

Ўзбекистон Республикаси  
Соғлиқни сақлаш вазирининг  
2025 йил "23" июндаги  
180-сонли буйруғига  
илова

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ  
САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**РЕСПУБЛИКА БОЛАЛАР ОРТОПЕДИЯСИ  
МАРКАЗИ**

**”НОМУКАММАЛ ОСТЕОГЕНГЕЗ“ НОЗОЛОГИЯСИ  
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАР**

Тошкент-2025

**«КЕЛИШИЛДИ»**  
Республика болалар  
ортопедияси маркази директори  
А.Б.Тиликов.  
« 22 » « май » 2025 йил

**«Номукамал остеогенез» нозологияси бўйича  
миллий клиник протоколлари**

Тошкент-2025й

## Мундарижа:

“ Номукаммал остеогенез ” нозологияни диагностикаси ва даволаш бўйича миллий клиник протоколи.....	5
“ Номукаммал остеогенез ” нозологияни тиббий аралашувлари бўйича миллий клиник протоколи.....	16
“ Номукаммал остеогенез ” нозологияни тиббий профилактика ва реабилитация қилиш бўйича миллий клиник протоколи.....	22

**”НОМУКАММАЛ ОСТЕОГЕНГЕЗ“ НОЗОЛОГИЯСИ  
БЎЙИЧА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ  
КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

# 1. Кириш қисми:

## ХКТ -10 код(лари):

	ХКТ -10
Код	Номи <a href="http://cito-bone.ru/bones_nesov_osteogenes.html">http://cito-bone.ru/bones_nesov_osteogenes.html</a>
Q-78.0	Номукамал остеогенез <a href="https://www.rosturner.ru/journal/nesovershenny-osteogenez">https://www.rosturner.ru/journal/nesovershenny-osteogenez</a>

## 1.2 Протоколни ишлаб чиқиш/ қайта кўриб чиқиш санаси: 2024 йил

Протоколни ишлаб чиқишга маъсул муассаса:

Республика болалар ортопедияси маркази

Протоколнинг ташкилий жойлари;

Миллий протоколни ишлаб чиқувчилари тўғрисидаги маълумотлар:

**Тиляков А. Б.** – тиббиёт фанлари доктори, Республика болалар ортопедияси маркази директори.

**Алписбоев Х.Ш.**– тиббиёт фанлари номзоди, Республика болалар ортопедияси маркази, директорининг ўринбосари ва сон-чанок патологияси бўлими мудири

**Жўрабоев А. А.** – Республика болалар ортопедияси маркази кўл оёқ деформациялари ва шикаст асоратлари бўлим бошлиғи.

**Мирзаев А. Г.**– Республика болалар ортопедияси маркази, тиббиёт фанлари номзоди, нейроортопедия бўлими мудири.

**Мирпаязов А.Х.**– Республика болалар ортопедияси маркази, умуртқа поғонаси ва кўкрак кафаси паталогияси бўлим мудири.

**Шамукимов Ш.А.** – Республика болалар ортопедияси маркази, чанок-сон ва оёқ паталогияси бўлимини мудири.

**Рузиев Н.Т.**– тиббиёт фанлар номзоди, Республика болалар ортопедияси маркази мутахасиси.

**Юлдашев А.Ж.** – Республика болалар ортопедияси маркази мутахасиси.

**Мирдадаев Ж.Ф.**– Республика болалар ортопедия маркази мутахасиси.

**Алматов К.Э.** –Республика болалар ортопедия маркази мутахасиси.

**Тақризчилар:**

**Джураев А.М.**– тиббиёт фанлари доктори, профессор, РСНПМЦТО болалар ортопедияси бўлими раҳбари.

**Салиев М.М.**– тиббиёт фанлари номзоди, РСНПМЦТО директор муовини.

Клиник протокол РБОМ мутахасислари иштирокида муҳокама қилинди. Кенгаш баёни

№ 1..... 25 март 2024 йилги мажлис.

**Техник кўриб чиқиш ва тахрирлаш:**

**М.М.Салиев** - тиббиёт фанлари номзоди, РСНПМЦТО директор муовини.

**Манфаатлар тўқнашувидан воз кечиш :** йўқ.

**Ташқи тақризчилар:**

**Рябых Сергей Олегович** - т.ф.д., олий тоифали шифокор, травматолог-ортопед, болалар ва спинал хирург РНИМУ им Н.И.Пирагова, Москва шаҳри, Россия Федерацияси.

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

### 1.3 Протоколда фойдаланиладиган қисқартмалар:

ГФФ	Гипофосфатезия
НО	Номукаммал остеогенез
ОАК	Умумий қон таҳлили
ОАМ	Умумий сийдик таҳлили
РСТ	Рандомизирланган клиник синовлар
Ultratovush	Ультратовуш текшируви
YUIO	Вояга етмаган идиопатик остеопороз
АСТ	Аспаратаминтрансфераза
АЛТ	Аланинаминоттрансфераза
DEXA	Икки фотонли абсорбцион рентгено-денситометрия
АД	Аутосом доминант
АР	Аутосом - рецессив
ХС	Х билан боғланган
ЭНМГ	Электронейромиография
МРТ	Магнит-резонанс томография
КТ	Компьютер томографияси

**1.4** Протоколдан фойдаланувчилари: умумий амалиёт шифокорлари, педиатрлар, болалар жарроҳлари, ортопед -травматологлар, эндокринологлар, генетиклар, тиббий реабилитация бўйича мутахассислар, физиотерапевтлар, меҳнат терапевтлари, реаниматологлар, оториноларингологлар, психологлар, офтальмологлар.

**1.5** Бемор тоифаси: болалар.

**1.6** Далиллар даражаси шкаласи:

<b>А</b>	Юқори сифатли мета–таҳлил, РСТларни тизимли кўриб чиқиш ёки ката эҳтимоли жуда паст (++) бўлган РСТлар, тизимли камчиликлар уларнинг натижалари тегишли аҳоли учун умумлаштирилиш мумкин
<b>В</b>	Когортни юқори сифатли (++) тизимли кўриб чиқиш ҳолатларини назорат қилиш бўйича тадқиқотлар ёки юқори сифатли (++) когорт ёки вазиятни назорат қилиш бўйича тадқиқотлар жуда кам таваккаллик хавфи. Ёки паст (+) таваккаллик хавфи бўлган РСТлар, натижалари тегишли популяция учун умумлаштирилиш мумкун..
<b>С</b>	Когортни ёки вазиятни назорат қилиш, тадқиқоти ёки рандомизациясиз назорат остидаги синов хатолар (+). Натижалари тўғридан–тўғри бўлиши мумкин бўлмаган (++) ёки+) мойиллик хавфи жуда паст ёки паст бўлган тегишли популяция ёки РСТлар учун умумлаштирилиши мумкун бўлган тегишли аҳолига тарқатилади.
<b>Д</b>	Тизимли ҳолатлар таснифи ёки назоратсиз тадқиқот ёки эксперт хулосаси

**1.7** Таъриф [1,2,3,9,35]: Остеогенез имперфекта (мўрт суяк касаллиги, кристалл одам касаллиги, Лобштейн-Вролик касаллиги)-сезиларли клиник ўзгарувчанликка эга бўлган ирсий бириктирувчи тўқима касалликларининг фенотипик ва молекуляр ҳетерожен гуруҳи

бўлиб, миқдори ўзгарувчанликка эга, ёки коллаген синтезидаги сифатли нуқсон ва суяк минерал зичлиги пастлиги, такрорий синиш ва суяк деформацияси билан тавсифланади.

