Статья поступила в редакцию 29.09. 2023 г.

Матошин С.В., Шрамко С.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Несовершенный остеогенез является редким, наследственным, генетически гетерогенным заболеванием соединительной ткани и скелета, обусловленным мутацией генов, кодирующих коллаген, дифференцировку остеобластов, белков-ремодуляторов костной ткани и многих других генов. Клинически заболевание характеризуется комбинацией различных признаков: ломкостью костей, деформациями скелета, низкорослостью, наличием голубых склер, прогрессирующей тугоухостью и аномалией дентиногенеза. Повышенная потребность в кальции во время беременности и кормления грудью обуславливает снижение минеральной плотности костной ткани матери и увеличение риска переломов. Вынашивание беременности при несовершенном остеогенезе противопоказано из-за высокой частоты тяжелых и смертельных осложнений, как для матери, так и для плода.
В статье представлено описание семейного наблюдения четырех поколений женщин (бабушка мать, дочь, внуки) с несовершенным остеогенезом, а также исхода двух беременностей у одной из них (дочери), прослеженных непосредственно авторами. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую частоту наследования несовершенного остеогенеза, важность своевременного генетического консультирования и необходимость назначения патогенетической терапии, что призвано способствовать улучшению прогноза течения заболевания и снижению инвалидизации.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез; врожденные переломы; исходы родов с несовершенным остеогенезом; медико-генетическое консультирование; редкая мутация

Matoshin S.V., Shramko S.V.
Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

FAMILY SURVEILLANCE OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA: PREGNANCY OUTCOMES, TACTICAL APPROACHES, AND PROSPECTS FOR SOLVING THE PROBLEM

Osteogenesis imperfecta is a rare, hereditary, genetically heterogeneous disease of connective tissue and skeleton caused by mutation of genes encoding collagen, osteoblast differentiation, bone tissue remodulator proteins and many other genes. It is clinically characterized by a combination of different features: brittle bones, skeletal deformities, stunting, blue sclerae, progressive hearing loss and abnormal dentinogenesis. The increased need for calcium during pregnancy and lactation causes a decrease in maternal bone mineral density and an increased risk of fractures. At the same time, carrying the pregnancy to term is contraindicated because of the high incidence of severe and fatal complications for both mother and fetus.
This article presents a description of a family observation of four generations of women (maternal grandmother, daughter, grandchildren) with osteogenesis imperfecta, and the outcome of two pregnancies in one of them (daughter), traced directly by the authors. This demonstrates the high frequency of inheritance of osteogenesis imperfecta, the importance of timely genetic counseling and the need to prescribe pathogenetic therapy, which is intended to improve the prognosis of the course of the disease and reduce disability.

Key words: osteogenesis imperfecta; congenital fractures; birth outcomes with osteogenesis imperfecta; medical genetic counseling; rare mutation

Несовершенный остеогенез (НО) является чрезвычайно редким, генетически обусловленным заболеванием соединительной ткани и скелета. Патогенез НО заключается в первичном дефекте белкового матрикса костей и соединительной ткани с развитием остеопении. Клинически заболевание характеризуется патологической ломкостью костей, низким ростом, наличием голубых склер, прогрессирующим снижением слуха и аномалией дентиногенеза [1].

Частота несовершенного остеогенеза в мире в среднем составляет 6-7 на 100 тыс. новорожденных, при этом в Российской Федерации, по данным Федерального регистра, в 2015 г. – 1,08 на 100 тыс.

Информация для цитирования: doi 10.24412/2686-7338-2023-4-86-91 EDN UWZZYL

Матошин С.В., Шрамко С.В. СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №4(95). С. 86-91.

детей. Максимальная частота заболевания в нашей стране регистрируется в Сибирском и Приволжском федеральных округах – соответственно 1,5 и 1,35 на 100 тыс. детей, в свою очередь, самые низкие показатели частоты – в Северо-Западном федеральном округе – 0,28 на 100 тыс. [1].

