабораторные исследования: диагностические анализы существуют для доминантной и рецессивной форм НО. Они включают:

- Молекулярный анализ коллагена – ДНК-анализ генов COL1A1 и COL1A2 из образца крови или слюны
- Биохимический анализ коллагена – анализ протеина в посевах фибробластов из образца кожи
- Отдельные исследования на основе биопсии кожи и установления последовательности расположения аминокислот в генах, кодирующих протеин хрящевых тканей (CRTAP) и пролил-3-гидроксилазу (LEPRE1) для выявления рецессивной формы НО

Выявление аномалий в одном из вышеперечисленных анализов позволит поставить диагноз.

В отношении лабораторных исследований необходимо отметить, что:

- По оценкам, более 90% мутаций, которые вызывают НО доминантного типа, выявляются в результате анализа ДНК.
- Любые другие анализы крови, отличные от уже упомянутых ДНК-анализов, не являются основанием для медицинских заключений и диагностики НО.
- Анализы мочи и крови помогут исключить другие возможные заболевания, отличные от НО.
- Отрицательные результаты анализов коллагена и ДНК, тем не менее, не исключают наличие НО.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Денситометрия): денситограмма, или исследование минеральной плотности кости, методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет проанализировать объем костной ткани, а не ее качество. Низкие показатели свидетельствуют о предрасположенности к переломам, причиной которой, впрочем, неединственной возможной, может быть НО. Показатель минеральной плотности костей обычно ниже нормы у пациентов с любой формой НО.

Биопсия костной ткани: в случае, если возможно ее проведение, биопсия подвздошной кости выявляет любой тип НО. Биопсия костной ткани является инвазивной операцией, требующей общего наркоза. Операция, также как и исследование полученного образца, должны проводиться опытными специалистами. Минимальный вес ребенка для проведения биопсии – не менее 10 кг (22 фунта). Биопсию костной ткани можно также провести во время ортопедической хирургической операции.

Клинические признаки

НО отличается большим спектром клинических проявлений. У человека с НО могут присутствовать лишь некоторые из них. Некоторые проявления связаны с возрастом и не будут обнаружены у новорожденного или маленького ребенка. Другие признаки характерны только для НО определенного типа. Более того, у новорожденного или маленького ребенка с относительно легкой формой НО не будет выявлена деформация костей.

Клинические признаки НО, помимо переломов, могут быть следующими:

- Склеры могут быть темнее нормальных, иметь синий или сероватый оттенок. Несмотря на то, что изменение цвета белков часто упоминается в качестве характеристики НО, встречается оно только примерно в 50% случаев. Склеры светло-голубого цвета встречаются у детей, не страдающих НО, в возрасте до 1,5 лет. Насыщенный оттенок белков и/или его наличие у ребенка старше 2 лет может считаться основанием для дальнейших анализов на НО. У людей с синими белками насыщенность оттенка склер может варьироваться. Белки могут значительно посветлеть по мере взросления ребенка.
- Несовершенный дентиногенез, характеризующийся прозрачными, неокрашенными, хрупкими и ломкими зубами, выявляется примерно у 50% пациентов с НО, особенно при тяжелых формах НО. Аномалии в развитии зубов проявляются с появлением первых зубов. У ребенка со здоровыми молочными зубами несовершенный

дентиногенез не разовьется. Степень проявления несовершенного дентиногенеза обычно одинакова для членов одной семьи.

- Костные аномалии могут включать деформацию ребер, килевидную или воронкообразную деформацию грудной клетки, искривление длинных костей, компрессионные переломы, искривление позвоночника, сколиоз, кифоз средней тяжести и аномальную форму черепа.
- Остеопения может быть выявлена с помощью рентгена или анализа минеральной плотности костей.
- Обхват головы может быть больше нормы или же голова может выглядеть большой относительно небольшого тела.
- Родничок зарастает позже обычного.
- Вставочные кости в черепе обнаруживаются примерно у 60% людей, страдающих НО.
- Треугольная форма лица характерна для тяжелых форм НО.
- По достижении взрослого возраста может начаться потеря слуха. Она редко происходит раньше.
- Строение тела может быть непропорциональным. Длина рук и/или ног или же рост может быть меньше, чем у здоровых детей. Длина самого тела относительно длины рук и ног может быть меньше нормы вследствие компрессионных переломов позвоночника. Грудная клетка может иметь эмфизематозную (бочкообразную) форму.
- Новорожденные часто маловесны для своего возраста, тогда как дети более старшего возраста весят больше нормы относительно своего роста.
- Кожа может быть очень мягкой, подверженной легкому образованию гематом и синяков.
- Суставы могут быть излишне подвижными, нестабильными, а ступни зачастую плоскими.
- Большинство детей с НО обладают недостаточной мышечной массой и слабыми мышцами.
- Повышенная чувствительность к жаре и холоду с обильным потоотделением характерна для некоторых пациентов.
- Развитие крупной моторики может отставать от нормального вследствие переломов и/или гипотонии. У ребенка могут отсутствовать навыки личной гигиены, ухода за собой, самостоятельного передвижения, могут возникать трудности при переносе ребенка из инвалидного кресла.
- Интеллектуальное развитие соответствует норме.
- Примерно в 5% случаев избыточное формирование костных мозолей, обычно, как следствие перелома или хирургического вмешательства, может свидетельствовать о наличии НО пятого типа.

Классификация

Начиная с 1979, НО классифицируется по типам в соответствии со схемой, разработанной доктором медицинских наук Дэвидом Силленсом. Эта классификация основывается на различиях в способах наследования НО, клинических признаках и результатах рентгеновских исследований. Описание различных типов НО может предоставить врачу и семье пациента некий общий прогноз развития болезни, однако, не предскажет степень двигательной активности и результаты лечения. Необходимо также отметить, что степень тяжести

проявления НО сильно варьируется, и различные типы НО представляют собой лишь условно обозначенные границы в огромном спектре проявлений. Именно поэтому степень тяжести НО у пациентов с одним и тем же его типом значительно варьируется. Схема классификации НО продолжает развиваться по мере появления новой информации о НО.

Тип I

- НО первого типа – самая легкая и самая распространенная форма этого заболевания. На ее долю приходится примерно 50% всех больных НО.
- НО первого типа проявляется в средней хрупкости костей, относительно небольшом количестве переломов и минимальной деформации конечностей. Возможно полное отсутствие переломов до того момента, пока ребенок не начнет ходить.
- У детей с НО чаще происходят вывихи плечевых и локтевых суставов, нежели у здоровых детей.
- У некоторых детей могут быть неочевидны проявления НО или переломы. Другие же перенесли многочисленные переломы трубчатых костей, компрессионные переломы позвоночника и испытывают хронические боли.
- Интервалы между переломами могут значительно варьироваться.
- После завершения периода роста, число новых переломов значительно сокращается.
- Зачастую белки ребенка имеют синий оттенок.
- Обычно, ребенок отличается средним или чуть меньшим относительно здоровых членов своей семьи ростом, который соответствует возрастным нормам.
- Очень распространена потеря слуха, которая обычно происходит в ранней молодости, но также возможна и в детстве.
- Признаки несовершенного дентиногенеза зачастую отсутствуют.
- НО первого типа наследуется аутосомно-доминантно. Он может быть унаследован от пораженного родителя, или же в семьях, члены которых не страдают НО, стать следствием спонтанной генной мутации. Спонтанные генные мутации широко распространены.
- Биохимические анализы посева кожных фибробластов показывают, что количество коллагена первого типа ниже нормы. Структура коллагена соответствует норме.
- Люди с НО первого типа часто испытывают психологическое давление вследствие того, что выглядят абсолютно здоровыми для обывателей, но должны, тем не менее, соблюдать меры предосторожности из-за чрезмерной хрупкости своих костей.
- Отсутствие очевидных симптомов болезни у некоторых детей приводит к проблемам в школе, особенно в среде сверстников.
- Очень важными проблемами в уходе за ребенком с НО первого типа станут задержка развития крупной моторики, слабость и излишняя подвижность суставов и сухожилий, мышечная недостаточность, необходимость предотвращать периодически переломы и защищать позвоночник (См. раздел «Адаптация поведения и образа жизни», стр.21). Дети с НО и их родители будут нуждаться в эмоциональной поддержке на каждом следующем этапе развития ребенка. Члены семьи должны всегда иметь при себе документы, подтверждающие диагноз НО, во избежание обвинений в жестоком обращении с ребенком в отделении скорой помощи больницы.
- План лечения должен **максимизировать подвижность и двигательную активность** ребенка, способствовать набору костной массы и развитию мускулатуры.

Физиотерапия, раннее начало лечения, и как можно больше упражнений и любой физической активности значительно улучшат результаты лечения.

