

**O'zbekiston Respublikasi
Sog'liqni saqlash vazirining
2025 yil "23" iyundagi
180-sonli buyrug'iga
ilova**

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI
RESPUBLIKA BOLALAR ORTOPEDIYASI MARKAZI.**

**“NOMUKAMMAL OSTEOGENEZ” NOZOLOGIYASI
BO'YICHA
MILLIY KLINIK PROTOKOLLARI**

Toshkent-2025

“KELISHILDI”
Respublika bolalar ortopediyasi
markazi direktori
A.B. Tilyakov.
“ 22 ” “ may ” 2025 yil

“Nomukammal osteogenez” nozologiyasi bo’yicha

Milliy Klinik Protokollari

Toshkent– 2025 y

Mundarija:

”Nomukammal osteogenez” nozologiyasi diagnostika va davolash bo’yicha milliy klinik protokol
5

“Nomukammal osteogenez” nozologiyasi tibbiy aralashuvlar bo’yicha milliy klinik
protokoli..... 16

“Nomukammal osteogenez” nozlogiyasi tibbiy profilaktika va reabilitatsiya qilish bo’yicha milliy klinik
protokoli..... 22

**”NOMUKAMMAL OSTEONEZ” NOZOLOGIIASI
DIAGNOSTIKA VA DAVOLASH BO’YICHA
MILLIYKLINIK PROTOKOL.**

Kirish qismi:

1.1 ICD -10 kod(lari):

	ICD-10
Kod	Nomi http://cito-bone.ru/bones_nesov_osteogenes.html
Q.78.0	Nomukammal osteogenez. https://www.rosturner.ru/journal/nesovershenny-osteogenez

1.2 Protokolni ishlab chiqish / qayta ko'rib chiqish sanasi: 2024 yil

Protokolning tashkiliy joylari;

Protokolini ishlab chiqishga mas'ul muassasa:

– Respublika bolalar ortopediyasi markazi.

Malakali protocol ishlab chiqaruvchilar ma'lumotlari:

Tilyakov A. B. – Tibbiyot fanlari doctori, Respublika bolalar ortopediyasi markazi direktori.

Alpisboyev X.SH.– Tibbiyot fanlari nomzodi, Respublika bolalar ortopediyasi markazini

davolashn ishlari bo'yicha direktorining o'rinbosari va son-chanoq patologiyasi bo'limi mudiri.

Jo'raboyev A.A. – qo'l-oyoq deformatsiyalari va jarohat oqibatlari bo'lim boshligi.

Mirzayev A.G.– tibbiyot fanlari nomzodi, neyroortopediya bo'lim mudiri.

Mirpayazov A.X.– umutqa pogonasi va ko'krak qafasi patologiyasi bo'lim mudiri.

SHamukimov SHA. – Son-chanoq va oyoq patologiyasi bo'lim mudiri.

Ruziyev N.T– tibbiyot fanlar nomzodi, Respublika bolalar ortopediyasi markazi mutaxassisi..

Yuldashev A.J – Respublika bolalar ortopediyasi markazi mutaxassisi.

Mirdadayev J.F. – Respublika bolalar ortopediyasi markazi mutaxassisi.

Almatov K.Ə. – Respublika bolalar ortopediyasi markazi mutaxassisi.

Taqrizchilar:

Djurayev A.M.– tibbiyot fanlari doktori, prof, RSNPMSTO ilmiy-amaliy tibbiyot markazi bolalar ortopediyasi va travmatologiyasi bolimi rahbari.

Saliyev M.M.– tibbiyot fanlari nomzodi, RSNPMSTO ilmiy –tibbiyot markazining ilmiy ishlari bo'yicha director o'rinbosari.

Klinik protokol RCDO tibbiy kengashida muhokama qilindi. Kengash bayoni № 1, 25 mart 2024 yilgi majlis.

Texnik ko'rib chiqish va tahrirlash:

M.M.Saliyev RSNPMTSTO milliy ilmiy markazi direktorining ilmiy ishlari bo'yicha o'rinbosari.

Manfaatlar to'qnashuvidan voz kechish : yo'q.

Taqrizchilar:

Ryabih Sergey Olegovich t.f.d., oliy toifali bolalar travmatolog-ortopedi, spinal jarrohi RNIMU im N.I Pirogova, Moskva sh, Rossiya Federatsiyasi .

Mazkur klinik protokol va standartlar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazir o'rinbosari Basitxanova E.I, Tibbiy sug'urta boshqarmasi boshlig'i Sh. Almardanov, klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi boshlig'i Sh.R. Nurimova boshchiligida, Klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo'limi bosh mutaxassisi G.Djumayeva, yetakchi mutaxassisi N.Raximova tomonidan tashkiliy va uslubiy ko'magi asosida ishlab chiqilgan.