Традиционно причиной несовершенного остеогенеза считают нарушение синтеза коллагена I типа, как основного структурного компонента костного матрикса, при этом дефект может наблюдаться как в структуре белка, так и в нарушении его экспрессии. В большинстве случаев (90 %) отмечается аутосомно-доминантное наследование мутаций в генах COL1A1 и COL1A2, отвечающих за синтез α1- и α2-цепей коллагена [2-5]. Известно, что мутации в гене COL1A1, как правило, имеют более тяжелые клинические проявления, нежели в гене COL1A2 [6, 7]. Позже были установлены рецессивные варианты НО, обусловленные мутациями генов белков, отвечающих за формирование тройничной спирали коллагеновых цепей и ремоделирование костной ткани (CRTAP, LEPRE1, PPIB), так называемые неколлагеновые мутации [6, 8, 9]. В настоящее время установлено более полутора десятков новых генов и мутаций, ответственных за развитие НО. Такая генетическая гетерогенность обуславливает клинический полиморфизм заболевания [10].

Первая рабочая классификация НО была предложена Sillence D.O. (1979 г.), где выделены четыре основных типа несовершенного остеогенеза [11].

I тип – поздний несовершенный остеогенез или несовершенный остеогенез Лобштейна, является аутосомно-доминантным вариантом наследования, характеризуется ломкостью костей, наличием голубых склер, ранней потерей слуха, незначительным отставанием роста. При подтипе I-A отсутствует нарушение дентиногенеза, при подтипе I-B и I-C, напротив, наблюдается.

II тип является перинатально-летальной формой заболевания (синдром Вролика), характеризуется наличием саблевидно-варусных деформаций бедренных костей, крайне высокой ломкостью костей, многочисленными внутриутробными переломами с деформациями костей скелета. Кроме того, наблюдается голубая окраска склер, мембранозный череп и характерен синдром дыхательных расстройств. Смерть, как правило, наступает в перинатальном периоде. Для II-A подтипа характерны короткие широкие бедренные кости с неровными волнистыми контурами и костные мозоли на ребрах. Для II-B – деформация бедренных костей, при этом изменения ребер в виде костных мозолей выражены в меньшей степени. В случаях II-C подтипа наблюдаются истонченные, удлиненные, прямоугольной формы трубчатые кости с переломами различной степени выраженности, в свою очередь, ребра тонкие, с наличием костных мозолей.

III тип – прогрессивно-деформирующий тип, с многократно повторяющимися переломами длинных трубчатых костей, в том числе во время родов, с неуклонной деформацией скелета, а также развитием кифосколиоза. Характерны признаки: треугольная форма лица, гипермобильность суставов и несовершенный дентиногенез. При этом склеры имеют нормальный цвет и отсутствует изменение слуха. Из-за нарушения структуры хрящевой пластины роста наблюдается модификация метафизов и эпифизов костей в виде «попкорна».

IV тип НО является аутосомно-доминантным вариантом заболевания, занимающим промежуточное положение между I и III типами. Характеризуется редкими переломами с постепенным развитием деформации костей, при этом склеры имеют нормальный цвет, и нет нарушения слуха. При подтипе IV-A отсутствует нарушение дентиногенеза, при IV-B подтипе наблюдается несовершенный дентиногенез.

Заболевание встречается с одинаковой частотой, как у мужчин, так и у женщин, и не зависит от расовой и этнической принадлежности. Половину всех случаев НО составляют I и IV типы заболевания (по 3-4 случая на 100 тыс. детей), II и III типы наблюдаются в среднем до 1-2 случая на 100 тыс. детей [4, 12-14].

Последний вариант генетической классификации НО включает XIX типов [6, 15-17].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, НО считают противопоказанием для вынашивания беременности в связи с высоким риском летального исхода для матери и плода. При наступлении беременности рекомендуется искусственное прерывание [18, 19]. При этом в литературе есть сообщения о случаях успешного родоразрешения [20].

Представляем описание семейного наблюдения несовершенного остеогенеза и благополучного исхода двух беременностей у одной из женщин, наблюдаемых авторами. Предлагаемый случай полезен в плане приобретения опыта организации помощи семьям с орфанными заболеваниями, ведения беременности, родов и наблюдения в целом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка А., 26 лет, поступила в ГАУЗ «Прокопьевская городская больница» 02.08.2016 г. с диагнозом «Беременность 39 недель. Головное предлежание. Хроническая внутриутробная гипоксия плода». Беременность первая, планированная, перед наступлением беременности проведена прегравидарная подготовка (Фолиевая кислота, Йодомарин).

