

DOI: 10.15690/pf.v13i1.1514

Г.Т. Яхьяева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>, О.В. Чумакова<sup>1, 4</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Министерство здравоохранения России, Москва, Российская Федерация

# Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра

## Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ ППВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: guzall\_2404@mail.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Создание и ведение регистров пациентов с редкими болезнями помогает определить их распространенность, оценить качество оказания медицинской помощи, разработать возможные пути оптимизации ведения больных, запланировать необходимый бюджет. **Цель исследования:** изучить обоснованность включения пациентов детского возраста в федеральный регистр по несовершенному остеогенезу, а также определить характеристики болезни, текущее или проведенное ранее лечение. **Методы:** проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в федеральный регистр Минздрава России. Представлены результаты первого аудита регистра. Осуществлен анализ клинических и лабораторных данных, представленных в медицинской документации. **Результаты:** обоснованность включения пациентов с несовершенным остеогенезом в регистр подтверждена для 323 (96,4%) из 335 пациентов. Переломы костей в большинстве (> 90%) случаев происходят в возрасте после 6-го мес жизни. **Заключение:** целесообразно создание электронной формы индивидуальной карты пациента с несовершенным остеогенезом для длительного мониторинга состояния здоровья и проводимого лечения.

**Ключевые слова:** дети, несовершенный остеогенез, переломы костей, регистр, инвалидизация.

(Для цитирования: Яхьяева 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; 13 (1): 44–48. doi: 10.15690/pf.v13i1.1514)

## ОБОСНОВАНИЕ

Несовершенный остеогенез, НО (OMIM: 166200, 166210, 259420, 166220), — это наследственное заболевание, которое характеризуется повышенной хрупкостью костей, низкой костной массой, низким ростом и другими признаками поражения соединительной ткани [1]. Основным признаком болезни — множе-

ственные повторяющиеся переломы костей, в т.ч. компрессионные переломы позвоночника у детей на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, приводящие к инвалидизации, снижению или потере способности к самообслуживанию и трудоспособности [1]. Планирование специализированной помощи больным, лекарственное обеспечение, качество лечебно-профи-

G.T. Yakhyayeva<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, T.V. Margiyeva<sup>1, 2</sup>, O.V. Chumakova<sup>1, 4</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

# Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit

**Background:** Development and maintenance of registries of patients with rare diseases helps to determine the prevalence thereof, assess quality of medical care rendering, develop possible ways of optimizing patient management and calculate the necessary budget.

**Objective:** Our aim was to study validity of including pediatric patients to the federal osteogenesis imperfecta registry and to determine disease characteristics, current or previous treatment. **Methods:** We conducted a retrospective study of the data on patients with osteogenesis imperfecta included in the federal registry of the Ministry of Health of Russia. We provide results of the first registry audit. We analyzed the clinical and laboratory data provided in the medical documentation. **Results:** Validity of inclusion of patients with osteogenesis imperfecta in the registry was confirmed for 323 (96.4%) patients out of 335. In most cases (> 90%), bone fractures take place at the age of 6 months or later. **Conclusion:** It is reasonable to develop an electronic individual record form for patients with osteogenesis imperfecta for long-term monitoring of health condition and the conducted treatment.

**Key words:** children, osteogenesis imperfecta, bone fractures, registry, incapacitation.

(For citation: Yakhyayeva G. T., Namazova-Baranova L. S., Margiyeva T. V., Chumakova O. V. Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 44–48. doi: 10.15690/pf.v13i1.1514)

лактической помощи, подготовка и обеспечение специалистами требуют достоверной и оперативной информации, которую возможно собрать путем создания и регулярного анализа регистра.