Тип II:

- НО второго типа – самая тяжелая форма НО.
- При рождении для детей с НО второго типа характерны слишком короткие конечности, маленькая грудная клетка и мягкий череп. Ноги часто находятся в позиции, схожей с расположением лап лягушки.
- Результаты радиологических (рентгеновских) исследований весьма характерны и включают в себя полное отсутствие или низкую минерализацию костей черепа; уплощенные позвонки; очень короткие, сильно раздвинутые широкие кости бедра; ребра часто бывают широкими и короткими, с рахитическими четками (гипертрофия хряща в месте прикрепления ребер к грудине); очевидны патологии развития трубчатых костей.
- Очевидны внутриутробные переломы черепа, трубчатых костей или позвоночника.
- Склеры обычно темно-синего или серого цвета.
- Легкие недоразвиты.
- Дети с НО второго типа при рождении маловесны.
- Часто проявляются проблемы с дыханием и глотанием.
- Возможна макроцефалия, хотя случаи микроцефалии редки.
- Большинство детей с НО второго типа умирает по прошествии нескольких недель с момента рождения. Те, кто живет дольше, зачастую умирают от респираторных и сердечнососудистых осложнений.
- НО второго типа является следствием спонтанной (new dominant mutation) доминантной мутации генов, кодирующих коллаген первого типа, или родительского мозаицизма. Схожие крайне тяжелые формы НО, такие как тип VII и VIII, вызваны рецессивной мутацией других генов (См. раздел «Тип VII» и «Тип VIII», стр.17).
- Родителям ребенка с НО второго типа рекомендуется консультация генетика при планировании следующей беременности.
- Принципиально важные аспекты медицинской помощи состоят в постановке точного диагноза, консультации генетика, эмоциональной поддержке семьи и борьбе с поражениями респираторной и сердечнососудистой систем. Новорожденные, способные самостоятельно дышать, а также те, у кого выявлена тяжелая форма НО третьего типа, могут быть кандидатами для лечения бифосфонатами «офф-лейбл». На данный момент, памидронат ‘Aredia’¹) является единственным бифосфонатом, действие которого было изучено на новорожденных с НО. Исследования результатов лечения продолжаются. (См. раздел «Медикаментозное лечение – Бифосфонаты», стр.24).

Тип III:

¹ Конкретные названия препаратов включены в эту публикацию исключительно в качестве примера. Их упоминание не означает, что они рекомендованы Министерством здравоохранения США или любым другим государственным органом к применению. Также как отсутствие упоминания других лекарственных препаратов не означает, что их качество является неприемлемым.

- НО третьего типа является самой тяжелой формой НО у детей, переживших неонатальный период. Степень ломкости костей и количество переломов сильно варьируется.
- Этот тип НО характеризуется структурными патологиями в коллагене первого типа. При этом даже этот поврежденный коллаген присутствует в структуре костей в недостаточном количестве.
- При рождении у детей зачастую укороченные деформированные (изогнутые) конечности, маленькая грудная клетка и мягкий череп.
- Широко распространены проблемы с дыханием и глотанием.
- При рождении возможны многочисленные переломы трубчатых костей и ребер.
- Частые переломы трубчатых костей, излишнее натяжение и напряжение мышц на мягких костях, повреждение хрящевых пластинок роста ведет к дугообразному искривлению и прогрессирующей деформации костей. У детей рост значительно отстает от нормы, а рост взрослого пациента обычно составляет менее 102 см (или 3 футов, 6 дюймов).
- Весьма распространены случаи искривления позвоночника, компрессионные переломы позвоночника, развитие сколиоза и деформация грудной клетки.
- Измененная структура хрящевой пластины роста кости придает форму «поп-корн» метафизам и эпифизам.
- Голова обычно выглядит большой относительно размеров тела.
- Характерна треугольная форма лица, вызванная гипертрофией головы и недоразвитостью лицевых костей.
- Склеры могут быть белыми или иметь голубоватый, фиолетовый, серый оттенок.
- Часто, но не всегда, встречается несовершенный дентиногенез.
- Большинство случаев НО третьего типа становится результатом доминантной мутации гена, кодирующего коллаген первого типа. Нередко такие мутации спонтанны. Схожие крайне тяжелые формы НО седьмого и восьмого типов вызваны рецессивной мутацией других генов (См. раздел «Тип VII» и «Тип VIII», стр.17).
- Для здоровых родителей ребенка с НО третьего типа рекомендована консультация генетика при планировании следующей беременности.
- Важными аспектами ухода за пациентом с НО третьего типа станет необходимость предотвращения цикличности переломов; правильный выбор времени для остеосинтеза штифтом; контроль сколиоза; контроль респираторной функции; разработка адаптационной программы, которая позволит справляться с маленьким ростом и усталостью; эмоциональная поддержка семьи, особенно в период младенчества; применение бифосфонатов офф-лейбл. (См. раздел «Медикаментозное лечение – Бифосфонаты», стр.24).
- Необходимо уделить особое внимание трудностям социальной адаптации, организации досуга и отдыха, поддержке жизненной стойкости пациента.
- План лечения должен максимизировать подвижность и функцию, обеспечить набор костной массы и мышечной силы, включать как можно больше упражнений и физическую активность.

Тип IV:

- Степень поражения больных НО четвертого типа средняя. Эта форма НО может варьироваться по степени тяжести от относительно небольшого числа переломов,

характерного и для первого типа НО, до более тяжелых проявлений, схожих с НО третьего типа.

- Диагноз может быть поставлен уже при рождении, но зачастую определяется позже.
- У ребенка могут отсутствовать переломы до тех пор, пока он не начнет ходить.
- У людей с НО четвертого типа происходит задержка роста, степень которой варьируется от незначительной до тяжелой. Это один из факторов, отличающих этих больных от пациентов с НО первого типа.
- Дугообразное искривление трубчатых костей встречается достаточно часто, однако, степень его проявления меньше, нежели при НО третьего типа.
- Белки часто имеют синеватый оттенок у новорожденных, степень насыщенности цвета варьируется. Склеры могут посветлеть и приобрести нормальный цвет уже в детстве или по достижении взрослого возраста.
- Рост ребенка может быть ниже возрастной нормы.
- Зачастую плечевые кости и бедра короче нормы.
- Распространены переломы трубчатых костей, компрессионные переломы позвоночника, сколиоз, слабость связок.
- Возможно как проявление, так и отсутствие признаков несовершенного дентиногенеза.
- НО четвертого типа наследуется аутосомно-доминантно. Зачастую генные мутации спонтанны.
- Для этого типа НО характерна патология структуры коллагена первого типа. При этом даже этот поврежденный коллаген присутствует в структуре костей в недостаточном количестве.
- Важными аспектами ухода за пациентом с НО четвертого типа станет необходимость предотвращения цикличности переломов; правильный выбор времени для остеосинтеза штифтом; контроль сколиоза; разработка адаптационной программы, которая позволит справиться с маленьким ростом и усталостью; эмоциональная поддержка семьи, особенно в период младенчества пациента; применение бифосфонатов офф-лейбл. (См. раздел «Медикаментозное лечение – Бифосфонаты», стр.24).
- Члены семьи всегда должны иметь при себе документы, подтверждающие диагноз НО, во избежание обвинений в жестоком обращении с детьми в приемном покое больниц.
- Необходимо уделить особое внимание трудностям социальной адаптации, организации досуга и отдыха, поддержке жизненной стойкости пациента.
- План лечения должен максимизировать подвижность и функциональную активность, обеспечить набор костной массы и мышечной силы, включать как можно больше упражнений и физическую активность.

Исследования кости с НО под микроскопом, проведенные доктором медицинских наук Френсисом Глорье в Детской больнице Шрайнерс в Монреале, выявили группу пациентов, НО которых по своим клиническим признакам относится к НО четвертого типа, однако, кости которых обладали очевидными особенностями. Подробный анализ историй болезни этой группы пациентов выявил целый ряд других общих признаков. В результате этого исследования к классификации НО по Силленсу были добавлены два новых типа – пятый и шестой. Необходимо отметить, что для этих типов НО:

- Нехарактерен дефицит коллагена первого типа.
- Основные проблемы лечения близки по характеру к лечению НО четвертого типа.
- Для окончательного диагноза необходимы специфические рентгенографические исследования и исследования кости.

Тип V:

- НО пятого типа отличается проявлениями средней тяжести. Этот тип НО близок к НО четвертого типа по частоте переломов и степени деформации скелета.
- Главной отличительной чертой этого типа НО является образование гипертрофированных костных мозолей на длинных костях в местах переломов или хирургического вмешательства.
- Появление гипертрофированных костных мозолей может быть также спонтанным.
- Кальциноз (обызвествление) межкостной перепонки, соединяющей диафизы лучевой и локтевой костей, ограничивает вращение предплечья и может вызывать смещение суставной головки лучевой кости.
- Женщины, страдающие НО пятого типа, при планировании беременности должны пройти исследование для выявления возможных гипертрофированных костных мозолей на подвздошной кости.
- НО пятого типа является доминантно наследуемым. На его долю приходится 5% всех случаев НО средней тяжести и тяжелых форм.