Из анамнеза: Первый перелом у пациентки произошёл в 11 лет, до 26-летнего возраста было в общей сумме 19 переломов (неоднократные переломы 4-й и 5-й пястных костей левой кисти, чрезмышелковые переломы левой плечевой кости, переломы пяти плюсневых костей левой стопы, перелом тел Th 4-9 позвонков). Лечение проводилось самостоятельно, по инициативе родителей препаратами кальция и витамином Д.

В сроке беременности 7-8 недель пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение по

поводу угрозы прерывания беременности, отслойки хориона, где в течение 7 дней проводилась терапия: Дидрогестерон, Фолиевая кислота, Йодомарин, свечи с папаверином, Транексамовая кислота. Выписана с прогрессирующей беременностью. В женской консультации наблюдалась регулярно с 8-недельного срока гестации. В сроке 11 недель беременности перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, осложнившуюся отитом, лечилась с участием оториноларинголога, проводилась симптоматическая терапия без антибактериальных препаратов. В сроке 18 недель гестации госпитализирована в урологическое отделение ГАУЗ «ПГБ», где проводилось лечение гестационного пиелонефрита (инфузионная терапия, Канефрон Н). В сроке 30 недель беременности диагностирована бессимптомная бактериурия, назначалась терапия Канефроном. В сроке 32 недель беременности появился выраженный болевой синдром в области спины без четкой локализации, в связи с чем рекомендовали ношение дородового бандажа и снижение физических нагрузок. При выполнении УЗИ скринингов патология плода не выявлена.

Объективно: При поступлении в родильный дом состояние удовлетворительное, жалобы на выраженные боли в позвоночнике. Рост – 165 см, вес – 58 кг. Осанка вялая, усилены грудной кифоз и поясничный лордоз. Ось конечностей ровная. Общий мышечный тонус сохранен. Череп треугольной формы, склеры с голубым оттенком.

В легких с обеих сторон дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 77 в 1 минуту. Артериальное давление – 130/70 мм рт. ст. По данным клинического и биохимического исследования (анализы крови, анализ мочи, электрокардиограмма) патология не выявлена. Консультация генетика и пренатальный консилиум для решения вопроса о тактике ведения и родоразрешения, не проводились, так как диагноз «Несовершенный остеогенез» первоначально не был установлен.

При выполнении УЗИ плода: Предполагаемая масса – 3500 г, в околоплодных водах определялась взвесь в большом количестве. Пороки развития плода не обнаружены. Принимая во внимание доношенный срок гестации у первобеременной, данные анамнеза и объективного осмотра, принято решение о введении родов через естественные родовые пути.

06.08.2016 г. развилась активная родовая деятельность, при раскрытии маточного зева 7 см выполнена амниотомия, через 18 часов от начала родовой деятельности родилась живая доношенная девочка массой 3270 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7 и 8 баллов. При рождении у ребенка выявлен перелом ключицы слева. При ревизии родовых путей установлен разрыв промежности II степени, разрыв ушит кетгутом и шелком. В послеродовом периоде с профилактической целью пациентке проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном 1 г. 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней. Послеродовый период протекал без осложнений. Выписана с ребенком на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. На 6-е сутки выполнено снятие швов на промежности амбулаторно.

После выписки из родильного дома, в связи с продолжающимися интенсивными болями в позвоночнике, пациентке выполнено МРТ позвоночника, был диагностирован компрессионный перелом тел позвонков Th4-9 и L1, рекомендовано ограничение физических нагрузок, ношение бандажа.