Существуют единичные регистры НО по всему миру, один из них — международный регистр, являющийся совместной работой фонда пациентов с НО (США) и института Кеннеди Кригера в Балтиморе (США) [2]. Данный регистр был создан 10 лет назад, состоял из конфиденциальной веб-базы данных, которая служила потенциальным источником для начала клинических исследований и давала возможность исследователям непосредственно связываться с возможными волонтерами для исследования. На октябрь 2014 г. регистр содержал информацию о 2060 пациентах с НО [3]. В нем были представлены данные о пациентах их 48 стран, включая Афганистан ( $n = 2$ ), Австралию ( $n = 12$ ), Канаду ( $n = 70$ ), Ирландию ( $n = 6$ ), Индию ( $n = 8$ ), Кыргызстан ( $n = 1$ ), Филиппины ( $n = 5$ ), Тайвань ( $n = 35$ ). Однако, в июле 2015 г. работа данного регистра была прекращена в связи с тем, что сеть клинического исследования по редким заболеваниям (RDCRN) совместно с консорциумом болезни хрупких костей (BBD) создали контактный реестр для людей с НО [4]. В настоящее время результаты работы данного регистра не опубликованы.

Целью нашего исследования было оценить обоснованность включения пациентов детского возраста в федеральный регистр по НО, а также определить характеристики болезни, текущее или проведенное ранее лечение.

#### Задачи исследования:

- проанализировать клинические данные представленной медицинской документации на соответствие критериям постановки диагноза НО;
- сформулировать рекомендации по необходимому обследованию и лечению по месту жительства или в условиях федерального центра.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с несовершенным остеогенезом, включенных в федеральный регистр.

### Методика сбора информации

Для анализа были использованы обезличенные выписки из медицинской документации больных НО в возрасте до 18 лет (код МКБ-10 Q78.0), включающие информацию по полу, дате рождения, возрасту постановки диагноза, клиническим и лабораторным проявлениям и степени их тяжести, проводимому лечению и его эффективности.

Осуществлена первичная оценка данных на соответствие критериям диагностики НО с последующей выбраковкой случаев с недостаточным объемом обследования. Сведения из оставшихся для окончательного изучения выписок были перенесены в электронную базу данных и подвергнуты анализу.

### Продолжительность исследования

Проанализированы данные пациентов, включенных в регистр в период с января 2012 по июнь 2015 г.

### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 22. (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных с распределением, отличным от нормального, представлено в виде минимального и максимального значения, медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

На момент начала аудита (июнь 2015 г.) в федеральном регистре был зарегистрирован 421 случай НО у детей. В оценку не были включены данные 86 больных, т.к. выписки не были представлены. Таким образом, анализу подвергнуты данные 335 больных из 61 региона Российской Федерации. При первичном скрининге из анализа были исключены 4 (1,2%) выписки детей с диагнозами болезни Мак-Кьюна, Олбрайта–Брайцева (Q78.1), несовершенного дентиногенеза, эпиметафизарной дисплазии (Q78.5), синдрома Фримана–Шелдона. Еще в 8 (2,4%) случаях для уточнения диагноза была необходима дополнительная информация. Таким образом, диагноз НО был признан правомочным у 323 детей, из них у 131 (40,6%) девочки (табл.). Семейный анамнез по НО был отягощен в 128 (39,6%) случаях. Пренатальный УЗИ-скрининг позволил установить признаки болезни в 27 (8,4%) случаях. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 24 (0,1; 48) мес жизни (с рождения до 84 мес жизни). Типы НО клинически установлены только у 117 (36,2%) пациентов, из них I тип у 69 (59,0%), III тип у 32 (27,4%), IV тип у 16 (13,7%) пациентов. Молекулярно-генетический анализ не проведен ни у одного из пациентов.

Манифестация случаев переломов распределилась следующим образом: у 104 (32,1%) детей случаи переломов зарегистрированы сразу после рождения, у 146 (45,2%) — в первые 6 мес жизни, у 295 (91,3%) — после 6-го мес жизни. Деформации верхних конечностей наблюдали у 51 (15,7%), нижних — у 174 (53,8%) пациентов.