1.3 Protokolda foydalaniladigan qisqartmalar:

GFF	-	Gipofosfateziya
NO	-	Nomukammal osteogenez
UQT	-	Umumiy qon tahlili
UST	-	Umumiy siydik tahlili
RCI	-	Randomize klinik sinovlar
UTT	-	Ultra-tovushli tekshiruvi
YUIO	-	Voyaga yetmagan idyopatik osteoporoz
AST	-	Aspartat amin transferaza
ALT	-	Alanin aminotransferaza
DEXA	-	Ikki fatonli absorbsion rentgen Densitometriyasi
AD	-	Autosomal dominant
AR	-	Autosomal - retsessiv
XB	-	X bilan bog'langan
ENMG	-	Elektroneuromiyografiya
MRT	-	Magnit-rezonans tomografiya
KT	-	Kompyuter tomografiyasi

1.4. Protokoldan foydalanuvchilari: umumiy amaliyot shifokorlari, pediatrlar, bolalar jarrohlari, ortoped-travmatologlar, endokrinologlar, genetiklar, tibbiy rehabilitatsiya bo'yicha mutaxassislar, fizioterapevtlar, mehnat terapevtlari, reanimatologlar, otorinolaringologlar, psixologlar, oftalmologlar.

1.5 Bemor toifasi: bolalar.

1.6 Dalillar darajasi shkalasi:

A	Sifatli meta –tahlil, RCTlarni tizimli ko'rib chiqish yoki kata ehtimoli juda past(++) bo'lgan RCTlar , ularning natijalari tegishli aholi uchun umumlashtirilish mumkin
B	Kogortni yuqori sifatli (++) tizimli ko'rib chiqish holatlarini nazorat qilish bo'yicha tadqiqotlar yoki yuqori sifatli (++) kogort yoki vaziyatni nazorat qilish bo'yicha tadqiqotlar juda kam tavakkallik xavfi. Yoki past (+) tavakkallik xavfi bo'lgan RCTlar, natijalari tegishli populyatsiya uchun umumlashtirilish mumkun.
C	Kogortni yoki vaziyatni nazorat qilish, tadqiqoti yoki randomizatsiyasiz nazorat ostidagi sinov xatolar (+). Natijalari to'g'ridan –to'g'ri bo'lishi mumkin bo'lmagan(++yoki+) moyillik xavfi juda past yoki past bo'lgan tegishli populyatsiya yoki RCTlar uchun umumlashtirilishi mumkun bo'lgan tegishli aholiga tarqatiladi.
D	Seriyasi yoki nazoratsiz tadqiqot yoki ekspert xulosasi

1.7 Ta'rif [1,2,3,9,35]: Osteogenez imperfekta (mo'rt suyak kasalligi ,kristall odam kasalligi, Lobshteyn-Vrolik kasalligi)-sezilarli klinik o'zgaruvchanlikka ega bo'lgan irsiy biriktiruvchi to'qima kasalliklarining fenotipik va molekulyar heterojen guruhi bo'lib, miqdoriy o'zgaruvchanlikka ega, yoki kollagen sintezidagi sifatli nuqson va suyak mineral zichligi pastligi, takroriy sinish va suyak deformatsiyasi bilan tavsiflanadi.

1.8 Turlari bo'yicha tasnifi va klinik belgilari [1,2,36]:

Jadval 1. Imperfecta osteogenezining tasnifi

<i>HO Turlari</i>	<i>Fenotip zo'rovonligi:</i>	<i>Qon bosimining merosxo'rligi</i>	<i>Gen</i>	<i>Protein</i>
I	yengil	AD	COL1A1/CO L1A2	α 1(1) kollagen
II A	Perinatal o'lim	AD	COL1A1/ COL1A2	α 1(1)/ α 2(1) kollagen
II B		AP	CRTAP	
III	Og'ir	AD	COL1A1/ COL1A2	α 1(1)/ α 2(1) kollagen
IV	O'rtacha qon deformatsiyasi	AD	COL1A1/ COL1A2	α 1(1)/ α 2(1) kollagen
V	Yengil va o'rtachadarajada deformatsiyalanadi	AD	IFITM5	BRIL
VI	Giperost	AP	SERPINF1	PEDF
VII	O'rtacha deformatsiyalanadi	AP	CRTAP	CRTAP
VIII	O'limga olib keladegan	AP	LEPRE1	P3H1
IX	O'rtacha –og'ir fenotip	AP	PPIB	CyPB
X	O'rtacha va og'ir fenotip	AP	SERPINH1	HSP47
XI	O'rtacha va og'ir fenotip	AP	FKBP10	FKBP6 5
XII	O'rtacha va og'ir fenotip	AP	SP7	SP7/ost erix
XIII	O'rtacha og'ir fenotip	AP	BMP1	BMP1/ mTLD
XIV	O'rtacha va og'ir fenotip	AP	TMEM38B	TRIC- B
XV	O'tacha og'irgacha fenotip	AP/AD	WNT1	WNT1
XVI	Progressiv deformatsiya qilish.	AP	CREB3L1	Oasis