1.8 Турлари бўйича таснифи ва клиник белгилари[1,2,36]:

**Жадвал 1. Номукаммал остеогенезининг таснифи**

<i>НО Турлари</i>	<i>Фенотип зўровонлиги:</i>	<i>Қон босимининг меросхўрлиги</i>	<i>Ген</i>	<i>Протеин</i>
I	Енгил. деформацияларси з	АД	СОЛ1А1/СОЛ1А2	$\alpha 1(1)$ коллаген
II А II Б	Перинатал ўлим	АД АР	АР СОЛ1А1/ СОЛ1А2 СРТАП	$\alpha 1(1)/\alpha 2(1)$ коллаген
III	Оғир деформациялар билан	АД	СОЛ1А1/ СОЛ1А2	$\alpha 1(1)/\alpha 2(1)$ коллаген
IV	Ўртача деформациялар билан	АД	СОЛ1А1/ СОЛ1А2	$\alpha 1(1)/\alpha 2(1)$ коллаген
V	Енгил ва ўртача даражада деформацияланад и	АД	ИФИТМ5	БРИЛ
VI	Гиперостозидоз	АР	СЕРПИНФ1	ПЕДФ
VII	Ўртача деформацияланад и	АР	СРТАП	СРТАП
VIII	Ўлимга олиб келадиган	АР	ЛЕПРЕ1	ПЗХ1
IX	Ўртача оғир ва фенотип	АР	СЕРПИНХ1	ХСП47
X	Ўртача оғир ва фенотип	АР	СЕРПИНХ1	ХСП47
XI	Ўртача оғир ва фенотип	АР	ФКБП10	ФКБП65
XII	Ўртача оғир ва фенотип	АР	СП7	СП7/остерих
XIII	Ўртача оғир ва фенотип	АР	БМП1	БМП1/мТЛД
XIV	Ўртача оғир ва фенотип	АР	ТМЕМ38Б	ТРИС-Б

XV	Ўтача оғиргача фенотип	AP/AD	WHT1	WHT1
XVI	Прогрессив деформацияланув ч.	AP	СРЕБЗЛ1	Оасис

**2. Усуллар, ёндашув ва диагностик процедуралар[2,3,12,15,16,20,35]:**

**3. 2.1 Диагностика мезонлари [1,2,3,12,15,16,20,35] (УД -В):**  
Шикоятлар ва анамнез:

- Скелет суякларининг мўртлигини ошиши;
- Оёқ –қўлларнинг деформацияси ва калталиклари;
- Умуртқа поғонасини деформациялари;
- Кўкрак қафаси ва қовурғаларнинг деформацияси;
- Мушаклар кучсизлиги.
- Скелет суякларининг бир нечта синишлар ва деформацияларни мавжудлиги;
- “Номукаммал остеогенез” клиник аниқланган ташхис.

**Физикал текширувлар:**

- Кам ривожланган мушаклар (гипотоник, ҳажми сезиларли даражада камаяди);
- Қов ва киндик чурраларининг юқори частотаси;
- Кўк склера
- Бўғим боғлов аппаратини заифлиги ва гиперэластиклиги;
- Жисмоний ривожланишни кечикиши;
- Қисқа бўйли, суякларнинг калталиги ва деформацияси, кўпинча юқори ва пастки сегментларда.

**Лаборатория тадқиқотлари:**

- Қон ва сийдикнинг умумий клиник таҳлили;
- Биокимёвий қон тести : глюкоза, карбамид, креатинин, натрий, калий, АЛТ, АСТ, гидроксиди фосфатаза, умумий даражалар, ионлаштирилган кальций, ноорганик фосфор;
- Қалқонсимон ва паратириод безларининг гармонлари (Т3св, Т4св, қалқонсимон безни гармонлари, паратириод гармони).

Инструментал асосий тадқиқотлар[1,2,3,12,15,20] (УД – В):

- Умуртқа поғонаси ва кўкрак қафаси органларининг рентгенографияси (ўтирган ёки беморнинг функционалликка қараб тик туриш);
- Кўл сегментларини рентгенографияси;
- Оёқ сегментларини рентгенограммаси (турғун ёки ётган ҳолда) беморнинг функционал имкониятлари бўйича
- Кўлнинг рентгенограммаси (беморнинг суяк ёшини аниқлаш);
- Икки фазали рентген ютилиш денситометрияси(ДЕХА) умуртқани бел қисмини ( L1- L4).
- Компьютер аудиометрияси;
- ЭКГ;

**Кўрсаткичлар бўйича инструментал қўшимча тадқиқотлар [1,2,3,12,15,20] (УД – В):**

- КТ(3Д реконструкция билан);
- МРТ;
- Қалқонсимон без ва паратиронд безларининг ультратовуш текшируви;
- Экокардиография(юракнинг ультратовуш текшируви);
- Қорин бўшлиғи ва тос аъзолари,буйрақлар ,буйрак усти усти безларининг ультратовуш текшируви; • ЭНМГ;
- спирометрия;
- компьютер аудиометрияси;
- статоподография, плантография