В последующем у ребенка (дочери пациентки А.) установлены плоскостопие, близорукость и наличие голубых склер. С момента рождения до 4-х летнего возраста, помимо перелома ключицы в родах, произошло еще два перелома костей в результате травм с несоответствующей силой: в возрасте 11-ти месяцев – перелом большеберцовой кости справа, в 3 г. 9 мес. – перелом костей предплечья. В возрасте 4-х лет ребенку впервые, по инициативе пациентки А., выполнено исследование ДНК методом клинического секвенирования панели «Заболевания соединительной ткани», обнаружена мутация chr17:48269340C> T в гене COL1A1 в гетерозиготном состоянии. На этом основании установлен диагноз «Несовершенный остеогенез 1 тип». Впервые консультирование ребенка междисциплинарной группой специалистов Центра врожденной патологии клиники GMS в г. Москва в составе генетика-эндокринолога, двух педиатров, реабилитолога и ортопеда проведено лишь через два года, в возрасте 6-ти лет, после свершения компрессионного перелома тела позвонка Th7 (17.05.2023).

Вторая беременность была планированная и наступила через 4 года после первых родов. В женской консультации наблюдалась регулярно с 7-8 недельного срока гестации. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности в сроке беременности 15-16 недель, отслойки плаценты, проводилось стационарное лечение (Дюфастон, Фемибион, Йодомарин, свечи с папаверином, Транексам). При выполнении скринингового УЗ-исследования патология плода не выявлена.

Для родоразрешения, в возрасте 31 года пациентка поступила в ГБУЗ «ПГБ» за 6 недель до родоразрешения (13.05.2021 г.) с диагнозом: «Беременность 34 недели. Головное предлежание. Хроническая внутриутробная гипоксия плода». При поступлении в родильный дом впервые, на основании выявленной мутация chr17:48269340C> T в гене COL1A1 у дочери пациентки, был указан диагноз «Несовершенный остеогенез».

Кроме того, дополнительное уточнение семейного анамнеза позволило выявить следующие данные: у бабушки по материнской линии (1925 г. рождения) наблюдались: множественные переломы, двухсторонняя тугоухость с последующим развитием глухоты, миопия, плоскостопие и кифотическая деформации позвоночника.

У мамы пациентки А. (1961 г. рождения) с 2-х летнего возраста по настоящее время (63 года) зафиксирован 21 перелом костей различной локализа-

ции (бедер, плечевых костей, множественные переломы большеберцовых и малоберцовых костей, костей пальцев ног, поясничных позвонков). Первые роды в возрасте 21 года, осложнились переломом костей таза, родился мальчик (брат пациентки А.), длиной 50 см, массой 3000 г, у которого также наблюдались множественные переломы, в общем количестве 12 (переломы костей носа, пальцев ног и рук, тел грудных позвонков). Кроме того, наблюдается деформация грудной клетки (асимметрия), сколиоз II ст., миопия высокой степени, астматический бронхит. С 9 лет состоит на учёте у генетика с диагнозом: «Несовершенный остеогенез, аутосомно-доминантный тип наследования». Является инвалидом II. Б 2, дважды в год получает лечение (витамин D, Кальциферол). Имеет двух здоровых детей. Вторые роды у матери нашей пациентки были в возрасте 29 лет, родилась дочь (пациентка А.), длиной 49 см, массой 3000 г. Беременность и роды протекали без особенностей. Впервые лечение бисфосфонатами матери пациентки было назначено в возрасте 58 лет.

При поступлении пациентки А. в акушерское отделение: состояние удовлетворительное, жалоб нет. Рост 165 см, вес 44,7 кг, ИМТ = 16,16 кг/м^2, что расценено как недостаточная масса тела. Все остальные данные, касаемые телосложения, прежние. В легких с обеих сторон дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 20 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 70 в 1 минуту. Артериальное давление – 110/74 мм рт. ст. По параклиническим данным: латентный дефицит железа (гемоглобин – 113 г/л), протеинурия (0,074 г/л), электрокардиограмма без патологии. При УЗ-исследовании предполагаемая масса плода 3600 г, пороки развития плода не обнаружены. Принимая во внимание доношенный срок гестации у повторнобеременной, данные анамнеза и объективного осмотра, ведение родов запланировано через естественные родовые пути.