Тип VI:

- НО шестого типа встречается крайне редко. Эта форма НО средней тяжести, симптомами напоминающая НО четвертого типа.
- Отличительной особенностью этого типа НО является характерная патология минерализации кости, выявляемая при биопсии.
- Тип наследования для этой формы НО, скорее всего, рецессивный, однако, это пока не доказано.

Рецессивно наследуемые типы НО (Тип VII и Тип VIII):

- Рецессивно наследуемые типы НО были выявлены относительно недавно. В отличие от НО доминантной наследственности при этих формах НО нет патологии генов, кодирующих коллаген первого типа.
- Эти типы НО становятся результатом мутаций двух генов, отвечающих за посттрансляционную модификацию коллагена:
 - Гена, регулирующего развитие хрящевых тканей (CRTAP)
 - Гена, отвечающего за пролил-3-гидроксилазу (LEPRE1)
- Рецессивная форма НО была выявлена у людей с летальными, тяжелыми и средней тяжести формами НО. Подтверждений существования рецессивного НО в легкой форме нет. Рецессивная форма наследования проявляется менее, чем в 10% случаев НО.
- У родителей ребенка с рецессивно унаследованным НО шанс появления еще одного больного ребенка составляет 25%. Здоровые дети человека с рецессивной формой НО в двух из трех случаев являются носителями рецессивного гена.

Тип VII:

- Некоторые случаи НО седьмого типа напоминают четвертый тип НО по клиническим признакам и симптомам.
- Другие случаи напоминают НО второго типа, за исключением того, что у новорожденных с седьмым типом белые склеры, маленькая голова и круглое лицо.
- Зачастую плечевые и бедренные кости короче нормы.
- Часто рост ниже нормы.
- Очень распространена соха vara – деформация бедренной кости, характеризующаяся уменьшением шейно-диафизарного угла по сравнению с минимальной возрастной нормой.
- Седьмой тип НО является результатом рецессивного наследования мутировавшего гена CRTAP (ген хрящевых тканей). Частичное (10%) присутствие протеина хрящевых тканей ведет к костной дисплазии средней тяжести. Полное отсутствие – к летальному исходу во всех идентифицированных случаях.

Тип VIII:

- Случаи НО восьмого типа схожи с НО второго и третьего типов по симптомам и проявлению, за исключением нормально окрашенных склер.
- НО восьмого типа характеризуется чрезвычайной задержкой роста и крайней недостаточностью минерализации костей.

- Причина возникновения НО восьмого типа кроется в отсутствии или дефиците пролил-3-гидроксилазы, вызванных мутациями гена LEPRE1.

Другие виды несовершенного остеогенеза

Следующие состояния встречаются редко, однако, характеризуются хрупкостью костей в сочетании с другими значительными симптомами. За более детальной информацией обращайтесь к книге «Детские кости: биология и болезни», Ф. Глорье и соавторы, 2003.

- Синдром «остеопороз-псевдоглиома»: этот синдром представляет собой тяжелую форму НО, которая ведет к слепоте. Является результатом мутации гена LRP5, отвечающего за протеин 5, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности.
- Синдром Коула-Карпентера: представляет собой НО в сочетании с краниосиностозом (преждевременное зарастание черепных швов, ограничивающее рост черепа и приводящее к его деформации) и проптозом (смещение кпереди) глазных яблок.
- Синдром Брука: представляет собой НО в сочетании с врожденной контрактурой суставов. Является результатом мутаций гена PLOD2 (проколлаген-лизин 2-оксоглутарат 5-диоксигеназа 2), отвечающего за лизил-гидроксилазу костных тканей. Это негативно сказывается на образовании коллагеновых поперечных связей.
- НО и синдром Элера-Данлоса: симптомами этого недавно выявленного синдрома являются хрупкость костей в сочетании с гиперподвижностью суставов. Дети, подверженные этому синдрому, страдают от быстро прогрессирующих множественных искривлений позвоночника.

Другие возможные диагнозы (неправильная диагностика)

- Среди заболеваний со схожими с НО симптомами можно выделить гипофосфатазию, юношескую болезнь Педжета (хронический деформирующий остеит), рахит, идиопатический юношеский остеопороз, врожденные патологии метаболизма витамина D, болезнь Кушинга, дефицит и плохая усвояемость кальция.
- Недоношенные дети подвержены риску развития остеопении в первый год жизни.
- Синдром Элера-Данлоса типов VIIA и VIIB, которые характеризуются нестабильными связками и подвижностью суставов, также отличаются предрасположенностью больного к переломам.

Жестокое обращение с детьми

- По оценкам специалистов, у 7% детей переломы по невыясненным причинам связаны с не диагностированным ранее заболеванием.
- Ребенок, у которого характер и количество переломов не соответствуют спровоцировавшей их травме, при отсутствии подтверждения небрежного или жестокого обращения со стороны взрослых, должен пройти обследование на НО или другие возможные диагнозы. В соответствии с рекомендациями издания «Здоровье костей и остеопороз: Отчет по общей хирургии» (2004 г.), «педиатры, ортопеды, врачи отделения скорой помощи и другие специалисты, сталкивающиеся с переломами у детей, в особенностях множественными, или переломами в семейной истории, должны рассматривать возможность наличия у ребенка НО».

- Может потребоваться консультация генетика, ортопеда или эндокринолога, имеющих опыт лечения различных форм НО.
- Легкая форма НО, не диагностированная ранее в семье, зачастую похожа на намеренно причиненные травмы.
- **НО – это клинический диагноз. Отрицательные результаты молекулярных или биохимических исследований не исключают наличия НО, поскольку некоторые его формы являются результатом генных мутаций в тех генах, которые не подвергались исследованиям. Более того, выше упомянутые анализы не выявляют всех людей с изменениями в проверяемых генах. Положительные результаты анализов обычно свидетельствуют о наличии у ребенка НО.**
- Члены семьи должны иметь при себе справки, подтверждающие диагноз НО, во избежание обвинений в жестоком обращении с ребенком в отделении скорой помощи.

Роль медиков в лечении несовершенного остеогенеза

- Программа лечения корректируется в зависимости от потребностей конкретного ребенка. Плодотворным является согласованный уход со стороны нескольких специалистов. Более подробную информацию о моделях взаимодействия различных специалистов для лечения НО можно найти в книге «Подходы к междисциплинарному лечению детей с несовершенным остеогенезом», Шьяссон и соавторы, 2004.
- Среди вовлеченных специалистов могут быть генетики, эндокринологи, неврологи, ортопеды, реабилитологи, отоларингологи. Могут быть необходимы консультации логопедов и специалистов по развитию речи, диетолога, психолога и доступ к специализированному адаптирующему оборудованию.
- Поскольку НО зачастую негативно сказывается на работе дыхательных путей и всей респираторной системы, для родителей, посещающих кабинет врача, важно изолировать своего ребенка от детей с острыми респираторными и другими инфекционными заболеваниями, особенно во время сезонных вспышек этих болезней.

Роль специализированных клиник для лечения несовершенного остеогенеза и исследовательские программы

- Целый ряд медицинских центров в США и Канаде имеют специализированные клиники по лечению НО и/или исследовательские программы, зачастую в рамках центров по изучению генетики или костной дисплазии. Составлен список таких клиник и предоставляемых ими услуг. (См. раздел «Организации, Основные клинические программы», стр.43).
- Наилучшие результаты приносят скоординированные действия одновременно нескольких опытных в лечении НО специалистов в разных областях.
- Информация о специализированных клиниках должна быть доступна для неонатологов.

Развитие

- НО не влияет на умственные способности ребенка и его способность к обучению.
- Развитие крупных мышц у ребенка может нарушено вследствие переломов; общая слабость мышц; ненормальные размеры, форма и пропорции тела; неправильное положение длинных (трубчатых) костей и суставов; боли.
- Большинству детей с НО необходимы раннее врачебное вмешательство, а также физические нагрузки и развивающая терапия.
- Некоторым детям требуются занятия по развитию речи и контроля за мышцами полости рта.
- **Всем детям с НО показаны безопасные физические упражнения общеоздоровительного и реабилитационного характера.**

Рост

- Для некоторых форм НО характерен значительный недостаток роста.
- Непропорциональная длина ног может стать следствием переломов или патологии хрящевых пластинок роста. Такие диспропорции должны быть исследованы специалистом по формированию походки, чтобы ребенок не потерял способность ходить.
- Боли в спине и бедрах характерны для всех форм НО из-за неправильного расположения.
- У новорожденных, особенно с НО третьего типа, возможно уплощение затылочной части черепа вследствие хрупкости костей. Возможны проблемы с удерживанием головы. (См. раздел «Борьба с уплощением черепа», стр.32)
- Для дополнительной информации обратитесь к графикам соотношения роста и веса в материалах «Развитие роста и веса в течение 4 лет терапии», книга «Педиатрия», Цейтлин и соавторы, 2003.

Лабораторные исследования

- Вследствие перелома возможно повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.
- У детей с тяжелыми формами НО возможна гиперкальциурия. Необходимы исследования для ее выявления. Лечение необходимо только в случае образования у ребенка камней в почках.
- Возможен нефрокальциноз, который, тем не менее, не влияет на работу почек.
- Дисфункции щитовидной железы нехарактерны для НО.