1. USULLAR, YONDASHISH va DIAGNOSTIK PROSEDURALAR [2,3,12,15,16,20,35]:

2.1 Diagnostika mezonlari [1,2,3,12,15,16,20,35] (UD -B):

Shikoyatlar va anamnez:

- Skelet suyaklarining mo'rtligini oshirish ;
- Oyoq –qo'llarning deformatsiyasi va qisqarishi;
- Orqa miya deformatsiyalari;
- Ko'krak qafasi va qovurg'alarning deformatsiyasi;
- Mushaklar kuchsizligi.
- Skelet suyaklarining bir nechta yoriqlari va deformatsiyalari;
- Mavjudligi ;imperfekta osteogenezining klinik aniqlangan tashxisi..

Jismoniy tekshiruv:

Kam rivojlangan mushaklar (gipotonik ,hajmi sezilarli darajada kamayadi);

- Inguinal va kindik churralarining yuqori chastotasi;
- Ko'k sklera
- Bo'g'imlarning ligamentli apparatlarining zaifligi va gipeplastikligi;
- Jismoniy rivojlanishni kechikishi;
- Qisqa bo'lyi,suyaklarning qisqarishi va deformatsiyasi,ko'pincha yuqori va pastki ekstremitalar.

Laboratoriya tadqiqotlari:

- Qon va siydikning umumiy klinik tahlili;
- Biokimyoviy qon testi :glyukoza,karbamid,kreatinin,natriy,kaliy,ALT,AST,gidroksidi fosfataza,umumiy darajalar, ionlashtirilgan kaltsiy,noorganik fosfor;
- Qalqonsimon va paratiroid bezlarining garmonlari (T3sv,T4sv,qalqonsimon bezni ogohlantiruvchi gormon paratiroid garmoni,

Instrumental asosiy tadqiqotlar [1,2,3,12,15,20] (VD – B):

- Umurtqa pog'onasi va ko'krak qafasi organlarining rentgenografiyasi(o'tirgan yoki bemorning funkcionalligiga qarab tik turish) ;
- Yuqori ekstremitalarning rentgenografiyasi;
- Pastki ekstremitalarning rentgenogrammasi (turg'un yoki yotgan holda) bemorning funkcionallik imkoniyatlari bo'yicha
- Qo'lning rentgenogrammasi (bemorning suyak yoshini aniqlash);
- Ikki fazali roentgen yutilish densitometriyasi(DEXA)hududlari qiziqish lomber(L1-L4) orqa miya;
- Kompyuter audiometriyasi;
- ЭКГ;

Ko'rsatkichlar bo'yicha instrumental qo'shimcha tadqiqotlar [1,2,3,12,15,20] (UD – B):

- KT (3D rekonstruksiya bilan);
- MRT;
- Qalqonsimon bez va paratiroid bezlarining ultratovush tekshiruvi;
- Ehokardiografiya(yurakning ultratovush tekshiruvi);
- Qorin bo'shligi va tos a'zolari,buyraklar ,buyrak usti usti bezlarining ultratovush tekshiruvi;
- Yuqori va pastki ekstremitalarning ENMG;
- spirometriya;
- kompyuter audiometriyasi;
- statopodografiya, plantografiya;

Mutaxassislar guruhi tomonidan birlamchi bilan ko'p tarmoqli boshqaruv (bemorlarni dinamik tekshirish\diagnostika davolash)va boshqa mutaxassislar bilan qo'shimcha maslahatlar talab qilinadi:

- Ol turini tekshirish va prognoz qilish uchun tibbiy genetik kasallikni kursi va davolash ,shuningdek,qachon kasallik ehtimoli takroriy homiladorlik ;
- Dinamik tekshiruv\tashxis va dori (konservativ)davolash uchun endokrinolog;
- Dinamik tekshirish \tashxis va uchun ortopedik travmatolog jarrohlik davolash
- Intensive va yumshoq fizioterapiya uchun reabilitolog va fizioterapevt funkcionallik,terapevtik-jismoniy va boshqa turlari reabilitatsiya terapiyasi;

- Tibbiy psixolog yoki psixolog, ijtimoiy ishchi psixologik yordam va ijtimoiy moslashuv (davlat maktabida ,suzish havzasida,qo'shimcha mashg'ulotlarda qatnashish ,ular bilan ishlash uchun qo'rquv)bemorlarning imkoniyatlaridan maksimal darajada foydalanish uchun ;
- Somatik , yuqumli yallig'lanish kasalliklari (pnevmoniya,anemiya)mavjud bo'ganda pediatr yoki umumiy amaliyot shifokori BMI va boshqa tegishli sharoitlarni kamaytirish;