01.06.2021 г. развилась активная родовая деятельность, во время родов отмечалась слабость потуг, выполнялась эпизиотомия. Через 10 часов от начала родовой деятельности родился живой доношенный мальчик массой 3760 г, длинной 56 см, с оценкой по шкале Апгар 8 и 8 баллов. В послеродовом периоде с профилактической целью пациентке проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном 1 г 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней. Послеродовый период протекал без осложнений. Выписана с ребенком на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии.

У сына пациентки А. установлено наличие голубых склер, в течение 3-х лет жизни произошли три перелома костей: в возрасте 8 месяцев – перелом большеберцовой кости справа, в 1 г. 6 мес. – перелом большеберцовой кости слева со смещением, в возрасте 3 лет – компрессионный, стабильный, неосложненный, непроникающий перелом тела Th11 позвонка.

После консультирования междисциплинарной группой специалистов Центра врожденной патологии клиники GMS в г. Москва пациентке А. вместе с ее детьми впервые предложена госпитализация в отделение наследственных болезней НИИ медицинской генетики в г. Томск, где проведено полноценное лечение: Золедроновая кислота (азотсодержащий бисфосфонат), Колекальциферол. Даны рекомендации повторных курсов два раза в год.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обсуждаемом клиническом наблюдении, несмотря на высокую частоту переломов в анамнезе, как у пациентки, так и у мамы, бабушки, старшего брата, отсутствовала настороженность в плане наличия НО, как и не обсуждался вопрос о медико-генетическом консультировании. Соответственно, первая беременность и роды у пациентки А. велись без учета наличия заболевания, а также материнских и перинатальных рисков. Так, при первой беременности выраженный болевой синдром в области спины с 36-недельного срока, при проведении МРТ, оказался следствием вовремя не диагностированного компрессионного перелома тел позвонков Th4-9 и L1. Между тем, одним из наиболее распространенных симптомов у женщин с НО во время беременности или после родов, являются именно боли в области спины [21].

В связи с этим, ведение беременности и послеродового периода у таких женщин должно быть направлено на оптимальный контроль модифицируемых факторов риска остеопороза, особенно при низкой минеральной плотности костей, вплоть до исключения грудного вскармливания [22]. Отсутствие знаний у акушеров-гинекологов, касаемых НО и, соответственно, настороженности в плане риска осложнений, на деле реализовалось пассивным наблюдением таких женщин в нескольких поколениях. На самом деле ситуация требовала организации оптимальной медицинской помощи и междисциплинарного подхода с участием генетиков, педиатров, реабилитологов, ревматологов, эндокринологов, хирургов-ортопедов, стоматологов, психологов и социальных работников [23].

Из-за высокого риска осложнений (переломы, кровотечения, разрыв матки, повышенная заболеваемость новорожденных) вынашивание беременности при НО противопоказано, при ее наступлении рекомендуется прерывание [18, 19, 24, 25]. К счастью, несмотря на серьезные риски, в зарубежной и отечественной литературе описаны случаи благополучных самопроизвольных родов через естественные родовые пути [26]. Хотя, вопрос о методе родоразрешения всегда решается индивидуально, причем известно, что кесарево сечение не снижает частоту переломов у детей [27].

В Российской Федерации НО относится к группе редких (орфанных) заболеваний и помощь таким пациентам регламентируется Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охра-

ны здоровья граждан в Российской Федерации». С целью обеспечения лекарственными препаратами, в нашей стране формируется Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями.

Медикаментозная терапия НО заключается в назначении бисфосфонатов и памидроновой кислоты, что способствует уменьшению болей в костях, улучшению двигательной активности и, соответственно, нормализации мышечного тонуса со снижением риска переломов [28]. Являясь синтетическими аналогами природных пирофосфатов, устойчивых к действию собственных ферментов организма, они составляют костный матрикс и проявляют свойства активных ингибиторов остеокластов и костной резорбции.

В настоящее время созданы клиники федерального уровня, где дети и взрослые могут получить хирургическое и терапевтическое лечение. Примером такого учреждения является отделение наследственных болезней НИИ медицинской генетики в г. Томск, где впервые начато полноценное лечение пациентке А. и ее детям.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокий риск наследования аутосомно-доминантного варианта несовершенного остеогенеза. В связи с чем, проведение молекулярно-генетического исследования на предмет мутаций в гене коллагена при каждой последующей беременности в семье с НО является необходимым мероприятием. С одной стороны, это позволит начать своевременную патогенетическую терапию, снижая риск переломов и инвалидизации. С другой – с целью рождения здорового ребенка использовать вспомогательные репродуктивные технологии с доимплантационной генетической диагностикой мутации гена коллагена.