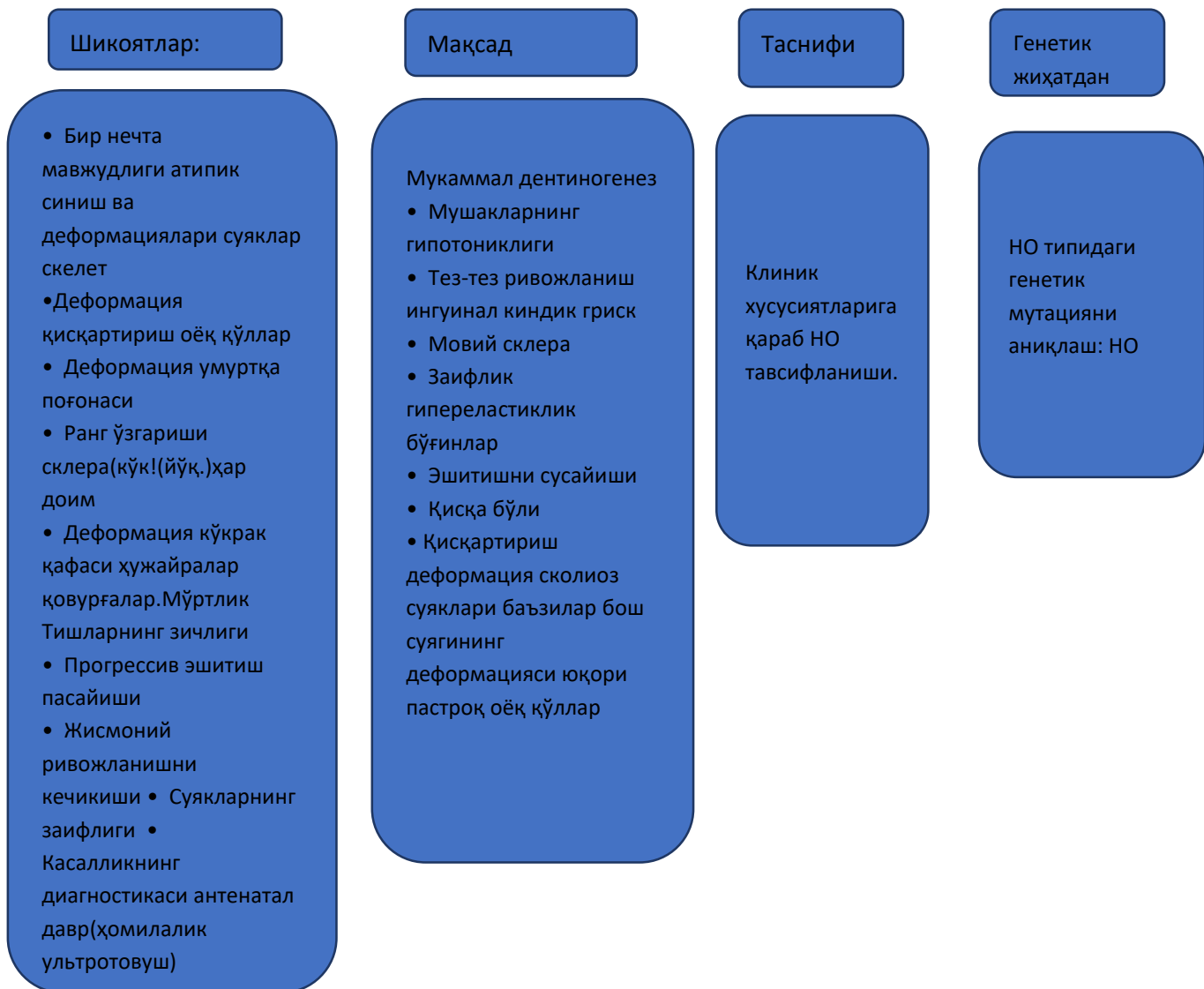
Мутахассислар гуруҳи томонидан бирламчи билан кўп тармоқли бошқарув (беморларни динамик текшириш, диагностика, даволаш) ва бошқа мутахассислар билан қўшимча маслаҳатлар талаб қилинади:

- НО ни текшириш ва прогноз қилиш учун тиббий генетик касалликни курси ва даволаш, шунингдек, қачон касаллик эҳтимоли Бщлиши, тақрорий ҳомиладорлик;
- Динамик текширув\ташхис ва дори (консерватив)даволаш учун эндокринолог;
- Динамик текшириш \ташхис ва учун ортопедик травматолог жарроҳлик даволаш
- Интенсив ва енгил физиотерапия учун реабилитолог ва физиотерапевт функционал,терапевтик-жисмоний ва бошқа турлари реабилитация терапияси;

- Тиббий психолог ёки психолог, ижтимоий ишчи психологик ёрдам ва ижтимоий мослашув (давлат мактабида, сузиш ҳавзасида, қўшимча машғулотларда қатнашиш, улар билан ишлаш учун) беморларнинг имкониятларидан максимал даражада фойдаланиш учун ;
- Соматик, юқумли яллиғланиш касалликлари (пневмония, анемия) мавжуд бўганда педиатр ёки умумий амалиёт шифокори БМИ ва бошқа тегишли шароитларни камайтириш; плантография; – Бошқа мутахассислар билан қўшимча маслаҳат олиш учун кўрсатмалар [1,2,3]:
- НО бўлган болаларни динамик инструментал текшириш\ диагностикаси учун рентгенологлар
- Оториноларинголог (КББ) эшитиш қобилиятини йўқотиш ёки унинг мавжудлигида аниқлаш ва бошқа КББ патологиялари;
- Дентиногенез перфекти, тиш дисплазияси, кариес ва бошқалар учун стоматолог кариес ва бошқалар.;
- Танлаш учун кўрсатмаларга кўра ортопед, касб-ҳунар терапевт ёрдамчи ускуналар;
- Клиник кўрсаткичлар бўйича невролог, кардиолог, офтальмолог жарроҳ билан маслаҳатлашиш;

## **2.2 Диагностика алгоритими [1,2,17,34,35]: 1-схемада кўрсатилган**

### **Схема 1. Диагностика алгоритими.**



### 2.3 Дифференциал диагностика ва қўшимча тадқиқотлар учун.[1,2,15,29,33,35]:

Жадвал 3.НО нинг дифференциал диагностикаси:

Белгилари	НО	ҲУЮ	ГФФ	Псевдоглиома синдроми
Синишлар ва суяклар деформациялари	+	+	+	+
Кўзнинг кулранг-кўк рангда бўлиши	+	-	-	-

Тиш бузилишлари	чиқишни +	-	+	-
Оила анамнез	+	-	-	+
Эшитишни бузилиши	+	-	-	-
Когнитив функцияларни бузилишлари	-	-	-	+
Рентгенологик ўзгаришлари	Деформация узоқ склет суяклари	Деформация ёқилган даражали улоқтирувчи афизов	Рахитга ўхшаш бузулишлар	Белгилар остеопороз
Денситометрия пасайиши МПКТ	+	+	-	+
Потология боғланган ҳолда ва матолар	+	-	-	+
Молекуляр нуқсонлар	+	-	+	+
Кўрлик	-	-	-	+
Қондаги АЛП	n/1	n	↓	n
Фосфоэтанол сийдикда мин	n	n	↑	n

### 3. Амбулатор даражада даволаш тактикаси[1,2,3,4, 13,24,25,26]:

3.1 . Гиёҳванд моддаларсиз даволаш: НО билан оғриган болаларга бирламчи тиббий ёрдам алоҳида этибор талаб қилади. Мунтазам парвариш ва эмлашдан ташқари, текширув ва

саломатлик мониторингининг қуйидаги жиҳатларига алоҳида этибор бериш керак [4]: • Хулқ-атвор ва турмуш таризини максимал, ammo юмшоқ таризда мослаштириш фаоллаштириш;