Лечение бисфосфонатами получают 123 (38,1%) пациента, возраст начала лечения — 48 (30; 90) мес жизни, самый ранний срок начала терапии — 48, максимальный — 192 мес жизни. Терапию препаратами кальция получают 226 (70,0%), витамином D — 167 (51,7%), гормоном роста — 21 (6,5%), кальцитонином — 31 (9,6%) больной. Оценить начало, длительность, а также эффективность проводимого лечения не удается из-за недостатка информации в анкетах.

Оперативные вмешательства на костях проводились у 116 (36%) пациентов.

Функциональное состояние пациентов было следующим: самостоятельно ходят 216 (65,2%), передвигаются при помощи коляски 87 (26,9%), самостоятельно не ходят и не могут себя обслуживать 28 (8,6%) пациентов.

У 13 (4,0%) детей зарегистрировано нарушение слуха (кондуктивная и нейросенсорная тугоухость); нарушение формирования зубов наблюдается у 77 (23,8%), голубые склеры — у 243 (75,2%) детей.

При анализе активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови в различные периоды жизни (от 0 до 6 мес; с 6 мес до 2 лет; с 2 до 18 лет) в ряде случаев представленная информация оказалась недостаточной для уточнения диагноза, т.к. отмечены:

- высокая вероятность гипофосфатазии (генетической болезни, возникающей вследствие отсутствия или дефицита щелочной фосфатазы, приводящей к нарушению минерализации костной ткани и сходной с НО симптоматике) — у 7 (2,2%) пациентов;
- высокая вероятность НО, но малая вероятность гипофосфатазии, однако, нуждающаяся в уточнении активности щелочной фосфатазы — у 45 (13,9%) пациентов.

В числе сопутствующих заболеваний зарегистрированы (по 1 случаю) фенилкетонурия, буллезный эпидермолиз, острый лимфобластный лейкоз, бронхиальная астма,

Таблица. Общие сведения из регионов Российской Федерации по детям с несовершенным остеогенезом

Регионы	n	Д	СА	УЗИ-скрининг	ВП	П > 6 м	Тип I	Тип III	Тип IV	БФ	ГР	МК	Са	D	P	O	СХ	К
Алтайский край	5	4	2	0	2	3	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	2	3
Амурская область	3	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	1	2
Архангельская область	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Астраханская область	4	3	3	0	1	3	3	0	0	1	1	0	2	0	1	2	4	0
Белгородская область	6	2	2	0	2	2	3	0	0	3	3	1	6	5	0	3	5	2
Бурятия	8	2	2	1	2	2	2	1	2	2	0	0	5	3	5	1	4	3
Владимирская область	7	0	3	1	4	6	0	0	2	4	0	1	6	6	2	4	4	2
Волгоградская область	8	3	3	2	3	2	1	2	1	3	1	1	7	5	5	2	4	2
Воронежская область	8	4	0	1	4	5	0	3	0	6	0	0	5	4	1	2	4	3
Ямало-Ненецкий автономный округ	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Забайкальский край	6	1	1	0	3	4	0	0	0	2	2	0	5	4	1	3	1	5
Ивановская область	8	2	3	3	2	3	0	2	0	4	1	0	6	4	1	5	5	2
Иркутская область	2	2	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
Калужская область	2	1	1	0	1	1	0	1	0	2	0	0	1	1	1	2	1	1
Калининградская область	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Карелия	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0
Кабардино-Балкарская Республика	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
Кемеровская область	11	6	2	0	6	7	1	0	2	5	1	0	9	3	0	5	10	1
Кировская область	11	5	6	0	2	2	7	0	0	0	0	2	10	0	1	7	10	1
Костромская область	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
Краснодарский край	12	4	4	0	5	5	2	0	0	4	2	0	6	7	2	5	8	3
Красноярский край	5	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	2	5	0
Курская область	5	3	0	0	1	4	3	2	0	5	1	1	4	3	1	3	1	4
Ленинградская область	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0
Липецкая область	2	1	2	0	0	0	2	0	0	2	0	1	2	2	1	1	3	0
Москва	16	6	4	1	8	8	2	2	3	8	1	1	11	8	3	9	11	3
Московская область	14	5	5	1	7	9	6	2	0	5	1	0	12	12	3	7	9	4
Нижегородская область	4	3	2	1	3	3	0	0	0	3	0	0	3	2	33	3	2	2
Нижний Новгород	2	2	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	0
Новосибирская область	3	1	3	1	1	2	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	1	1
Омская область	14	7	4	1	2	3	1	1	2	1	1	2	10	6	0	4	11	2
Оренбургская область	13	6	7	3	3	5	2	1	0	5	0	1	11	10	3	5	12	1