Лечение

Поскольку вылечить НО невозможно, лечение его направлено на минимизацию числа переломов, хирургическое исправление деформаций, увеличение костной массы и снижение хрупкости костей, уменьшение болей и максимизацию подвижности и независимого функционирования.

Лечение, предписанное в настоящее время, включает:

- адаптацию поведения и образа жизни во избежание ситуаций, которые могут повлечь за собой перелом
- ортопедическую хирургию
- лечение сколиоза
- **реабилитацию, включающую водные процедуры и физическую активность**
- специальное оборудование, в том числе обеспечивающее передвижение
- контроль веса

Лечение, изучаемое в настоящее время, включает:

- **оральное и внутривенное применение бифосфонатов**
- **применение гормона роста**

Следующие препараты были признаны неэффективными и не предписываются в настоящее время:

- витамин С
- фторид натрия
- магнезия
- анаболические стероиды
- кальцитонин

Адаптация поведения и образа жизни

- Специальные техники, защищающие позвоночник, позволят стоять, сидеть и вставать.
- Необходимо избегать физической активности, провоцирующей скручивание или сотрясение позвоночника (например, прыжки).
- В случае необходимости адаптировать домашнюю и школьную обстановку к маленькому росту, отсутствию физической силы, чтобы способствовать независимому передвижению и самообслуживанию.
- Необходимо обеспечить безопасность среды жизнедеятельности. Для маленьких детей важно убрать с пола любые препятствия, которые могут повлечь за собой несчастный случай.
- Крайне важно разработать систему здорового питания и ввести в привычку физические упражнения, которые позволят увеличить костную массу и избежать проблем излишнего веса.

Сопровождение ортопеда

- Задача ортопеда состоит в лечении переломов, предотвращении и исправлении деформаций костей.
- Значительную роль в работе ортопеда играют фиксация, шинирование, применение ортопедических аппаратов и протезирование.
- Остеотомия (рассечение кости) для интрамедуллярного остеосинтеза применяется для исправления сильного дугообразного искривления трубчатых костей.
- Интрамедуллярный остеосинтез также рекомендован детям с многочисленными повторными переломами трубчатых костей.

- Для решения проблем остеосинтеза, таких как разный размер костей и их потенциальный рост, существует большой выбор стержней. Две основных категории – это телескопические и нетелескопические стержни.
- **Телескопические стержни для остеосинтеза сделаны таким образом, что могут удлиняться по мере роста костей, тем самым откладывая проблему повторной операции по их замене. Примерами телескопических стержней могут служить:**
 - Стержень Дубова - Бейли
 - Стержень Фассье- Дюваля

Стержни Фассье-Дюваля являются единственными одобренными Федеральным управлением США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов (Food & Drug Administration) стержнями для остеосинтеза у пациентов с НО.
- Нетелескопические стержни не удлиняются. Их необходимо заменять, если кость ребенка выросла и начала дугообразно искривляться. Нетелескопические стержни – единственная опция для детей с очень короткими и тонкими костями. Среди примеров нетелескопических стержней:
 - Спицы Киршнера
 - Стержни Раша
 - Стержни Вильямса
 - эластичные стержни
- Металлические пластинки, костные гвозди или винты для соединения костных обломков не рекомендуются для хирургического лечения переломов у детей с НО. Эти приспособления создают короткий твердый сегмент кости, которая, скорее всего, сломается выше или ниже расположения пластины. Костные гвозди или винты очень плохо укрепляются на костях с НО, а долгосрочное использование металлической пластины приводит к истончению кости под пластиной.
- **Вследствие того, что обездвиженность влечет за собой снижение плотности костной массы, а тяжелый гипсовый корсет может сам стать причиной новых переломов, опытные в лечении НО ортопеды рекомендуют использовать максимально легкие материалы для фиксации перелома при минимальных возможных периодах обездвиженности, а также ограничить использование кокситных гипсовых повязок.**
- **Кости, пораженные НО, заживают примерно с такой же скоростью, что и здоровые кости.**
- Возможно увеличение периодов заживания и такие проблемы, как несращение костей.
- Обездвиженность как следствие операции может усугубить остеопению и потерю мышечной массы, а также функциональной силы. План реабилитации должен как можно скорее заставить ребенка двигаться. Даже детям с НО средней тяжести необходима будет физиотерапия после перелома или операции.
- Во время операций также необходимо учитывать:
 - риски, связанные с анестезией из-за несовершенного дентиногенеза, порока сердца и гипертермии
 - сложности интубации
 - риск возникновения переломов во время предоперационного перемещения и манипуляций
 - разрывы и другие формы разрушения кожных покровов
 - потерю пациентом силы вследствие обездвиженности.

Более подробную информацию о роли и методах работы ортопеда для лечения НО, включая операции по остеосинтезу штифтом, можно найти в книге «Подходы к междисциплинарному лечению детей с несовершенным остеогенезом», Шьяссон и соавторы, 2004.

Скелетно-мышечные проблемы

- Сколиоз является серьезной проблемой для целого ряда форм НО. Поэтому необходимо учитывать, что:
 - Степень распространения деформаций позвоночника среди больных тяжелыми формами НО крайне высока.
 - Степень деформированности позвоночника увеличивается с возрастом. Часто встречается стремительно прогрессирующая деформация, все аспекты которой должны находиться под тщательным наблюдением.
 - Фиксация позвоночника имеет ограниченную эффективность, поскольку она не останавливает искривление и его прогресс, и при этом, может причинить вред детям с тяжелыми формами НО. В настоящее время изучаются возможности адаптированной фиксации позвоночника для детей с искривлениями позвоночника средней тяжести и первым типом НО.
 - Быстро прогрессирующее искривление может потребовать артродеза.
- Многие дети с НО страдают от кифоза.
- При всех формах НО возможны компрессионные переломы позвоночника. Члены семьи должны знать, как защищать позвоночник ребенка и избегать его сотрясений.

Реабилитация, физиотерапия, занимающая терапия и физическая активность

- Большинству детей с НО полезны программы физической активности.
- План лечения должен способствовать поддержанию оптимального уровня физической активности. Необходимо как можно раньше ввести физические упражнения, направленные на общее мышечное укрепление, и аэробные нагрузки, а также, если это возможно, обеспечить безопасное самостоятельное передвижение ребенка.
- Существует множество способов развивать физическую силу у новорожденных детей, и избежать тем самым таких деформаций, как кривошея, характерная для НО.
- Критически важным для избежания переломов и деформаций является выбор положения ребенка. Очень важно не оставлять ребенка с НО в одном и том же положении, будь то лежачем или сидячем, надолго.
- Обездвиженность влечет за собой снижение сухой мышечной массы, ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы, а также стремительное снижение плотности костей.
- Необходима специальная восстанавливающая терапия после переломов, которая позволит справиться с последствиями обездвиженности и снижения плотности костей и силы.

- Целями физиотерапии должны быть расширение возможностей функционирования ребенка, поддержка его хорошей физической формы и его независимое перемещение.
- Упражнения должны предписываться в зависимости от развития и потребностей конкретного ребенка. Необходимо сделать упор на формировании осанки, положении ребенка во время той или иной формы активности, а также на развитии выносливости.
- Любая форма досуга может стать развлечением, источником общения и физической нагрузки для детей с НО.
- Необходимы водная терапия и плавание.
- Более подробное описание физической активности, рекомендованной для детей с НО, можно найти в книге «Дети с несовершенным остеогенезом: стратегии максимизации развития», Синтас и Гербер, 2005.

Медикаментозное лечение – бифосфонаты

Лекарственные препараты типа бифосфонатов представляют собой мощные ингибиторы резорбции кости (вещество, предотвращающее разрушение костной ткани). В настоящее время они одобрены Федеральным управлением США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов для предотвращения и лечения остеопороза, болезни Педжета, потери кости в результате рака или лечения от рака. Ни одно из лекарственных средств класса бифосфонатов не имеет среди показаний лечение НО, однако, многие врачи прописывают бифосфонаты офф-лейбл для больных НО. Исследования, начатые в 1990-е годы, по применению бифосфонатов в лечении НО и других заболеваний костной ткани продолжаются в настоящее время.

Краткий обзор исследований действия бифосфонатов

Знания, полученные на данный момент о действии бифосфонатов при лечении НО, могут быть представлены следующими выводами:

- Преимущества от использования бифосфонатов, по данным медицинских источников, состоят в уменьшении количества переломов, увеличении плотности костей, нормализации потоотделения, облегчении болей.
- Применение бифосфонатов в сочетании с физиотерапией, по данным исследований, увеличивает степень подвижности больных НО.
- Наибольший положительный эффект от применения бифосфонатов испытывают новорожденные и дети с более тяжелыми формами НО.
- Максимальный эффект от применения бифосфонатов достигается в течение первых 3-4 лет лечения.
- Эффект от лечения зависит от роста организма, поэтому, чем меньше (моложе) ребенок, тем более эффективно лечение.
- Рекомендуется вносить всех детей, получающих бифосфонаты, в список пациентов, участвующих в исследовании Институтского наблюдательного совета США (аналог Комитета по этике), с целью регулярного мониторинга их состояния. В случае, если это невозможно, рекомендуется проведение консультации со специалистом,

непосредственно проводящем исследование, для определения доз и последующих мер контроля, соответствующих возрасту ребенка и типу его НО.