- Ривожланиш мониторинг билан эрта хизмат аралашувлар, йўналиши ва амалга ошириш физиотерапевтик муолажалар ва реабилитация терапия, интенсив жисмоний реабилитация шу жумладан терапевтик жисмоний фаолият, мушакларнинг оҳангини яхшилаш учун массаж; тана вазнини оптималлаштириш ва сақлаш, қўшма ҳаракатларнинг ривожланиши операция қилинган оёқ-қўллар; психо-соматик чоралар, психо-педагогик тузатиш, кўрқув билан психологик иш;
- Махасус жиҳозлар ва ёрдамчи воситалар, шу жумладан ҳаракатчанликни таъминлаш (ногиронлар аравачаси, юрадигонлар таёкчалар қамиш);
- Ортопедия;
- Постурал бузулишларни ва умуртқа деформацияларни тузатиш;
- Агар контрэндикациялар бўлмаса, имкониятни ҳисобга олиш керак болаларда пневмококк ва мавсумий гриппга қарши эмлаш .сурункали.
- Инфекция ўчоқларини санитария қилиш.
- Дентиногенез имперфекта-учун клиникага кўра тиш шифокорига мурожаат қилиш.
- Болалар боғчаси ва мактабга ўтишда ёрдам кўрсатиш. Сурункали касалликлар ва жисмоний нуқсонлар мактаб фаолиятига таъсир қилиши мумкин. Шол бўлган болалар ушбу муаммоларни ҳал қилиш учун таълим дастуридан ўтишлари керак.
- Сурункали касалликларга чалинган ва ёки алоҳида соғлиғига муҳтож болаларни парвариш қилиш ва қўллаб-қувватлаш хизматлари .

### 3.2 Дори-дармонларни даволаш (консерватив терапия):

- Калтсий препаратлари.
- Д витамини

Калтсий ва Д витамин учун қон тестидан сўнг

#### 3.3 Жарроҳлик аралашуви; йўқ.

#### 3.4 Қўшимча бошқарув;

Яшаш жойида: ОЛ билан оғриган беморларни бошлаш учун мумкин бўлган асоратларини (масалан, эшитиш қобилиятини йўқотиш, остеопорознинг кучайиши) мунтазам равишда кузатиб боориш керак. тегишли аралашув.

- Яшаш жойи бўйича педиатр ёки умумий амалиёт шифокорида диспенсер рўйхатидан ўтиш ;
- Қўшимча техник воситалар (ортезлар, фаол ногиронлар аравачалари) ёрдамида фаол, НО юмшоқ реабилитация;
- Сениш хавфини минималлаштириш учун физио-функционал, физиотерапевтик, психосоматик, ижтимоий, реабилитатсия терапияси, шу билан бирга контрактуралар ва ҳаракатсизлик ва ижтимоий мослашув туфайли суякларнинг йўқолишининг олдини олиш учун мобилизацияни таъминлаш ;
- Билан боғлиқ кундалик ҳаётда реабилитация ёрдами юқори ёки пастки экстремитатларнинг деформацияси;
- Суппер ўтказувчи ва сенсоринорал эшитиш қобилиятини йўқотишни баҳолаш учун эшитиш тести, минералларни баҳолаш учун икки томонлама энергия абсорбсиометрияси (ДХА) чекловчини аниқлаш учун суяк зичлиги (БМД) ва спириметрия қовурғалар ва

умуртқа поғонаси синишидан кейин иккиламчи нуқсонлар ҳар икки йилда (ёки клиник кўрсатмалар бўлса, тез-тез) агар бузилишлар аниқланса беморни мутахасисларга юбориш керак;

- Бўйни, бош атрофини ва вазнини назорат қилиш (вазинни камайтриш, оптималлаштириш ва сақлаш (ортиқча вазинда тана массаси индекси (БМИ) стандартларига мувофиқ);
- Эшитиш (авдиология \аудиометрия дастлаб тўққиз ойликда, кейин эса клиник кўрсатмаларга мувофиқ мунтазам равишда);
- Клиник малумотларга мувофиқ офтамологга юбориш билан ҳар икки-уч йилда бир марта кўришни текшириш;
- ИИИ турдаги деформацияланган Ол ёки бошқа турдаги ўртача ва оғир Ол билан оғриган беморлар ҳар икки йилда бир марта спиромериядан (кифосколиоз ва кўкраг девори деформациядан келиб чиқадигон ўпканинг чекловчи касаллигини баҳолаш учун) ва электрокардиограмма ва эокордиёграммдан (аорта илдизи кенгайиши ва қопқок функциясини баҳолаш учун) ўтиш керак. [59,60]);
- Базиляр бош суягининг деформацияси базиляр инвагинацияга олиб келиши мумкин. Шундай қилиб, неврологик текширув ва бош суягини баҳолаш симптомлар ёки хулқўзгаришларга кўра амалга оширилиши керак, айниқса Ол уч тури ва шунга ўхшаш фенотипга эга бўлган бошқа шакллар (етидан тўққиз турлари);
- Ташхис вақтида скелетнинг рентгенограммасини ўтказиш керак, кейин эса ҳар 1-2 йилда (ёки клиник кўрсатмалар бўлса, тез-тез) ва ортопед травматолог билан келишилган ҳолда:
- Бифосфонат билан даволашни олаётган болалар ҳар йили (ёки клиник кўрсатмаларга кўра тез-тез) БМД баҳолаш ва даволашнинг вертебра геометрияси, узун суяк синиши ва суяк массасидаги ўзгаришларга тасирини аниқлаш учун узун суяклар ва умуртқа поғонасини рентгенологик баҳолашдан ўтиши керак;
- Анормал тишлари бўлган болалар тўлиқ стоматологик текширувга юборилиши керак. Тишларнинг туғма йўқлиги тиш рентгенограммаси билан тасдиқланади. Йўқолган тишларни даволаш етишмаётган тишларни алмаштириш ва оғиз бўшлиғи функциясини ва юз эстетикасини яхшилаш учун протез ёки тиш имплантларини қўллашни ўз ичига олади;
- Бирламчи тишларнинг эрта эксфолиацияси маҳаллий омиллар ёки тизимли соғлиқ муаммолари туфайли юзага келиши мумкин. Эксфолиацияланган бирламчи тишда илдиз резорбцияси бўлмаган болаларда бирламчи тишларнинг эрта эксфолиацияси жиддий тизимли касалликларни истисно қилиш учун текширилиши керак. Тегишли стоматологик терапияни дарҳол бошлаш учун педиатрик стоматологга мурожат қилинг;
- «Д витамин етишмовчилиги ва етишмовчилиги» диагностикаси ва даволаш учун клиник протоколга мувофиқ ФД ни даволашдан олдин ва кейин қонда кальций ва Д витамин етишмовчилиги ёки даражасининг пасайишини тузатиш.