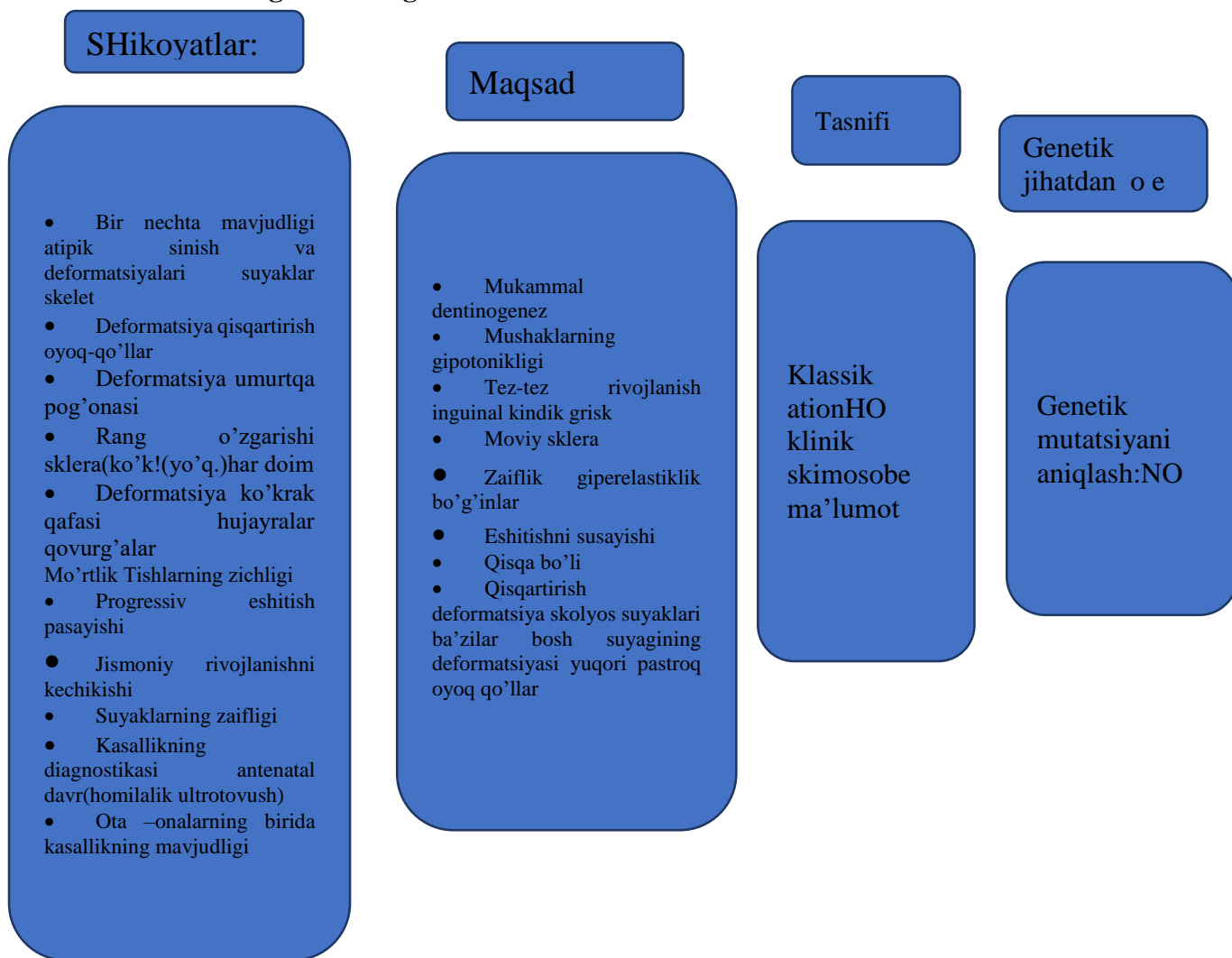
—

– **Boshqa mutaxassislar bilan qo'shimcha maslahat olish uchun ko'rsatmalar [1,2,3]:**

- Ol bo'lgan bolalarni dinamik instrumental tekshirish\ diagnostikasi uchun rentgenologlar
- Otorinolaringolog (KBB)eshetish qobiliyatini yo'qotish yoki uning mavjudligida aniqlash va boshqa KBB potologiyalari;
- Dentinogenez perfekti,tish displazi,karies va boshqalar uchun stomatolog karies va boshqalar.;
- Tanlash uchun ko'rsatmalarga ko'ra ortoped , kasb-hunar terapevt yordamchi uskunalari;
- Klinik ko'rsatkichlar bo'yicha nevrolog, kardiolog,oftalmolog jarroh bilan maslahatlashish;

2.2 Diagnostika algoritimi [1,2,17,34,35]: 1-sxemada ko'rsatilgan

Sxema 1. Diagnostika algoritimi.