- Большинство детей, попавших в списки изучения действия бифосфонатов на больных с НО, страдают от НО третьего или четвертого типа, или же перенесли 4 серьезных перелома за 2 года, однако, критерии варьируются. В настоящее время данных, подтвержденных исследованиями, о необходимости применения бифосфонатов у пациентов с легкими формами НО или редкими переломами нет.
- Лечение бифосфонатами можно начинать уже в раннем младенческом возрасте, однако, у детей с тяжелыми формами НО возможны проблемы с дыханием во время первой инфузионной терапии.
- Побочными эффектами краткосрочного действия являются острая реакция с симптомами, аналогичными симптомам гриппа, после первой инфузионной терапии, расстройство работы желудочно-кишечного тракта при оральном приеме бифосфонатов, и набор веса.
- Вследствие потенциального риска для плода, применение бифосфонатов не рекомендуется беременным женщинам или женщинам, планирующим беременность.

Сферы дополнительных исследований действия бифосфонатов

По целому ряду вопросов, связанных с лечением бифосфонатами детей с НО, ведутся дополнительные исследования, суть которых сформулирована ниже:

- Несмотря на то, что повышение минеральной плотности костей является распространенной реакцией организма на применение бифосфонатов, тем не менее, не у всех пациентов снижается число переломов.
- Оптимальная дозировка и продолжительность лечения все еще не определены. Ученые исследуют эффект от сниженных доз, возможность перерыва в лечении после 3-5 лет применения бифосфонатов, а также программу постепенной отмены лекарства.
- Долгосрочные эффекты от применения бифосфонатов на костях растущих детей включают в себя утолщение трубчатых костей. Этот аспект наряду со многими другими пока полностью не изучен. В настоящее время изучаются утолщение трубчатых костей, риски, связанные с прерыванием на длительный срок естественного цикла обновления костной ткани, а также возможная аккумуляция микроповреждений кости.
- Необходимо проведение жесткого контроля за исследованиями применения бифосфонатов у детей с НО, чтобы подтвердить результаты наблюдений.
- Продолжаются исследования по следующим вопросам:
 - Потенциальный риск отложения бифосфонатов в кости и как результат – гиперплотные, но хрупкие кости.
 - Случаи увеличения сроков заживания кости после остеотомии у некоторых детей на фоне применения бифосфонатов.
 - Увеличение риска переломов при прекращении лечения растущего ребенка.

Бифосфонаты и остеонекроз челюсти (омертвление костной ткани):

Остеонекроз челюсти был отмечен у взрослых, прошедших курс лечения бифосфонатами. Большинство случаев зарегистрировано у пациентов с диагнозом «рак», прошедших инфузионную терапию дозами, значительно превышающими те, что применяются для лечения НО. Во многих случаях остеонекроз челюсти был спровоцирован стоматологической операцией. На данный момент случаев остеонекроза челюсти у детей и подростков, проходящих лечение бифосфонатами, не выявлено. Тем не менее, до получения дальнейшей информации, рекомендованы следующие меры предосторожности:

- По возможности, обеспечить проведение стоматологических операций до начала лечения бифосфонатами.
- Проводить курс лечения антибиотиками до стоматологической операции.
- Не возобновлять лечение бифосфонатами до полного заживления места проведения операции.
- Будет разумно отложить удаление зубов мудрости (третьего моляра) до получения дальнейшей информации.

Дополнительные источники информации о лечении бифосфонатами детей с НО включают: «Эффективные практики клинического лечения несовершенного остеогенеза» (Фонд НО, 2007) и «Подходы к междисциплинарному лечению детей с несовершенным остеогенезом» (Шьяссон и соавторы, 2004).

Медикаментозное лечение – гормон роста

- Исследователи одновременно в нескольких медицинских центрах изучают вопрос применения гормона роста для больных НО.
- Результаты варьируются.
- В настоящий момент стандартных предписаний по применению нет.

Медикаментозное лечение – терипаратид (синтетический гормон окологипофизарной железы)

- Терипаратид (Фортео) не подходит для лечения детей вследствие риска возникновения рака костных тканей. Этот препарат изучается на предмет применения у взрослых.

Результаты общих клинических исследований и предписания по лечению

Сердечнососудистая система

- Число случаев врожденных патологий у детей с НО сопоставимо со статистикой по детям, не страдающим НО.
- Наиболее часто у больных НО встречаются такие формы сердечнососудистых патологий, как порок клапанов аорты и пролапс митрального клапана.
- Операции по замене клапана успешно проводятся у больных НО.
- Специфические мутации генов коллагена могут стать причиной предрасположенности больных НО к аневризме аорты.

Соединительные ткани

- Вследствие относительно высокой степени хрупкости капилляров легко образуются синяки/кровоподтеки/гематомы.
- Для больных НО характерны пониженные показатели адгезии тромбоцитов и фактора Фон Виллебранда.
- Кожа больных НО значительно менее эластична и подвержена образованию шрамов в месте наложения швов.
- У больных НО снижена сила мышц, что особенно заметно при тяжелых и средних формах НО.
- Для НО характерна гиперподвижность суставов, вследствие которой возможны частые растяжения и вывихи бедра, плеча и локтевого сустава.
- Широко распространено плоскостопие.
- У новорожденных часто встречаются грыжи. Они возникают чаще, чем у здоровых детей.

Эндокринная система

- Для детей с НО первого типа характерно утолщение склеры.
- При других формах НО возможно истончение склеры.
- Цвет склеры отчасти связан с ее прозрачностью, а также с тем, что аномалия развития сетчатки приводит к рассеиванию определенных световых волн.
- Толщина роговой оболочки ниже нормы при любой форме НО.
- У детей с НО первого типа возможно появление старческой дуги, которое, однако, не связано с повышенным содержанием холестерина.
- Близорукость у больных НО встречается чаще, чем среди людей, не страдающих НО.

Желудочно-кишечный тракт

- Для больных НО характерны запоры.
- У детей с тяжелыми формами НО запорам способствуют и патологии развития/деформации таза (такие, например, как protrusio acetabuli (болезнь Отта-Хробака)).

Слух

- Вследствие структурных и костных аномалий в строении уха у людей с НО происходит значительная потеря слуха к тридцати годам.
- Среди других патологий, влияющих на слух, встречаются деформации ушной раковины (в сторону уменьшения), вдавленность завитка ушной раковины и проблемы с вестибулярным аппаратом.
- Педиатр должен регулярно проверять слух у ребенка с НО.
- Полная проверка слуха опытным детским специалистом должна быть проведена в возрасте от 3 до 4 лет или непосредственно перед школой. В дальнейшем аналогичные проверки должны осуществляться каждые три года.
- У детей с ограниченным слухом проверка должна осуществляться ежегодно.
- При наличии в истории семьи прецедентов потери слуха ее членами или частых гайморитов/ушных инфекций, ребенок с НО может быть предрасположен к ранней потере слуха.
- Детям и членам их семей необходимо знать о способах защиты слуха.

Применение медикаментов

- Дозировка лекарственных препаратов должна всегда определяться в соответствии с весом ребенка, а не его возрастом, даже для детей старшего возраста и подростков.
- Некоторые нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты замедляют заживление костей после переломов.

- Необходимо минимизировать применение стероидных препаратов вследствие их негативного влияния на костный метаболизм (они могут вызывать вторичный остеопороз).

Неврология

- Платибазия характерна для детей с тяжелыми формами НО и может быть осложнением летального характера. Частота случаев неизвестна. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что при наличии симптомов платибазии, не всегда происходит их ухудшение.
- Для некоторых детей с тяжелыми формами НО характерна гидроцефалия. Однако большая голова сама по себе не всегда свидетельствует о гидроцефалии, а потому не требует шунтирования.

Питание

- Детям с НО требуется сбалансированное питание с адекватным возрасту и весу ребенка содержанием воды, клетчатки, кальция, витамина Д.
- Во избежание проблем ожирения, детям с ограниченной подвижностью необходима помощь диетолога.

Боли

- То, что дети с НО испытывают меньше болей, нежели другие пациенты, является мифом.
- Боли в костях могут быть сильными и хроническими.
- Первая помощь при переломах должна включать соответствующее обезболивание.
- Новорожденным и детям с хроническими и острыми болями, особенно при переломах бедренных костей, на короткое время могут быть необходимы обезболивающие препараты сильнее ибупрофена.