### 3.5 Даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари:

- Қувурли\узун суякларнинг синиши сонининг камайиши;
- Оғриқни камайтириш ;
- Қувурли\узун суякларнинг рентгенографиясини яхшилаш,
- Бел умурткасининг ренген денситометриясини ва суякларнинг айланиш белгиларининг лаборатория параметрларини ёш стандартларига мувофиқ яхшилаш;
- Оёқ қўлларининг деформациясини тузатиш;
- Восита функцияларини яхшилаш; • Умумий ҳолатни яхшилаш;
- Хаёт сифатини яхшилаш.

**”НОМУКАММАЛ ОСТЕОГЕНГЕЗ“ НОЗОЛОГИЯСИ  
БЎЙИЧА ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР МИЛЛИЙ  
КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

# 1. Асосий қисм.

## Кириш

Тариф [1,2,3,9,35]: Остеогенез имперфекта (мўрт суяк касаллиги, кристал одам касаллиги, Лобштейн-Вролик касаллиги)ирсий бриктрувчи тўқима касалликларининг фенотипик ва молекуляр жиҳатдан ҳетерожен гуруҳи бўлиб,клиник ўзгарувчанликка эга бўлиб,миқдори ёки коллаген синтезидаги сифатли нуқсон ва суяк минерал зичлиги пастлиги, такрорий синишлар ва суяк деформациялари билан тавсифланади.

2.2 Касалхонага ётқизиш турини кўрсатган холда касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар [1,3,18]:

2.2 Режалаштирилган касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

Дори қабул қилиш(консерватив) жарроҳлик даволаш (интрамедуллар жойлашишини аниқлаш) телескопик ,умуртқа поғонасини жарроҳлик даволаш ва бошқа.

2.3. Шошилиш касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

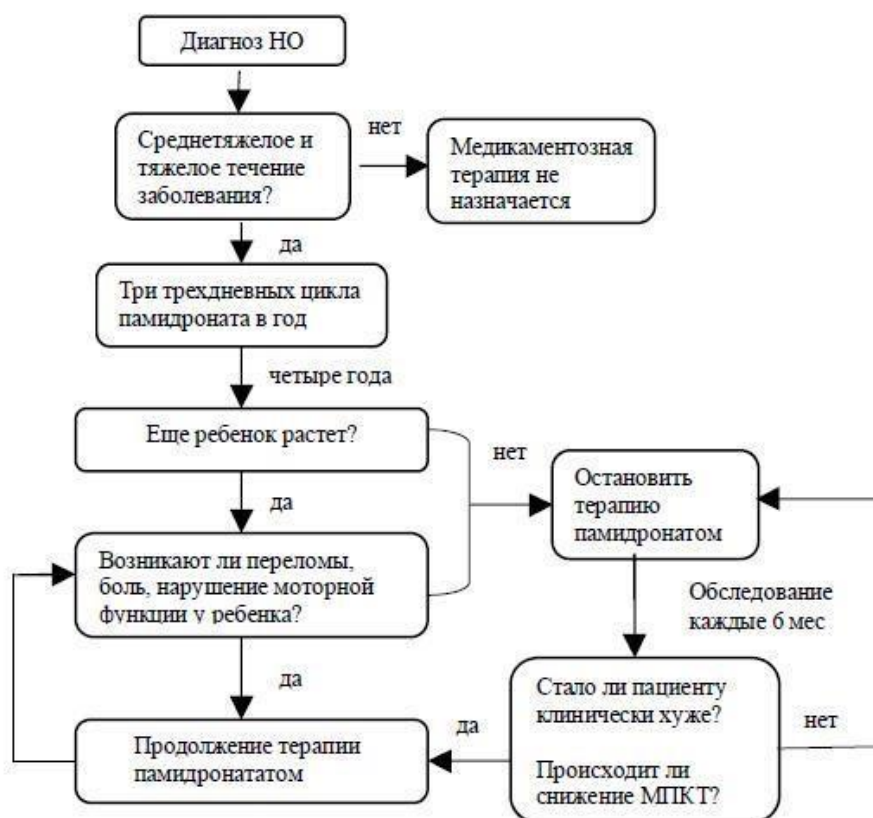
– Жароҳатлар, скелет суяқларини синиши , оёқ-қўлларнинг узун суяқларнинг синиши, жарроҳлик аралашуви (зарурият аралашуви туфайли синишларда).

2.4. Стационар даволаш тактикаси [1,2,3,24,35]:

2.5. Беморни кузатиш картаси,беморни маршрутлаш

Схема-2. Остеогенез номукамал беморларга бифосфонат препаратларини буюриш алгоритми:

–



## 2.6. Гиёхванд бўлмаган даволаш ётоқ режими

Умумий овқатланиш столи.

## 2.7. Биосфонатларни томир ичига юбориш билан дори-дармонларни даволаш (консерватив терапия):

Бифосфонат гуруҳининг препаратлари (1,2,3 авлодлар). суяк резорбциясининг кучли ингибиторлари (суяк тўқимасини йўқ қилишга тўсқинлик қилувчи модда).

Остеогенез имперфектанинг энгил шакллари (1- тоифа) бифосфонат гуруҳлари билан дори-дармонларини даволашга тобе эмас. Терапияни тайинлашдан олдин унинг самарадорлигини баҳолаш учун паратириод гормони гидроксиди фосфатазининг лабораторея параметрлари (умумий клиник ва биокимёвий қон тестлари, сийдик синовлари), умумий ва клиник маълумотларга кўра ионланган калтсий, ноорганик фосфор, Д3 витамини, калтсийнинг кунлик ажралиши, фосфатлар, суяк алмашинуви белгилари кўрсаткичлар.

Бифосфанатлар гуриҳи билан дори-дармонларини даволаш (памидроник кислота, золедроник кислота) 1- иловага мувофиқ бемор ёки қилувчининг хабардор қилинган розилиги билан узоқ вақт давомида амалга оширилади. Бу фойдаланиш учун қуйидаги контрэндикациялар мавжудлигини кўрсатади;

-памидроник кислота: памидроник кислотага ёки бошқа бифосфонатларга, шунингдек, препарат таркибидаги бошқа моддаларга юқори сезувчанлик \аллергик реакцияла: ҳомиладорлик, ва лактацияни рижалаштиришда: болалик (болаларда қўллаш тажрибаси йўқ), оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 30 мг\мин данк