2.3 Differentsial diagnostika va qo'shimcha tadqiqotlar uchun.
[1,2,15,29,33,35]:

Jadval 3.NOning differentsial diagnostikasi:

Belgilari	HO	YUIO	ΓΦΦ	Psevdoglioma sindromi
Yoriqlar va deformatsiya suyaklar	+	+	+	+
Kulrang-ko'k ko'zning sklera buzulishi	+	-	-	-
Tish chiqarish tishlar	+	-	+	-
Oila anamnez	+	-	-	+
Buzulish eshitish	+	-	-	-
Buzilish kognitiv funksiyalar	-	-	-	+
Rentgenologlar-chex	Deformatsiya uzoq skled suyaklari	Deformatsiya yoqilgan darajali uloqtiruvchi afizov	Raxitga o'xshash buzulishlar	Belgilar osteoporoz
Densitometriya pasayishi	+	+	-	+
MSKT				
Potologiya bog'langan holda va matolar	+	-	-	+
Molekulyar nuqsonlar	+	-	+	+
Ko'rlik	-	-	-	+
Qondagi ALT	n/1	n	↓	n
Fosfoetanol siydikdagi miqdori	n	n	↑	n

2. Ambultator darajada davolash taktikasi [1,2,3,4, 13,24,25,26]:

3.1. Giyohvand moddalarsiz davolash:

NO bilan og'rikan bolalarga birlamchi tibbiy yordam alohida etibor talab qiladi. Muntazam parvarish va emlashdan tashqari, tekshiruv va salomatlik monitoringining quyidagi jihatlariga alohida etibor berish kerak [4]:

- Xulq-atvor va turmush tarizini maksimal, ammo yumshoq tarzda moslashtirish faollashtirish;
- Rivojlanish monitoring bilan erta xizmat aralashuvlar, yo'nalishi va amalga oshirish fizioterapevtik muolajalar va rehabilitatsiya terapiya, intensiv jismoniy rehabilitatsiya shu jumladan terapevtik jismoniy faoliyat, mushaklarning ohangini yaxshilash uchun massaj; tana vaznini optimallashtirish va saqlash, qo'shma harakatlarning rivojlanishi operatsiya qilingan oyoq-qo'llar; psixo-somatik choralar, psixo-pedagogik tuzatish, qo'rquv bilan psixologik ish;
- Maxsus jihozlar va yordamchi vositalar, shu jumladan harakatchanlikni ta'minlash (nogironlar aravachasi, yuradigonlar tayoqchalar qamish);
- Ortopediya;
- Postural buzulishlarni va umurtqa deformatsiyalarni tuzatish;
- Agar kontrendikatsiyalar bo'lmasa, imkoniyatni xisobga olish kerak bolalarda pnevmokokk va mavsumiy grippga qarshi emlash surunkali.
- Infektsiya o'choqlarini sanitariya qilish.
- Dentinogenez imperfekta-uchun klinikaga ko'ra tish shifokoriga murojaat qilish.
- Bolalar bog'chasi va maktabga o'tishda yordam ko'rsatish. Surunkali kasalliklar va jismoniy nuqsonlar maktab faoliyatiga ta'sir qilishi mumkin. Shol bo'lgan bolalar ushbu muammolarni hal qilish uchun ta'lim dasturidan o'tishlari kerak.
- Surunkali kasalliklarga chalingan va yoki alohida sog'lig'iga muhtoj bolalarni parvarish qilish va qo'llab-quvvatlash xizmatlari .

3.2 Dori-darmonlarni davolash (konservativ terapiya):

- Kaltsiy preparatlari.
- D vitamini

Kaltsiy va D vitamin uchun qon testidan so'ng

3.3 Jarrohlik aralashuvi; yo'q.

3.4 Qo'shimcha boshqaruv;

Yashash joyida: NO bilan og'rikan bemorlarni boshlash uchun mumkin bo'lgan asoratlarini (masalan, eshitish qobiliyatini yo'qotish, osteoporozning kuchayishi) muntazam ravishda kuzatib boorish kerak. tegishli aralashuv.