Таблица. Продолжение

Регионы	n	Д	СА	УЗИ- скрининг	ВП	П > 6 м	Тип I	Тип III	Тип IV	БФ	ГР	МК	Са	D	P	O	CX	K
Пензенская область	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3	0
Пермский край	16	6	10	2	2	7	0	0	0	1	0	0	13	14	7	3	12	4
Республика Адыгея	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
Республика Башкортостан	14	4	6	2	3	7	0	0	0	8	1	4	6	8	2	3	11	2
Республика Марий Эл	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	1
Республика Хакасия	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0
Ростовская область	6	1	1	0	2	4	0	3	0	4	0	4	5	4	3	3	1	4
Рязанская область	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
Санкт-Петербург	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Саратовская область	4	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	3	1
Свердловская область	21	7	11	0	4	7	14	3	1	1	0	0	18	4	2	3	8	6
Смоленская область	2	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Ставропольский край	8	3	2	1	3	4	3	3	0	4	0	1	3	2	2	2	4	4
Тамбовская область	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Татарстан	10	4	3	0	1	3	1	0	0	3	0	3	8	6	6	6	8	2
Тверская область	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Томская область	9	8	1	3	4	6	3	2	1	8	2	1	5	5	2	3	5	3
Тульская область	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1
Туменская область	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	2
Удмуртская республика	3	0	2	1	1	2	0	0	0	1	1	1	3	2	0	0	2	1
Урал	5	0	2	0	2	2	0	2	0	3	0	1	2	1	0	2	3	2
Хабаровский край	3	2	1	0	0	0	0	1	0	2	0	0	2	2	0	0	3	0
Ханты-Мансийск	2	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0
Чеченская республика	4	2	4	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	5	1
Чувашская республика	2	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1	1
Чукотский АО	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
Якутия	7	3	2	1	3	4	1	0	1	5	0	0	2	3	0	1	4	2
Ярославская область	3	2	1	0	2	1	0	1	0	3	1	0	3	3	3	0	2	1
Общая сумма	323	131	123	27	104	146	69	32	16	123	21	31	226	167	103	116	216	87

Примечание. n — общее число детей; Д — девочки; ВП — число детей с врожденными переломами костей; П > 6 м — число детей с переломами костей, зафиксированными в возрасте старше 6 мес жизни; БФ — число детей, получающих бифосфонаты; ГР — число детей, получающих гормон роста; МК — число детей, получающих кальцитонин; Са — число детей, получающих препараты кальция; D — число детей, получающих препараты витамина D; P — число детей, получающих реабилитацию; O — число детей, которым проводились оперативные вмешательства; CX — число детей, передвигающихся самостоятельно; K — число детей, передвигающиеся на инвалидной коляске.

инсулинзависимый сахарный диабет, несахарный диабет, стеатоз печени, гемангиома печени, гипоплазия левой почки и поясничная дистопия правой почки, витилиго, хронический криптогенный гепатит.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Существует лишь несколько эпидемиологических исследований по оценке распространенности НО в популяции. В связи с перинатальной смертностью младенцев, у которых была диагностирована летальная форма болезни, частота рождения детей с несовершенным остеогенезом (1:15 000–1:25 000 новорожденных) [5, 6] и распространенность заболевания в популяции различаются. По данным исследования D. O. Sillence и соавт., в 1979 г. в Австралии распространенность НО была оценена в 127 случаев на 3746 млн населения, что соответствует 3–4 случаям на 100 тыс. населения. В период между 1955 и 1974 г. включительно среди 1313101 живорожденного были 46 младенцев с НО, что соответствует 3–5 случаям на 100 тыс., или 1:28 тыс. живорожденных [7]. В Дании проведена оценка частоты рождения детей с НО путем систематического анализа всех детей, рожденных в период с 1978 по 1983 г. В результате было показано, что частота болезни в популяции составила 21,8 случая на 100 тыс. населения [8].