ам), қон босими билан даволашнинг олдинги курсларидан жиддий ён таъсирларнинг бошланиши билан: БФга асосланган дорилар билан даволанишдан таъсир кўрсатмаса: гипокальсемия : қондаги гидроксида фосфатаза даражасининг пасайиши: Эҳтиёткорлик билан: буйрак функцияси бузилган тақдирда. Золедроник кислота: оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 35 мг\миндан кам): Буйрак етишмовчилиги (креатинин концентрацияси 3 мг/л ёки 265 мкмол/лдан ортиқ) суяк метастазлари бўлган беморларда малигиналь қаттиқ ўсмалар ва кўп миелом: буйрак етишмовчилиги (креатинин концентрацияси 4,5 мг-ёки 400 мкмол/лдан ортиқ): малигиналь ўсмалардан келиб чиққан гиперкальсемия билан оғриган беморларда жигар етишмовчилиги: аспиринг сезгир астма: юрак етишмовчилиги билан кечадиган юрак касалликлари: гипокальсемия: қондаги гидроксида фосфатаза даражасининг пасайиши ҳомиладорлик, ҳомиладорлик учун таъриқарлик : лактациялари даври; ортди золедроник кислотага бошқа бифосфонатларга ва препаратнинг бошқа таркибий қисмларига сезувчанлик/аллергик реакция; бифосфонатларга асосланган дорилар билан даволанишдан таъсир кўрсатмаса; бифосфонатлар билан олдинги даволаш курсларидан жиддий ноҳўя таъсирлар юзага келганда;

Эҳтиёткорлик билан: асетилсалитсил кислотасига сезгир бўлган бронхиал астма билан оғриган беморларда золедроник кислотадан фойдаланганга..

Памидроник кислота, инфузион эритма учун концентрат 3 мг/мл, 30 мг/10,0 мл, 60 мг/20,0 мл ёки 90. мг /30,0 мл шишаларда.

Суяк резорбциясини инҳибе қилувчи фармакологик таъсир. Инфузион 0,9 %-100 мл натрий хлорид эритмасини суюлтириш билан амалга оширилади, томир ичига 4 соат давомида томизилади.

Памидроник кислота препаратлари дозасини ҳисоблаш: - 2 ёшгача – кунига 0,5 мг/кг 3 кун давомида томир ичига 4 соат давомида, 2 ойда 1 марта. 2 ёшдан 3 ёшгача вена ичига 3 кун давомида кунига 0,75 мг/кг 4 соатдан ортиқ томчилатиб, 3 ойда 1 марта. 3 ёш ва ундан катталардан кунига 1 мг/кг дан томир ичига 3 кун давомида 4 ойда 1 марта 4 соат давомида томизилади. Терапияни биринчи марта қўллашда препарат ярим дозада қўлланилади. - Аммо ёшидан қатъий назар, кунига 60 мг дан ошмаслиги керак. Умумий йиллик доза 9 мг/кг ни ташкил қилади. Дори-дармонларни дастлабки дозанинг ярмида қўллаш, сўнгра тўлиқ дозада дорилар билан даволаш курсини давом эттириш. Суяк тўмималарининг зичлиги ёш меъёрига етгандан сўнг, инфузиялар кунига 0,5 мг/кг дозада, томир ичига 3 кун давомида, ҳар 6 ойда 1 марта юборилади.

- Даволаниш циклини бошлаш ёки дозасини сошлашдан олдин вертебра геометриясини, узун суяк синишларини ва БМДни диққат билан кузатиб боориш билан энг паст самарали дозадан фойдаланиш керак.

• Золедроник кислота, инфузион эритма учун концентрат 4 мг/5 мл, 5 мл шишаларда. Суяк резорбциясини инҳибе қилувчи фармакологик таъсир. Инфузион 0,9 %-100 мл натрий хлорид эритмасини суюлтириш билан амалга оширилади, томир ичига 2 соат давомида томизилади.

Золедроник кислота препаратларини дозасини ҳисоблаш.

Дозаси 0,025-0,05мг/кг/кун 3-6 ойда 1 марта.Максимал

Доз1 марта4 мгдан ошмайди

Бел суягининг минерал зичлиги(БМД)асосида дозани созлаш 3:>2ёшдаги болалар ва ўсмирлар:

БМД 3балл>-2:дозани ҳар 6 ойда кунига 0,025мг/кг гача камайтиринг.

БМД 3балл >0:дозани ҳар 12 ойда кунига 0,025 мг/кг гача камайтиринг

Клиник кўрсаткичларга кўра альфакалцидол, холекалсиферол асосида кальций препаратлари (Са\*\*) ва витамин Д донор препаратларидан курс фойдаланиш.

Мухим дори дармонлар рўйхати ва фойдаланиш эхтимоли.

<i>Фармакотерапевтик гуруҳ</i>	<i>Препаратнинг халқаро нодавлат номи</i>	<i>Қўллаш тартиби</i>	<i>Далиллар даражаси</i>
Бифосфонатлар	Помидроник кислота	- 2 ёшгача-3 йил давомида кунига 0,5 мг/кг.кун томир ичига ҳар 2 ойда -2 ёшдан 3 ёшгача 0.75мг/кг/кун 3 кун давомида,томир ичига, ҳар 3 ойда-3 ёш ва ундан ката 1мг/кг/кун Томир ичига,ҳар 4 марта ойлар.	В
Бифосфанатлар	Золедроник кислота	Доза 0,025-0,05мг/кг/кун3 6 ойда 1 марта	В

Бифосфонатлар гуруҳи билан дори терапиясини қўллашда ножўя таъсирлар пайдо бўлиши мумкин, масалан:ўткир фазали реакциялар (гипертермия, мия фалажи, безовталиқ, тошмалар, қусиш),вақтинчалик гипокальцемия ,гипофосфатемия, ПТХ даражасининг ошиши, сабабсиз тез килограмм ортиши , увеит билан буён таъсир препаратни тўхтагандан сўнг таъсири йўқолади, 2 ёшгача бўлган чақалоқларда нафас олиш қийинлашуви.

Кўшимча дорилар рўйхати: ўз ичига олади

Гиёҳвандлик ва гиёҳванд бўлмаган анальгетиклар, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар(травмадол,парасетамол,ибупрофел ва бошқалар)депересиядан кейинг даврда ва бифосфанат терапиясининг ён таъсири билан; бифосфонат препаратларини қўллашдан кейин тана ҳароратининг фебрил даражага кўтарилиши,операциядан1-2-кун ўтгач оғриқ визуал аналог оғриқ шкаласи бўйича8-10 балл,рақамли оғриқни баҳолаш шкаласи бўйича 4 балл ёки ундан юқори, Сритисал Саре Пациент Обсервацион Тоол бўйича6-8 балл,шунингдек, Вонг-Бакер миқёсидаги оғриқ, хулқ-атвор оғриғини баҳолаш шкаласи(ФЛАСС),юқумли ва бактериал асоратларни даволаш учун клиник кўрсатмаларга мувофиқ антибактериал препаратлар (пенициллинлар,цефалоспоринлар,аминогликозидлар ,карбепенемлар ва бошқалар), микозларнинг олдини олиш ва даволаш ушун антифунгал препаратлар(флуконазол ,каспофунгин ва бошқалар).