Почки

- Для среднетяжелых и тяжелых форм НО характерна гиперкальциурия. При этом, только примерно 20% больных НО, страдающих от гиперкальциурии, испытывают проблемы из-за камней в почках.
- **Большие дозы кальция в качестве пищевой добавки могут негативно повлиять на камни в почках.**

Респираторная функция

- Уменьшение объемов грудной клетки и ее деформации могут привести к рестриктивным нарушениям легких при тяжелых формах НО.
- Осложнения на легкие могут быть связаны с переломами ребер, кифозом, мышечной недостаточностью грудной клетки, с нарушениями работы сердечных клапанов, а также с хроническим бронхитом или астмой.
- Патологии коллагена легких негативно сказываются на работе легких.
- Респираторные осложнения, в том числе пневмония, нередко становятся причиной смерти пациентов с НО, особенно с третьим его типом.
- Могут быть показаны дополнительный кислород, двухуровневая вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях или бронхолитические средства при астме.
- Даже в случае, если НО не является сам по себе причиной проблем с легкими, их проявление может быть более тяжелым у больных НО любого типа.
- У больных НО любого типа выше число случаев заболеваний астмой или пневмонией, нежели у здорового населения.

Зубы

- Приблизительно 50% детей с НО страдают несовершенным дентиногенезом.
 - Степень тяжести несовершенного дентиногенеза не связана со степенью тяжести проблем развития скелета.
 - Степень тяжести варьируется у членов одной семьи, страдающих НО.
 - Молочные зубы всегда более затронуты, нежели зубы постоянные.
 - Для защиты хрупких молочных зубов могут потребоваться коронки (защитные колпачки).
- Часто встречается неправильный прикус.
- Возможно ортодонтическое лечение.
- Может понадобиться хирургическая ортодонтия вследствие недоразвитости челюсти (гипопластическая челюсть) или измененного положения базальных костей.

Вопросы общей заботы о здоровье

- Проблемы общей заботы о здоровье людей с НО такие же, как у остального населения.
- Следует ожидать типичных детских болезней.
- Необходимо принимать меры предосторожности, чтобы избежать переломов во время общего осмотра.
- Дозировки медицинских препаратов всегда должны соответствовать весу пациента, а не его возрасту, даже по достижению пациентом взрослого возраста.
- Дети с НО более подвержены инфекциям уха, нежели их здоровые сверстники. Необходимо лечить эти инфекции во избежание снижения/потери слуха.

Измерение артериального давления

- Манжеты аппаратов для измерения давления могут стать причиной перелома у людей с НО.
- Не используйте аппараты с автоматической подачей воздуха в манжету.
- Если возможно, избегайте измерения давления на руке, подвергавшейся повторным переломам, или дугообразно искривленной.

Иммунизация

- **Противопоказаний для иммунизации детей с НО нет – они могут получать те же вакцины, что и здоровые дети.**
- **Для некоторых детей с НО в связи с проблемами респираторного характера и опасностью возникновения переломов ребер из-за кашля может быть полезна вакцинация от пневмонии и гриппа.**

Респираторные инфекции

- Дети с любой формой НО изначально предрасположены к респираторным инфекциям.
- Респираторные инфекции могут протекать острее у детей с НО третьего типа.

Сердечно-легочная реанимация

- Противопоказаний для сердечно-легочной реанимации нет.
- Необходимо правильно рассчитать силу нажатия на грудину, чтобы добиться правильной глубины нажатия.
- Обычно детям с НО требуется менее сильное нажатие на грудину, нежели здоровым детям.

Регулярные осмотры и анализы (скрининги)

- Целесообразна регулярная проверка зрения и слуха.
- По достижению ребенком с НО 10 лет необходимо провести дополнительное исследование у квалифицированного аудиолога, специализирующегося на работе с детьми. Также рекомендовано аудиологическое исследование при поступлении в школу.
- Начиная с раннего возраста необходимо проводить осмотр позвоночника для максимально раннего выявления сколиоза.
- Если ребенок включен в списки проводящихся по НО исследований, может потребоваться регулярный анализ плотности костной ткани. Целесообразно проведение такого анализа по достижении пациентом взрослого возраста или начала нового курса лечения для оценки дальнейшей динамики и сравнения показателей.

Вес

- Необходим постоянный контроль веса, поскольку ожирение создает дополнительные проблемы и нагрузку на скелет.
- Может быть полезна консультация диетолога, особенно, если у ребенка маленький рост и ограниченное передвижение.

Уход за новорожденными

Кровать и постельные принадлежности

- Наиболее целесообразно использование стандартного матраса для детской кроватки.
- Использовать водные или излишне мягкие матрасы и постельные принадлежности нельзя.
- Для защиты затылка может потребоваться гелевая подушка.

Подгузники

- При замене подгузника у ребенка с НО, нельзя приподнимать младенца за лодыжки – это может повлечь за собой перелом.
- Поддерживая одной рукой ягодицы ребенка, чтобы приподнять его, другой рукой необходимо убрать/заменить подгузник.

Упражнения и физическая активность

- Программа дозированных физических упражнений необходима уже в младенчестве.
- Купание позволяет ребенку с НО двигаться в комфортной для него среде.
- **Не рекомендуется, как это было ранее, носить младенца с НО на подушке.**
- **Младенцам с НО необходимо часто в течение дня менять позу. Наиболее полезно для ребенка держать его на руках, носить на своем плече или класть на бок в кроватку.**
- Более подробную информацию о подходящей для младенцев физической активности и мерах предосторожности в обращении с ними можно найти в книге «Дети с несовершенным остеогенезом: стратегии максимизации развития», Синтас и Гербер, 2005.

Питание

- Грудное молоко является прекрасным источником калорий для новорожденных, включая новорожденных с НО. Дети с НО, за исключением очень тяжелых случаев, способны сосать грудь.

- У некоторых детей с НО недостаточно развит сосательный рефлекс, поэтому им требуются небольшие частые кормления.
- У новорожденных с тяжелыми формами НО могут быть проблемы с дыханием и/или глотанием, что, безусловно, сказывается на их способности питаться.
- Комбинация маленького роста, проблем с кормлением и медленного роста ребенка может быть ошибочно принята за отставание в развитии.
- Для того, чтобы у младенца отошел воздух, проглоченный во время кормления, необходимо очень аккуратно и легко похлопывать его по спине, возможно даже обмотав руку мягкой тканью, или аккуратно поглаживать его по спине.
- По мере взросления младенца может потребоваться консультация детского диетолога, чтобы обеспечить переход к мягкой пище.

Запоры

- Медикаменты, избыточное потоотделение и деформации таза могут способствовать запорам.

Как обращаться с ребенком

- **Все манипуляции с ребенком, страдающим НО, должны быть медленными, методичными и аккуратными.**
- **Ни в коем случае нельзя дергать, тянуть, выкручивать, сгибать, применять любого рода давление и пытаться выпрямить руки или ноги младенца с НО.**
- **Беря на руки ребенка с НО, нельзя держать его за подмышки или грудную клетку. Такие действия могут стать причиной перелома ребер. Необходимо, одной рукой поддерживать голову и туловище, а другой – ягодицы ребенка.**
- **Держа на руках ребенка с НО, желательнее всего как можно шире расставлять пальцы, способствуя тем самым увеличению площади опоры и распределению давления.**
- **Поднимая ребенка для кормления, переодевания или замены подгузника, необходимо поддерживать максимум поверхности тела – ягодицы, спину и голову.**
- **Вследствие переломов, ребенок может быть обездвижен из-за гипса или шины, которые обеспечивают стабилизацию перелома. В таком случае нельзя класть ребенка на живот во избежание удушья.**
- **Необходимо с осторожностью менять одежду ребенка, его постельные принадлежности или повязки и обеспечить безопасность рук, запястий, пальцев, ног и лодыжек.**
- **Важно, переодевая ребенка, надевать одежду на конечности, а не проталкивать руки/ноги в рукава или штанины. Потянув за конечность или вывернув ее можно спровоцировать перелом, также как и в случае, если конечность ребенка запуталась и застряла в одежде.**
- **Очень важно, чтобы ребенок с НО получал заботу и внимание со стороны родителей или тех, кто о нем заботится, чтобы его брали на руки, прикасались к нему.**
- **Младенца можно расположить на плече заботящегося о нем человека. Необходимо максимально наклониться, чтобы аккуратно взять ребенка с плоской**

поверхности, а не поднимать ребенка и нести его к плечу взрослого. Необходимо регулярно переключать младенца с одного плеча на другое, чтобы пропорционально развивать мышцы шеи.

- Как только ребенок научится держать голову, его можно носить на руках лицом вперед, прижимая к груди. Одной рукой необходимо поддерживать грудной клетку ребенка, а другой – его ягодицы.