Данный пример семейного наблюдения демонстрирует наличие слабой преемственности системы организации диагностики и лечения НО в городах Кемеровской области, а также отсутствие отлаженной связи между врачами педиатрической и взрослой служб. В свою очередь, соблюдение преемственности и использование междисциплинарного подхода позволит не только улучшить диагностику и лечение, но и максимально повысить качество жизни пациентов [29].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Yahyaeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, Chumakova OV. OSteogenesis imperfecta in children in the Russian Federation: results of the federal registry audit. *Pediatric Pharmacology.* 2016; 13(1): 44-48. Russian (Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра //Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 1. С. 44-48.) DOI: 10.15690/pf.v13i1.1514
2. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(9): 540-557. DOI: 10.1038/nrendo.2011.81
3. 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. DOI: 10.1007/s00198-016-3709-1
4. Osteogenesis incomplete (Osteogenesis imperfecta): Clinical guidelines. M., 2022. Russian (Незавершенный остеогенез (Несовершенный остеогенез): Клинические рекомендации. М., 2022.)
5. Bodian DL, Chan T-F, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype-phenotype relationships. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(3): 463-471. DOI: 10.1093/hmg/ddn374
6. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 1470-1481. DOI: 10.1002/ajmg.a.36545
7. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61(6): 1243-1245. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.08.010
8. Shcheplyagina LA, Polyakova EYU, Belova NA. The imperfect osteogenesis in children: the well-known and unknown factors. *Lechenie i profilaktika.* 2017; 1(21): 5-11. Russian (Щеплягина Л.А., Полякова Е.Ю., Белова Н.А. Несовершенный остеогенез у детей: известные и неизвестные факты //Лечение и профилактика. 2017. № 1(21). С. 5-11.)
9. Nadyrshina D.D., Husainova R.I., Husnutdinova E.K. Molecular and genetic bases of osteogenesis imperfecta. *Medical Genetics.* 2013; 12(6): 15-23. Russian (Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы несовершенного остеогенеза //Медицинская генетика. 2013. Т. 12, № 6(132). С. 15-23.)
10. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016; 387(10028): 1657-1671. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X
11. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16(2): 101-116. DOI: 10.1136/JMG.16.2.101
12. Dzhons KL. Hereditary syndromes according to David Smith: a reference atlas. M.: Praktika, 2011. 1022 c. Russian (Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник. М.: Практика, 2011. 1022 с.)
13. Kadasheva AB, Cherekaev VA, Arutyunov NV, Galkin MV. Rare observation of hyperostotic cranial lesions in osteogenesis imperfecta. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko.* 2010; (2): 24-29. Russian (Кадашева А.Б., Черекаев В.А., Арутюнов Н.В.,