**Жарроҳлик аралашуви**[1,2,4,14,22,35]: ортопедик жарроҳлик учун кўрсатмалар тез-тез патологик синишлар ,шикастланишдан кейинг сохта бўғинларнинг мавжудлиги ва уларнинг функциясини бузадиган юқори ва пастки экстремиталларининг узун найсимон суякларининг деформациясидир ва беморларнинг фаоллашишига йўл қўймаслик,биринчи навбатда восита фаоллигини ошириш,такрорий синишлар ва сохта бўғимларнинг шаклланишига йўл қўймаслик. Жарроҳлик аралашувига тайёрлик, қўллаб-қувватловчи оёқларда таянч шаклланиши билан белгиланади .Бифосфонатларни томир ичига юборишдан кейин жарроҳлик даволаш муддати 48-72 соатдан кейин ва бифосфонатларни операциядан кейинг 4 ойдан кейин юбориш мумкин. Жарроҳлик даволаш юқори ва пастки экстремита сегментларининг деформацияланган узун суякларига турли ҳил тузатувчи остеотомияларини (илгак,кўндаланг,ханжар,монолокал,икки томонлама ва бошқалар)бажаришни, сўнгра суяк бўлакларини интрамедуллар телескопик стерженлар билан маҳкамлашни ўз ичига олади. Эксенел, бурчак ва айланиш барқарорлиги ва суяк узунлиги ўсиши билан пассив чўзилиш имкониятига эга.Ва узун найсимон суякларнинг сохта бўғинлари мавжуд бўлганда,операция кўлами псевдартрозни кесишдан ,шунингдек,суяк бўлакларини итрамедуллар телескопик пинлар билан кейинчалик маҳкамлашдан иборат.Ўсиши тугалланган беморларда жарроҳлик аралашуви бўлса,деформациялар тузатилгандан сўнг ,оёқ-қўл сегментининг суягини «парчалаш»имконини берадиган метал новдалар шаклида интрамедуляр блокировка қилувчи тузилмалардан фойдаланиш тавсия этилади.Жарроҳлик аралашувида қарши кўрсатмалар йўқ болалар(5 ёшгача),остеоденситометрия пайтида сияк зичлиги пастлиги (ёш меъёридан 50%дан паст),бирга келадиган касалликлар мавжудлиги билан оиғр соматик ҳолат,суяк тўқималарига травматологик ва ортопедик жарроҳлик аралашувларидан олдин ва кейин аралашув ҳудудида тўлиқ шифо бўғунига қадар (одатда 4-6 ой ичида);стоматологик жарроҳликдан сўнг (аралашув соҳасида тўлиқ шифо бўғунга қадар)..

2.8. Кейинги бошқарув[1,2,3,37]:

- Физио-функционал ,терапевтик-жисмоний ва психосоматик реабилитация терапияси..

Кўплаб зарарланган ҳудудларни муваффақиятли даволаш учун НО билан оғриган болаларни реабилитация қилиш бўйича малакали ,мақсадли ўқитилган мутахассисларнинг хизматлари.

Физиотерапевтлар ҳавфни минималлаштирадиган жисмоний фаолият дастурини ишлаб чиқишда муҳим рўл ўйнаши мумкин. Ҳаракатсизлик туфайли контрактура ва суяк йўқолишининг олдини олиш учун мобилизацияни таъминланган ҳолда синиш. Реабилитация терапевтлари юқори ёки пастки оёқ-қўлларнинг деформациялари билан боғлиқ .Кундалик ҳаёт фаолиятида ёрдам бериши мумкин.

2.9. Даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари[1,2,3,15,18,24,25]: см. 3.5.кичик банди.

**”НОМУКАММАЛ ОСТЕОГЕНГЕЗ“ НОЗОЛОГИЯСИ  
БЎЙИЧА ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКА ВА  
РЕАБИЛИТАЦИЯ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

Тошкент – 2024й.

## **3.Асосий қисм**

### **3.1.КИРИШ**

#### **Рабилизация ва психологик ёрдам:**

Рабилизация, беморни ҳаёт сифатини яхшилаш ва ижтимоий мостлашиш омили болаларни жарроҳлик аралашуви (интрамедуллар телескопик штифтлар) ва эрта фаол рабилизация восита фаоллигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Самарали даволаш мумкин бўлгунга қадар ногиронлар аравачасида ҳаракатланишга маҳкум бўлган ўртача оғир шакллари бўлган болалар терапия билан мустақил равишда ҳаракат қилиши мумкин. Оғир деформациялари бўлган беморларга қўшимча транспорт воситаларидан (фаол ногиронларар аравачаси) фойдаланган ҳолда мустақил яшаш имконияти берилди. НО билан оғриган беморларда фаол рабилизация кўркув билан мураккаблашади ва ҳақиқий синишлар ҳавфини оширади. Бироқ, бу мушакларни кучайтиради ва мушаклар кучини оширади, бу эса суяк зичлигини ошишига олиб келади. Мушаклар гипотониясига олиб келадиган жисмоний фаолликнинг етишмаслиги остеопороз даражасини ошириши исботланган, шунга кўра синиш ҳавфи ошади.(38)

Бу аёвсиз доирани бузиш учун ,эҳтимол баъзи ҳолларда психологнинг аралашуви зарур,бемор ташкилотнинг иштироки самарали бўлади; НО касаллигида жисмоний машқлар мушаклар кучини оширишга қаратилган бўлиши керак ,шу жумладан орқа ва оёққўлларнинг мушаклари, айниқса юксиз шароитларда. Ҳар куни,қунига камида40-60 дақиқа машқлар циклини бажариш керак. Тавсия етилган машқлар циклини тузатиш рабилизация бўйича мутахассис томонидан НО даволаш учун ихтисослаштирилган марказга навбатдаги таъриф давомида амалга оширилади.

Таъсир қилишнинг аппарат усуллари (электрофорез, магнетотерапия )мушаклар кучига ҳам,суяк тўқималарининг ҳолатига ҳам сезиларли таъсир кўрсатмайди, шунинг учун улардан фойдаланиш ҳозирда чекланган.

Баъзи чекловларга қарамай, НО билан оғриган кўплаб беморлар мумкин бўлган муайян спорт турлари билан шуғулланиши .НОнинг барча шакллари учун травматик спорт турлари (муз устида ўйинлар, тўп билан ва бошқалар) билан шуғулланиш қатъий тақиқланади.НО

билан оғриган болалар учун сувдаги машқлар энг самарали ва хавфсиз бўлиши мумкин. Ҳовузга ташриф буюриш НО билан оғриган барча беморларга, шу жумладан энг оғир шаклларга тавсия этилиши мумкин. Ўртача оғир турлари бўлган катта ешли беморлар учун эшқакда эшиш, йога, пилатес 1- тоифа НО учун тавсия этилиши мумкин; НО 1 типи учун рақс машғулотлари тавсия этилиши мумкин бўлади.