Борьба с уплощением черепа

- У всех детей с НО мягкий череп.
- Чтобы предотвратить деформацию черепа, необходимо предпринять все возможные меры по снижению давления на затылочную часть головы. Наиболее результативны следующие методы:
 - Если ребенок лежит на спине, необходимо подкладывать ему под голову гелевую подушку.
 - Необходимо фиксировать положение ребенка, если он лежит на боку.
 - В течение дня важно часто менять положение младенца.
 - Носить ребенка лучше на плече или в одобренном специалистами слинге.
 - Нежелательно надолго оставлять младенца в автомобильном кресле.
- Иногда необходимо использование защитного шлема, однако, далеко не во всех случаях. При тяжелых формах НО, дополнительный вес защитного шлема может усугубить у ребенка и без того сложную проблему самостоятельного удерживания головы..

Боли

- Боль, вызванная переломом, особенно трубчатых костей, должна контролироваться. Младенцам могут потребоваться обезболивающие, сильнее ацетаминофена или ибупрофена.
- Дети, испытывающие постоянные боли, могут часто плакать, что не следует относить на счет колик, а также могут избегать движений поврежденной частью тела, зачастую выглядя вялыми.
- Младенцы не в состоянии локализовать боль. Постоянный плач может быть признаком перелома.
- Наложение шины или повязки на место возможного перелома зачастую облегчает боль.
- Облегчить боль также можно с помощью теплой ванны.

Автомобильные кресла

- Необходимо использовать одобренное специалистами автомобильное кресло, соответствующее весу ребенка и его способности сидеть.
- Дополнительный мягкий чехол на кресло, безусловно, облегчает его эксплуатацию, однако, изменять заданную производителем степень мягкости кресла небезопасно.
- В кресле очень важную роль играют мягкие ремни безопасности и поддерживающая голову подушка.

- Некоторые больницы сдают в аренду специальные автомобильные кресла для детей в кокситной гипсовой повязке. Некоторые стандартные кресла также позволяют перевозить ребенка в кокситной повязке.
- Для некоторых детей с тяжелыми формами НО может понадобиться автомобильная кровать.

Психологическая, эмоциональная и социальная поддержка

- Справиться с трудностями и привыкнуть к тому, что в семье появился ребенок с НО всегда тяжело для семьи. Стресс может негативно сказаться на состоянии семьи в целом, а также привести к тяжелой послеродовой депрессии у матери.
- Общение с другими родителями детей с НО может стать источником эмоциональной поддержки. (См. раздел «Организации, Фонд несовершенного остеогенеза», стр.43)
- Семье потребуются медицинские консультации различных специалистов.
- Время от времени требуется поддержка социальных служб и специальных организаций.
- Братьям и сестрам больного ребенка также может потребоваться поддержка.
- В более старшем детском и подростковом возрасте для общего здоровья и развития ребенка важно обсуждение и решение проблем самооценки, сексуальности, интеграции в среду сверстников.
- Проблемы психологического здоровья детей с НО схожи с проблемами детей с любыми другими тяжелыми хроническими заболеваниями. Среди них:
 - Депрессия
 - Страх ранней смерти
 - Боязнь незнакомых людей
 - Страх толпы

Школа

- Семье может потребоваться помощь в предоставлении информации о НО школе. Такого рода информация должна включать в себя следующие пункты:
 - НО не влияет на умственное развитие ребенка
 - Школьная среда может потребовать адаптации к проблемам ребенка с НО.
 - Школьная программа физической подготовки должна быть адаптирована к особенностям ребенка с НО.
- **Очень важно донести до учителей и администрации школы идею того, что, несмотря на хроническое заболевание, ребенок испытывает такие же потребности в интеллектуальном развитии и социальном взаимодействии со сверстниками, что и здоровые дети.**
- **От лечащего врача ребенка могут потребоваться комментарии для школы по поводу возможной помощи ребенку с НО и степени безопасности для ребенка школьной программы физического развития.**
- Детям с НО требуется индивидуальная программа обучения (План 504 – только для американской системы школьного образования).

- Специально для учителей написана книга «Первый день Джейсона!» (Фонд несовершенного остеогенеза, 2004) и изданы брошюра и DVD «Планируя успех» (Фонд несовершенного остеогенеза, 2006, 1999).

Переход к медицинскому сопровождению для взрослых

- Также как и другие дети и подростки, дети с НО нуждаются в соответствующей их возрасту информации о сексуальных отношениях и появлении детей.
- Информация о преимуществах здорового образа жизни, включающем отказ от курения, незлоупотребление алкоголем и поддержку нормального веса, также важна для детей с НО, как и для их здоровых сверстников.

Терапевты могут помочь молодым людям с НО перейти от сопровождения педиатром к медицинскому сопровождению для взрослых, предприняв следующие шаги:

- Всячески способствовать тому, чтобы дети с НО сами говорили о своих проблемах с врачами и самостоятельно предоставляли информацию об истории болезни.
- Предоставить семье список опытных в лечении НО врачей, к которым можно обращаться за консультацией.
- Обладать информацией о требованиях страховых компаний для заключения страховки на медицинское обслуживание взрослого, чтобы обеспечить, в случае необходимости, простой переход от одного страховщика к другому.

Исследования

- Продолжаются исследования применения бифосфонатов у новорожденных, детей и взрослых с НО. (См. раздел «Организации, Основные клинические программы», стр.43)
- Терапия на основе гормона роста, особенно для детей с НО первого типа, изучается на животных и людях в рамках небольшого числа клинических исследований.
- Изучаются возможности генной терапии.
- Национальный институт здравоохранения США изучает историю развития НО на примере конкретных пациентов, а также спонсирует серию исследовательских программ по проблемам НО. (См. раздел «Организации, Основные клинические программы», стр.43).
- Совместными усилиями Фонда несовершенного остеогенеза и Клиники по лечению НО при Институте Кеннеди Кригера в Балтиморе, штат Мэриленд, ведется закрытая база данных с информацией о больных НО. Участники базы данных – добровольцы из числа пациентов с НО. Доступ к базе предоставляется исследователям, получившим разрешение Институтского наблюдательного совета США и прошедшим регистрацию. Родители могут включить своего ребенка в базу данных, связавшись с Фондом несовершенного остеогенеза. (См. раздел «Организации, База данных несовершенного остеогенеза», стр.44)
- Другие общие и клинические исследования ведутся в различных медицинских центрах по всему миру, включая те, которые участвуют в программе Центра взаимодействия клинических исследовательских программ, спонсируемой Фондом несовершенного остеогенеза и Фондом для детей с хрупкими костями.

Мифы

Миф: Ребенка с НО необходимо переносить исключительно на подушке и ограничить степень его подвижности.

Факт: Несмотря на то, что требуется использование специальных техник и соблюдение мер предосторожности, необходимо брать ребенка на руки, прикасаться к нему и позволять самостоятельные движения настолько, насколько это возможно. Обездвиженность усугубляет потерю костной и мышечной массы, ведя к слабости, хрупкости костей и росту числа переломов.

Миф: Переломы, вызванные НО, легко отличить от намеренно причиненных ребенку травм.

Факт: У детей с НО возможна любая форма перелома, включая спиральные переломы, переломы ребер, черепа, трещины костей и переломы со смещением. Чтобы отличить переломы, связанные с НО, от травм, ставших следствием жестокого обращения с ребенком, необходима консультация медика, хорошо знающего все признаки и проявления НО.

Миф: НО влияет только на кости.

Факт: Несмотря на то, что главным признаком НО является хрупкость костей, тем не менее, такие проблемы, как чрезмерно подвижные суставы, потеря слуха, хрупкость зубов, респираторные заболевания и патологии, склонность к образованию гематом, также являются частью заболевания.

Миф: НО – детское заболевание, проходящее по достижению ребенка подросткового возраста.

Факт: НО – генетическая патология, которая проявляется в течение всей жизни. Частота переломов может сократиться после пубертатного периода, когда останавливается рост организма. Позднее она снова может возрасти, у женщин с наступлением менопаузы, а у мужчин вследствие возрастных изменений эндокринной системы.

Миф: НО диагностируется при рождении.

Факт: НО первого типа, самая распространенная и легкая форма его проявления, крайне редко диагностируется при рождении, за исключением случаев наличия НО у одного из родителей. Зачастую легкие формы НО диагностируется только тогда, когда у человека рождается ребенок с НО первого типа и анализ истории болезней родителя показывает наличие переломов и некоторых других признаков НО. НО, - в первую очередь, клинический диагноз. Исследование коллагена и/или ДНК могут выявить мутацию и подтвердить клинический диагноз. Отрицательные результаты исследований, тем не менее, не исключают возможность наличия НО.

Миф: Люди с НО не могут иметь детей.

Факт: НО не влияет на фертильность. Многие мужчины и женщины с НО имеют детей. Некоторые женщины с НО во время беременности могут испытывать ряд осложнений, связанных с проблемами скелета. Важно, чтобы все больные

НО обладали полной информацией о состоянии своего здоровья и репродуктивной функции.

Миф: Все дети, хотя бы один из родителей которых страдает НО, рождаются с НО.

Факт: Если у родителя НО, унаследованный аутосомно-доминантным путем, шанс рождения ребенка с НО в каждой беременности – 50%. Шанс рождения здорового ребенка – 50% соответственно. В редких случаях, когда НО передается по рецессивному типу, родители являются здоровыми переносчиками заболевания, а их дети в 25% случаев рождаются с НО, а в 50% случаев также являются переносчиком заболевания.