- Yashash joyi bo'yicha pediater yoki umumiy amaliyot shifokorida dispenser ro'yxatidan o'tish ;
- Qo'shimcha texnik vositalar (ortezlar, faol nogironlar aravachalari) yordamida faol, HO yumshoq rehabilitatsiya;
- Sinish xavfini minimallashtirish uchun fizio-funksional, fizioterapevtik, psixosomatik, ijtimoiy, reabilitatsiya terapiyasi, shu bilan birga kontrakturalar va harakatsizlik va ijtimoiy moslashuv tufayli suyaklarning yo'qolishining oldini olish uchun mobilizatsiyani ta'minlash ;
- Bilan bog'liq kundalik hayotda reabilitatsiya yordami yuqori yoki pastki ekstremitalarning deformatsiyasi;
- Supper o'tkazuvchi va sensorinoral eshitish qobiliyatini yo'qotishni baholash uchun eshitish testi, minerallarni baholash uchun ikki tomonlama energiya absorbsiometriyasi (DXA) cheklovchini aniqlash uchun suyak zichligi (BMD) va spirometriya qovurg'alar va umurtqa pog'onasi sinishidan keyin ikkilamchi nuqsonlar har ikki yilda (yoki klinik ko'rsatmalar bo'lsa, tez-tez) agar buzilishlar aniqlansa bemorni mutaxassislariga yuborish kerak;
- Bo'yni, bosh atrofini va vaznini nazorat qilish (vazinni kamaytrish, optimallashtirish va saqlash (ortiqcha vazinda tana massasi indeksi (BMI) standartlariga muvofiq);
- Eshitish (avdiologiya \audiometriya dastlab to'qqiz oylikda, keyin esa klinik ko'rsatmalarga muvofiq muntazam ravishda);

- Klinik malumotlarga muvofiq oftamologga yuborish bilan har ikki-uch yilda bir marta ko'rishni tekshirish;
- III turdagi deformatsiyalangan NO yoki boshqa turdagi o'rtacha va og'ir NO bilan og'rigan bemorlar har ikki yilda bir marta spirometriyadan (kifoskolioz va ko'rag devori deformatsiyadan kelib chiqadigan o'pkaning cheklovchi kasalligini baholash uchun) va elektrokardiogramma va ekokordiyogrammadan (aorta ildizi kengayishi va qopqoq funksiyasini baholash uchun) o'tish kerak. [59,60]);
- Bazilyar bosh suyagining deformatsiyasi bazilyar invaginatsiyagaolib kelishi mumkin. Shunday qilib, nervologik tekshiruv va bosh suyagini baholash simptonlar yoki xulq-o'zgarishlarga ko'ra amalga oshirilishi kerak, ayniqsa NO uch turi va shunga o'xshash fenotipga ega bo'lgan boshqa shakllar (yettidan to'qqiz turlari);
- Tashxis vaqtida skeletning rentgenogrammasini o'tkazish kerak, keyin esa xar 1-2 yilda (yoki klinik ko'rsatmalar bo'lsa, tez-tez) va ortoped travmatolog bilan kelishilgan holda;
- Bifosfonat bilan davolashni olayotgan bolalar har yili (yoki klinik ko'rsatmalarga ko'ra tez-tez) BMD baholash va davolashning vertebra geometriyasi, uzun suyak sinishi va suyak massasidagi o'zgarishlarga tasirini aniqlash uchun uzun suyaklar va umurtqa pog'onasini rentgenologik baholashdan o'tishi kerak;
- Anormal tishlari bo'lgan bolalar to'liq stomatologik tekshiruvga yuborilishi kerak. Tishlarning tug'ma yo'qligi tish rentgenogrammasi bilan tasdiqlanadi. Yo'qolgan tishlarni davolash yetishmayotgan tishlarni almashtirish va og'iz bo'shlig'i funksiyasini va yuz estetikasini yaxshilash uchun protez yoki tish implantlarini qo'llashni o'z ichiga oladi;
- Birlamchi tishlarning erta eksfoliatsiyasi mahalliy omillar yoki tizimli sog'liq muammolari tufayli yuzaga kelishi mumkin. Eksfoliatsiyalangan birlamchi tishda ildiz rezorbsiyasi bo'lmagan bolalarda birlamchi tishlarning erta eksfoliatsiyasi jiddiy tizimli kasalliklarni istisno qilish uchun tekshirilishi kerak. Tegishli stomatologik terapiyani darhol boshlash uchun pediatrik stomatologga murojat qiling;
- "D vitamin yetishmovchiligi va yetishmovchiligi" diagnostikasi va davolash uchun klinik protokolga muvofiq FD ni davolashdan oldin va keyin qonda kaltsiy va D vitamin yetishmovchiligi yoki darajasining pasayishini tuzatish.

3.5 Davolash samaradorligi ko'rsatkichlari:

- Naysimon\uzun suyaklarning sinishi sonining kamayishi;
- Og'riqni kamaytirish ;
- Naysimon\uzun suyaklarning rengenografiyasini yaxshilash,
- Bel umurtqasining rengen densitometriyasini va suyaklarning aylanish belgilarining laboratoriya parametrlarini yosh standartlariga muvofiq yaxshilash;
- Oyoq qo'llarining deformatsiyasini tuzatish;
- Vosita funksiyalarini yaxshilash;
- Umumiy xolatni yaxshilash;
- Xayot sifatini yaxshilash.