I и IV тип НО составляют почти половину всех случаев болезни [9]. Болезнь встречается в разных расовых и этнических группах, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин (в российском регистре соотношение составило 60:40, соответственно). По оценке специалистов, в США распространенность НО в 2007 г. достигла 25–50 тыс. случаев [9]. Если учитывать данную оценку с поправкой на численность населения (в США в 2007 г. — 302,2 млн, в России на 1 августа 2015 г. — 146,4 млн человек), в РФ распространенность НО может составлять около 12,5–25 тыс. случаев. В российский регистр НО включено описание 650 случаев, из них 421 — у детей, что свидетельствует о значительной по масштабам гиподиагностике заболевания. Причиной этому может быть недостаточная осведомленность врачей в вопросах диагностики и лечения НО.

Согласно нашим результатам, у большинства российских детей с НО (91%) первые переломы костей возникают обычно с момента начала ходьбы, т.е. когда увеличиваются подвижность ребенка и осевая нагрузка на нижние конечности. С другой стороны, ограничение подвижности детей вследствие объективных (много-

численные переломы с выраженными деформациями костей) или субъективных причин (страх развития очередного перелома) могут привести к такому грозному осложнению, как иммобилизационный остеопороз [2], усугубляющий и так сниженную минеральную плотность костей.

Другие клинические симптомы НО, такие как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Большая степень потери слуха, например, наблюдается при I типе болезни [10]. Обычно первые симптомы нарушения слуха появляются в подростковом периоде. По данным российского регистра, данный симптом отмечается у небольшого числа детей.

Очевидно, что результаты лечения детей с НО зависят в равной степени от адекватности медикаментозной терапии и реабилитационной программы, включающей массаж и лечебную физкультуру, направленные на укрепления мышечного каркаса тела [11, 12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение детей с несовершенным остеогенезом — сложный и многоэтапный процесс, требующий участия многих врачей: педиатров, генетиков, специалистов по костной патологии, сурдологов, кардиологов, ортопедов, психологов, реабилитологов. В связи с прогрессирующим течением болезни повторные переломы костей и их последующие вторичные деформации приводят к инвалидизации пациента и определяют качество жизни больных. Ранняя диагностика заболевания и своевременно начатая терапия очень важны. Необходимо пропагандирование междисциплинарного подхода к пациенту с участием педиатра, который специализируется на проблемах диагностики и лечения детей с остеопорозами и другими патологиями костей, а также генетика, эндокринолога, ортопеда, стоматолога, невролога, оториноларинголога (сурдолога), психолога и специалиста по реабилитации.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet.* 2014;164A:1470–1481.
2. www.rarediseasesnetwork.org [Internet]. Studies [cited 2016 Jan 14]. Available from: <https://www.osteogenesisimperfecta.org/oir.html>.
3. Brennen CF, Hart T, Huber MB, et al. *The Osteogenesis Imperfecta Registry: An International Resource for Research*. In: *The 12th International Conference on Osteogenesis Imperfecta*. Abstract book. 2014.
4. www.rarediseasesnetwork.org [Internet]. Registry [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.rarediseasesnetwork.org/cms/bbd/GetInvolved/ContactRegistry>.
5. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986;23:328–332. doi: 10.1136/jmg.23.4.328.
6. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989;35:88–92. doi: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb02912.x.
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101–116.
8. Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet.* 1989;36(4):250–255.
9. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):91–97.
10. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(10):939–946.
11. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(6):1243–1257. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010.
12. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):279–288. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0.