### **3.2. Ижтимоий мослашув ва прогноз.**

НО билан оғриган болалар юқори интеллектга эга. Уларнинг кўпчилиги мусиқа ва расм чизиш учун ҳам ажойиб имкониятларга эга. Улар кўпинча етакчилик фазилатларига эга. Давлат мактабига ташриф (лицей, гимназия) бу қобилиятларни ривожлантириш ,мулоқот қобилиятларини яратиш ва касбий мойилликларини аниқлаш учун зарурдир.Тўлиқ таълим олгандан сўнг, профессионаллар қатори НО билан оғриган беморларнинг фаолияти деярли чексиздир.НО билан ҳаёт учун прогноз одатда қулайдир. Самарали терапия ва етарли жарроҳлик тузатиш имконияти жисмоний реабилитация скелет деформациясини камайтиришга ёрдам беради. Бироқ,беморларда умуртқа поғонасининг оғир кифосколиотик деформациялари мавжуд бўлиб,бу юрак-қон томир ва бронхо-пулмонар тизимларидан жиддий асоратларни келтириб чиқариши мумкин. Фаол реабилитация қилинмаган беморларда узоқ муддатли иммобилизация ва фаол ҳаракатларнинг етишмаслиги уролитиаз ва буйрак функциясининг бузилишига олиб келиши мумкин. Орқа мия деформацияси билан боғлиқ бўлган платибазиа кўпинча базиляр импрессия тааъссуротга олиб келади, бу эса ўз навбатида оғир неврологик асоратлари билан кечади ва жиддий неврологик асоратларни келтириб чиқаради.

НО ни даволашга ихтисослашган фанлараро гуруҳ мутахассисларини ўз вақтида келишиб ишлаши асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олишга, етарли даволанишига ёрдам беради ва НО билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ўзини сезиларли таъсирини кўрсатади.

**Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:**

- 1) John F Beary, III, MDArkadi A Chines, MDOsteogenesis imperfecta: Management and prognosis [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 2) Marginean, O., Tamasanu, R. C., Mang, N., Mozos, I., & Brad, G. F. (2017). Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Design, Development and Therapy*, *11*, 2507.
- 3) Anum E.A., Hill L.D., Pandya A., Strauss J.F. Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity // *Placenta*. 2009. - Vol. 30. - P. 207215.
- 4) Astrom A. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta [Текст] / A. Astrom, S. Soderhall // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — Vol. 86. — P. 356364.
- 5) Baldrige D., Schwarze U., Morello R., Lennington J., Bertin T. K., Pace J.M., et.al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta // *Hum Mutat*. 2008. - P. 1435-1442.
- 6) Barnes A.M., Carter E.M., Cabral W.A. et al. Lack of Cyclophilin B in Osteogenesis Imperfecta with Normal Collagen Folding // *The new england journal of medicine*. 2010. - V.362. - P.521-528.
- 7) Barnes A.M., Chang W., Morello R., Cabral W.A., Weis M., Eyre D.R., Leikin S. et al. Deficiency of Cartilage-Associated Protein in Recessive Lethal Osteogenesis Imperfecta // *N Engl J Med*. 2006. - Vol. 355. - P. 2757-64.
- 8) Ben Amor I.Mouna, Glorieux Francis H., Rauch Frank. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta // *Journal of Osteoporosis*. 2011. - P. 9.
- 12) Byers P.H. Osteogenesis imperfecta: perspective and opportunities // *Curr Opin Pediatr*. 2000. - P. 603-609.

- 13) Chan TF, Poon A, Basu A, Addleman NR, Chen J, Phong A, Byers PH, Klein TE, Kwok PY. Natural variation in four human collagen genes across an ethnically diverse population // *Genomics*. — 2008. Vol. 91(4). -P. 307-14.
- 14) Cheung M.S., Francis H. Gloireux, Frank Rauch. Intravenous pamidronate in osteogenesisimperfecta type VII [Текст] / Moira S. Cheung, Francis H. Gloireux, Frank Rauch // *Calcified tissue international*. — 2009. — Vol. 84. — P. 203209.
- 15) Cinman N. Osteogenesisimperfecta. A life not so fragile // *Lancet* 358 Suppl: S46.-2001.
- 16) Cooper C., Dennison E.M., Leufkens H.G., Bishop N., Van Staa T.P: Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general' practice research database // *J Bone Miner Res.*- 2004. -Vol. 19.- P.-1976-1981.
- 17) Dimitri P. Changes in body composition following 3 years of pamidronate therapy in osteogenesisimperfecta / P. Dimitri, J. Crook, N. Bishop // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 2289. 22)Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., et al. Type V osteogenesisimperfecta; a new form of brittle bone disease // *J Bone Miner Res*. 2000. - Vol. 15. - P. 1650-1658
- 23)Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesisimperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect // *J Bone Miner Res*. 2002. - Vol. 17. - P. 30-38.
- 24)Intravenous pamidronate treatment on children with moderate to severe Osteogenesisimperfecta started less than 36 month of age [Текст] / Alcausin M.B., Ault J., Pacey V. et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 90.
- 25)Lee Y.S., Low S.L. Lim L.A. Loke K.Y. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralization and reduce fracture incidence in osteogenesisimperfecta. *Eur J Pediatr*. 2001,160:641-4
- 26)Longbone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesisimperfecta / Frank Rauch, Sylvie Cornibert, Moira Cheung, Francis H. Glorieux // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 821827.
- 27)Pamidronate treatment of severe osteogenesisimperfecta in children under 3 years of age / HoracioPlotkin, Frank Rauch, Nicholas J. Bishop // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2000. — Vol. 85. — P. 18461850.
- 28)Plotkin H., Rauch F., Bishop N.J.,Montpetit K., Ruck-Gibis J., Travers R., Glorieux F.H. Pamidronate treatment of severe osteogenesisimperfecta in children under 3 years of age. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2000, 85:1846-50
- 29)Rauch F. Osteogenesisimperfecta [Текст] / F. Rauch, F.H. Glorieux // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 13771385.
- 30)Transplantation of unrelated placental blood cells in children with highrisk sickle cell disease / Adamkiewicz T.V., Mehta P.S., Boyer M.W. et al. [Текст] // *Bone Marrow Transplant*. — 2004. — 34 (5). — P. 405.

33) Zacharin M., Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta – lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002, 15:163-74

34) Silience D. O.  
The differentiation of genetically distinct varieties of osteogenesis imperfecta in the newborn period / D. O. Silience, D. M. Danks // *Clin. Res.* – 1978. – Vol. 26. – P. 178–182.

35) Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:540-57. 36) Shaker, J. L., Albert, C., Fritz, J., & Harris, G. (2015). Recent developments in osteogenesis imperfecta. *F1000Research*, 4(F1000 Faculty Rev).

37) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 Apr 24;363(9418):1377-85. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0. PMID: 15110498.

38) Engelbert R.H., Uiterwaal C.S, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders P.J. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4 years follow-up. *Arch. Phys. Med Rehabil* 2004; 85-772-8