**“NOMUKAMMAL OSTEONEZ” NOZOLOGIYASI
TIBBIY ARALASHUVLAR BO’YICHA MILLIY KLINIK
PROTOKOLI**

Toshkent – 2024

Tarif [1,2,3,9,35]: Osteonez imperfekta (mort suyak kasalligi,kristal odam kasalligi,Lobshteyn-Vrolik kasalligi)irsiiy briktruvchi to'qima kasalliklarining fenotipik va molekulyar jihatdan heterojen guruhi bo'lib,klinik o'zgaruvchanlikka ega bo'lib,miqdori yoki kollagen sintezidagi sifatli nuqson va suyak mineral zichligi pastligi, takroriy yoriqlar va suyak deformatsiyalari bilan tavsiflanadi.

2.2 Kasalxonaga yotqizish turini ko'rsatgan xolda kasalxonaga yotqizish uchun ko'rsatmalar [1,3,18]:

2.2 Rejalashtirilgan kasalxonaga yotqizish uchun ko'rsatmalar:

Dori qabul qilish(konservativ) jarroxlilik davolash (intramedullar joylashishini aniqlash)teleskopik pin,umurtqa pog'onasini jarrohlik davolash va ko'r tasurot.

2.3. Shoshilinch kasalxonaga yotqizish uchun ko'rsatmalar:

- Jarohatlar,mushak-skelet tizimining sinishi ,oyoq-qo'llarning uzun suyaklarning sinishi,jarrohlik joy almashtirish (zaruriyat aralashuvi tufayli yoriqlar).

2.4. Statsionar davolash taktikasi [1,2,3,24,35]:

2.5. Bemorni kuzatish kartasi,bemorni marshrutlash

Sxema-2. Osteonez nomukammal bemorlarga bifosfonat preparatlarini buyurish algoritmi:

- **OL diagnostikasi**
- **Srednetevoe va og'ir kurs kasalliklar-----Tibbiyot ichida terapiya**
- **Uchta uch kunlik kistalar pamidronat**
- **Yiliga 4 yil** **Chayqaladi.**
- **Ko'proq bolalar o'sadimi?**
- **Tarjimalar sodir bo'ladimi?**
- **Og'riq,vosita buzilishi vazifalari va bola?-----Stop terapiya pamidronat**
- **Ter pomidranat bilan davom ettiring-----Tadqiqot har 6 oyda**
- **Bemor aylanganmi?**
- **Pi paydo bo'ladi kubok MIIK T**

2.6. Giyohvand bo'lmagan davolash:

- Palata rejimi;
- Umumiy ovqatlanish stoli.

2.7. Biosfonatlarni tomir ichiga yuborish bilan dori-darmonlarni davolash (konservativ terapiya):

Bifosfonat guruhining preparatlari(1,2,3 avlodlar).suyak rezorbsiyasining kuchli inhibitorlari (suyak to'qimasini yo'q qilishga to'sqinlik qiluvchi modda).

Osteonez imperfektaning yengil shakllari(1- toifa)bifosfonat guruhlari bilan dori-darmonlarini davolashga tobe emas.Terapiyani tayinlashdan oldin uning samaradorligini baholash uchun paratiroid gormoni gidroksidi fosfatazaning laboretoya parametrlari(umumiy klinik va biokimyoviy qon testlari ,siydik sinovlari ,)umumiy va klinik ma'lumotlarga ko'ra ionlangan kaltsiy,noorganik fosfor ,D3 vitamini,kaltsiyning kunlik ajralishi,fosfatlar,suyak almashuvi belgilari ko'rsatkichlar.

Bifosfanatlar gurihi bilan dori-darmonlarini davolash (pamidronik kislota, zoledronik kislota) 1- ilovaga muvofiq bemor yoki qiluvchining xabardor qilingan roziligi bilan uzoq vaqt davomida amalga oshiriladi. bu foydalanish uchun quyidagi kontrendikatsiyalar mavjudligini ko'rsatadi;

-pamidronik kislota: pamidronik kislota yoki boshqa bifoafonatlar, shuningdek, preparat tarkibidagi boshqa moddalarga yuqori sezuvchanlik \allergik reaksiyalar: homiladorlik, va laktatsiyani rijalastirishda: bolalik (bolalarda qo'llash tajribasi yo'q), og'ir buyrak yetishmovchiligi (kreatinin klirensi 30mg/min dan kam), qon bosimi bilan davolashning oldingi kurslaridan jiddiy yon ta'sirlarning boshlanishi bilan: BFga asoslangan dorilar bilan davolanishdan ta'sir ko'rsatmasa: gipokalsimiya: qondagi gidroksidi fosfataza darajasining pasayishi: Ehtiyotkorlik bilan: buyrak funksiyasi buzilgan taqdirda.