Галкин М.В. Редкое наблюдение гиперостотического поражения черепа при несовершенном остеогенезе // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010. № 2. С. 24-29.)
14. Povoroznyuk VV, Grechanina EYa, Balackaya NI, Vajda VM. Imperfect osteogenesis: pathogenesis, classification, clinical picture, treatment. ***Orthopaedics, traumatology and prosthetics.*** 2009; (4): 110-117. Russian (Поворознюк В.В., Гречанина Е.Я., Балацкая Н.И., Вайда В.М. Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение // Ортопедия, травматология и протезирование. 2009. № 4. С. 110-117.) DOI: 10.15674/0030- 598720094110-117
15. Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K. Classification of osteogenesis imperfecta. ***Wien Med Wochenschr.*** 2015; 165(13-14): 264-270. DOI: 10.1007/s10354-015-0368-3
16. Shapiro JR. Clinical and genetic classification of osteogenesis imperfecta and epidemiology. In: Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, Sponsellor PD, eds. Osteogenesis Imperfecta: a translational approach to brittle bone disease. Elsevier Inc; 2014; 15-22. DOI: 10.1016/B978-0-12-397165-4.00002-2
17. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. ***Curr Opin Pediatr.*** 2019; 31(6): 708-715. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000813
18. "The List of Medical Indications to Termination of a Pregnancy» The Decree of the Ministry of Health and Social Development No. 736 from 03.12.07. Moscow; 2007. Russian («Перечень медицинских показаний к прерыванию беременности» Приказ Минздравсоцразвития № 736 от 03.12.07. М.; 2007.)
19. Lyra TG, Pinto VA, Ivo FA, Nascimento JS. Osteogenesis imperfecta in pregnancy. Case report. ***Rev Bras Anestesiol.*** 2010; 60(3): 321-324. DOI: 10.1016/S0034-7094(10)70040-4
20. Mravyan SR., Shuginin IO., Novikova SV., Upryamova EYU., Bocharova II., Zhuchenko LA. Osteogenesis imperfecta and pregnancy: problems evolving by the time of delivery. ***Almanac of Clinical Medicine.*** 2015; (37): 47-51. Russian (Мравян С.Р., Шугинин И.О., Новикова С.В., Упрямова Е.Ю., Бочарова И.И., Жученко Л.А. Несовершенный остеогенез и беременность: проблемы, нарастающие к родам //Альманах клинической медицины. 2015. № 37. С. 47-51.)
21. McAllion SJ, Paterson CR. Musculo-skeletal problems associated with pregnancy in women with osteogenesis imperfect. ***J Obstet Gynaecol.*** 2002; 22(2): 169-172. DOI: 10.1080/01443610120113328
22. Koumakis E, Cormier-Daire V, Dellal A, Debernardi M, Cortet B, Debiais F, et al. Osteogenesis Imperfecta: characterization of fractures during pregnancy and post-partum. ***Orphanet J Rare Dis.*** 2022; 17(1): 22. DOI: 10.1186/s13023-021-02148-x
23. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. ***Curr Osteoporos Rep.*** 2014; 12(3): 279-288. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0
24. Redman MG, Wagner BE, Balasubramanian M. Osteogenesis imperfecta. Report of a case with uterine rupture. ***Eur J Med Genet.*** 2020; 63(12): 104095. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104095
25. Rao R, Cuthbertson D, Nagamani SCS, Sutton VR, Lee BH, Krischer J, et al. Pregnancy in women with osteogenesis imperfecta: pregnancy characteristics, maternal, and neonatal outcomes. ***Am J Obstet Gynecol MFM.*** 2021; 3(4): 100362. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100362
26. Yimgang DP, Shapiro JR. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta. ***J Matern Fetal Neonatal Med.*** 2016; 29(14): 2358-2362. DOI: 10.3109/14767058.2015.1085965
27. Bellur S, Jain M, Cuthbertson D, Krakow D, Shapiro JR, Steiner RD, et al. Cesarean delivery is not associated with decreased at-birth fracture rates in osteogenesis imperfect. ***Genet Med.*** 2016; 18(6): 570-576. DOI: 10.1038/gim.2015.131
28. Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margieva TV. New aspects of genetic basis, classification and treatment of osteogenesis imperfecta: literature review. ***Pediatric pharmacology.*** 2015;12(5):579–588. Russian (Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор //Педиатрическая фармакология. 2015; 12(5): 579-588. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1461
29. Epishina NV, Mazurenko SO, Luchkevich VS, Marinicheva GN Organization of medical care and management of patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020; 23(2): 43-44. Russian (Епишина Н.В., Мазуренко С.О., Лучкевич В.С., Мариничева Г.Н. Организация медицинской помощи и тактика ведения пациентов с несовершенным остеогенезом //Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23, № 2. С. 43-44.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:
МАТОШИН Сергей Васильевич
654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 34, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
E-mail: matoshin94@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

МАТОШИН Сергей Васильевич, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: matoshin94@bk.ru ORCID: 0000-0002-2805-6829

ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X

INFORMATION ABOUT AUTHORS

MATOSHIN Sergey Vasilyevich, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: matoshin94@bk.ru ORCID: 0000-0002-2805-6829

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical science, docent, professor of department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X