Источники

Книги и брошюры

Chiasson RM, Munns C, Zeitlin L (eds): *Interdisciplinary Treatment Approach for children with Osteogenesis Imperfecta*. Montreal, Quebec: Shriners Hospital for Children; 2004. (Книга доступна на английском, французском и испанском языках).

Cintas H, Gerber L (eds): *Children with Osteogenesis Imperfecta: Strategies to Enhance Performance*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2005.

Dollar EP (ed): *Growing Up with OI: A Guide for Families and Caregivers*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2001.

Dollar EP. *Growing Up with OI: A Guide for Children*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2001.

Glauser H, Kipperman P, Dubowski FM. *Caring for Infants and Children with Osteogenesis Imperfecta*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2002.

Glorieux F, Pettifor JM, Juppner H (eds): *Pediatric Bone: Biology and Diseases*. New York, New York: Academic Press; 2003.

Hartman J (ed): *Osteogenesis Imperfecta: A Guide for Nurses*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2005.

OI Foundation: *Effective Practices in Clinical Care for Osteogenesis Imperfecta*. Gaithersburg, Maryland: Osteogenesis Imperfecta Foundation; 2007.

Статьи в журналах и главы из книг общего характера

Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Dyre DR, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Uveges TE, Ashok A, Flor AW, Mulhill JJ, Wilson PL, Sundaram UT, Lee B, Marini JC. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(26): 2757-64.

Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genetics in Medicine* 2006; 8(6): 383-388.

Cabral WA, Makareeva E, Colige A, Letocha AD, Ty JM, Yeowell HN, Pals G, Leikin S, Marini JC. Mutations near amino end of alpha 1(I) collagen cause combined OI/EDS by interference with N-propeptide processing. *Journal of Biology and Chemistry* 2005; 280(19): 19259-19269.

Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiffit CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC. Prolyl 3- hydroxylase

1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature Genetics* 2007; 39(3): 359-365.

Guide to Osteogenesis Imperfecta for Pediatricians and Family Practice Physicians 27

Dawson PA, Marini JC. Chapter 5: Osteogenesis Imperfecta. In Econs MJ (ed): *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*. New Jersey: The Humana Press, Inc.; 2000; 75-94.

Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159(7): 515-519.

Marini JC. Chapter 44: Heritable Collagen Disorders. In: Klippel J, Dieppe P (eds). *Rheumatology*. 2nd edition. London: Gower; 1998.

Marini JC. Chapter 704: Osteogenesis Imperfecta. In: Behrman RE (ed). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 1999; 2128-2130.

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.

Plotkin H, Primorac D, Rowe D. Chapter 18: Osteogenesis Imperfecta. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H (eds). *Pediatric Bone*. New York: Academic Press; 2003; 443-471.

Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2004; 363(9418): 1377-1385.

Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with OI Types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003; 111(5): 1030-1036.

Статьи из журналов – Обвинения в жестоком обращении с детьми

Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39(6): 382-386.

Wardinsky TD, Vizcarrondo FE, Cruz BK. The mistaken diagnosis of child abuse: a three-year USAF Medical Center analysis and literature review. *Military Medicine*. 1995; 160(1): 15-20.

Статьи из журналов – Лечение

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(14): 947-952.

Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2000; 13(Suppl): 989-992.

Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gunderberg CN, Reing CM. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of Type I procollagen. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003; 18(2): 237-243.

Guide to Osteogenesis Imperfecta for Pediatricians and Family Practice Physicians 28

Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004; 35(1): 231-234.

Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7): 1235-1243.

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(5): 457-463.

Организации

Основные клинические программы

Программу по НО в Национальном институте здравоохранения, г.Бетесда, штат Мэриленд, США

Для получения информации о программе звоните +1 (301) 496-0741

E-mail: oiiprogram@mail.nih.gov

Программа по НО в Институте Кеннеди Кригера, г. Балтимор, штат Мэриленд, США

Эта программа – крупнейшая клиника по лечению НО в США, предоставляющая всех необходимых специалистов для лечения детей и взрослых, в партнерстве с Больницей Джона Хопкинса.

Для получения информации о программе звоните +1 (443) 923-2704.

Междисциплинарная программа по лечению НО в детской клинике Шрайнерс (США и Канада)

Для дальнейшей информации посетите на сайт: www.shrinershq.org

Для получения информации о лечении НО или клинических исследованиях в клинике Шрайнерс в Монреале, Канада, звоните: (514) 282-7158 или посетите сайт www.shrinersgenetics.mcgill.ca У этой клиники большой опыт в области лечения и исследования НО у детей.

Список клиник, занимающихся лечением НО, созданный Фондом несовершенного остеогенеза, содержит информацию о более 40 клиниках, программ по лечению костной дисплазии, исследовательских институтах в США, Канаде и Англии. (Список можно найти на сайте Фонда по адресу: www.oif.org.)

Фонд несовершенного остеогенеза

- Миссия Фонда состоит в улучшении качества жизни людей с НО через научные исследования для выявления новых способов лечения и оздоровления, образование, распространение информации и взаимную поддержку.
- Фонд предоставляет образовательные материалы для членов семей и медицинских работников. Многие упомянутые в данной брошюре темы более полно раскрыты в других публикациях Фонда. Звоните или обратитесь к сайту Фонда, чтобы получить список текущих публикаций.
- Фонд предоставляет услугу «Информация по запросу». Квалифицированные сотрудники отвечают на тысячи вопросов, поступающих в течение года, тщательно проверяя информацию с медицинской точки зрения. Члены Медицинского наблюдательного совета Фонда связываются с опытными врачами, если требуется дополнительная консультация.
- Фонд предоставляет контактную информацию о сообществах семей, члены которых страдают НО, за пределами США.

- Врачи-терапевты могут зарегистрироваться по телефону или по электронной почте, чтобы стать участниками бесплатной рассылки ежеквартального обзора ‘Breakthrough’ («Прорыв») и ежемесячных новостных бюллетеней.
- Связаться с Фондом можно:
 - По телефонам +1 (800) 981-2663 или +1 (301) 947-0083
 - Электронной почте: bonelink@oif.org
 - На сайте: www.oif.org
- Просмотреть и распечатать многие из публикаций Фонда можно на сайте, также как и заказать их в разделе «Магазин». Новые материалы добавляются регулярно.

База данных по несовершенному остеогенезу

Люди, у которых диагностирован НО, могут стать добровольными участниками Базы. Эта конфиденциальная база данных создана совместными усилиями Фонда НО и Клиники по лечению НО в Институте Кеннеди Кригера. Задачи ведения Базы состоят в сборе контактной информации больных НО, в сборе информации описательного характера о течении НО, а также поддержке исследований. Для дальнейшей информации посетите сайт Фонда НО или сайт Клиники по лечению НО в Институте Кеннеди Кригера www.osteogenesisimperfecta.org.

Социальные организации и ресурсы – Сайты

- Американская Академия педиатрии - www.aap.org
- Easter Seals – www.Easter-Seals.org
- Family Voices – www.familyvoices.org
- Национальный центр распространения информации для детей с нарушениями здоровья или National Dissemination Center for Children with Disabilities (NICHCY) – www.nichcy.org
- Air Charity Network – www.aircharitynetwork.org, или звоните +1 (877) 621-7177.

Организации, предоставляющие биохимические и ДНК анализы

Время получения результатов анализа и стоимость его проведения варьируется. За подробной информацией обращайтесь к следующим организациям:

- National Institutes of Health, Bethesda, MD Bone and Extracellular Matrix Branch Collagen testing for dominant and recessive mutations for children and families in an NIH study
Phone: (301) 496-0741
Web site: www.oiprogram.nichd.nih.gov
E-mail: oiprogram@mail.nih.gov or bemb@mail.nih.gov
Testing offered on a case-by-case basis.
- University of Washington, Seattle, WA
Collagen Diagnostic Laboratory, Department of Pathology Collagen testing and DNA sequencing

Phone: (206) 543-0459

Web site: www.pathology.washington.edu/clinical/collagen

- Tulane University, New Orleans, LA
Matrix DNA Diagnostics Laboratory DNA sequencing
Phone: (504) 988-7706
Web site: www.som.tulane.edu/gene_therapy/matrix/matrix_dna_diagnostics.shtml

- Baylor College of Medicine, Houston, TX
Medical Genetics Laboratories Testing for Recessive OI (DNA Analysis – CRTAP Sequencing)
Phone: 1-800-411-4363
Web site: www.bcm.edu/geneticlabs

- Athena Diagnostics, Inc., Worcester, MA
DNA analysis
Phone: (800) 394-4493
Web Site: www.AthenaDiagnostics.com

- Shriners Hospital for Children, Montreal, Canada
Genetics Unit Collagen testing and DNA analysis for patients
Phone: (514) 282-7158
Web site: www.shriners-genetics.mcgill.ca