Zoledronik kislota: og'ir buyrak yetishmovchiligi (kreatinin klirensi 35mg/mindan kam): Buyrak yetishmovchiligi (kreatinin kontsentratsiyasi 3mg/dLyoki 265 mkmol-Ldan ortiq) suyak metastazlari bo'lgan bemorlarda malign qattiq o'smalar va ko'p miyelom: buyrak yetishmovchiligi (kreatinin konsentratsiyasi 4,5 mg-dLyoki 400mgmol-Ldan ortiq): malign o'smalardan kelib chiqqan giperkalsemiya bilan og'irgan bemorlarda jigar yetishmovchiligi: aspirin sezgir astma: yurak yetishmovchiligi bilan kechadigan yurak kasalliklari: gipokalsemiya: qondagi gidroksidi fosfataza darajasining pasayishi homiladorlik, homiladorlik uchun tayorgarlik: laktatsiyalaridavri: ortdi zoledronik kislota boshqa bifosfonatlarga va preparatning boshqa tarkibiy qismlariga sezuvchanlik/allergik reaksiya; BFga asoslangan dorilar bilan davolanishdanta'sir ko'rsatmasa; FDuchun oldingi davolash kurslaridan jiddiy nojo'ya ta'sirlar yuzaga kelganda;

Ehtiyotkorlik bilan: asetilsalitsil kislotasiga sezgir bo'lgan bronxial astma bilan og'irgan bemorlarda zoledronik kislota dan foydalangan..

• **Pamidronik kislota, infuzion eritma uchun konsentrat 3mg/ml, 30mg/10,0ml, 60mg/20,0ml yoki 90.mg /30,0ml shishalarda.**

Suyak rezorbsiyasini inhibe qiluvchi farmakologik ta'sir. Infuzion 0,9 %-100ml natriy xlorid eritmasini suyultirish bilan amalga oshiriladi, tomir ichiga 4 soat davomida tomiziladi.

– **Pamidronik kislota preparatlari dozasini hisoblash:**

-2yoshgacha –kuniga 0,5mg/kg 3kun davomida tomir ichiga 4 soat davomida, 2 oyda 1 marta.

2 yoshdan 3 yoshgacha vena ichiga 3 kun davomida kuniga 0,75mg/kg 4 soatdan ortiq tomchilatib, 3 oyda 1 marta

3 yosh va undan kattalardan kuniga 1 mg/kg dan tomir ichiga 3 kun davomida 4 oyda 1 marta 4 soat davomida tomiziladi.

Terapiyani birinchi marta qollashda preparat yarim dozada qo'llaniladi.

- Ammo yoshidan qat'iy nazar, kuniga 60 mg dan oshmasligi kerak. Umumiy yillik doza 9mg/kg ni tashkil qiladi. Dori-darmonlarni dastlabki dozaning yarmida qo'llash, so'ngra to'liq dozada dorilar bilan davolash kursini davom ettirish. Suyak to'mimalarining zichligi yosh me'yoriga yetgandan so'ng, infuziyalar kuniga 0,5 mg/kg dozada, tomir ichiga 3 kun davomida, har 6 oyda 1 marta yuboriladi.

-Davolanish siklini boshlash yoki dozasini sozlashdan oldin vertebra geometriyasini, uzun suyak sinishlarini va BMDni diqqat bilan kuzatib boorish bilan eng past samarali dozadan foydalanish kerak.

• **Zoledronik kislota, infuzion eritma uchun konsentrat 4mg/5ml, 5ml shishalarda. Suyak rezorbsiyasini inhibe qiluvchi farmakologik ta'sir. Infuzion 0,9%-100ml natriy xlorid eritmasini suyultirish bilan amalga oshiriladi, tomir ichiga 2 soat davomida tomiziladi .**

Zoledronik kislota preparatlarini dozasini hisoblash.

Dozasi 0,025-0,05mg/kg/kun 3-6 oyda 1 marta. Maksimal

Doz1 marta 4 mgdan oshmaydi

Bel suyagining mineral zichligi (BMD) asosida dozani sozlash Z: >2yoshdagi bolalar va o'smirlar:

BMD Zball >-2: dozani har 6 oyda kuniga 0,025mg/kg gacha kamaytiring.

BMD Zball >0: dozani har 12 oyda kuniga 0,025 mg/kg gacha kamaytiring

Klinik ko'rsatkichlarga ko'ra al fakalsidol xolekalsiferol asosida kaltsiy preparatlari(Ca)va vitamin D donor preparatlaridan kurs foydalanish.**

Muhim dori-darmonlar ro'yxati(100%ga ega)foydalanish ehtimoli.

<i>Farmakoterapevtik gruh</i>	<i>Preparatning xalqaro nodavlat nomi</i>	<i>Qo'llash tartibi</i>	<i>Dalillar darajasi</i>
Bifosfonatlar	Pomidronik kislota	- 2 yoshgacha-3 yil davomida kuniga 0,5 mg/kg.kun tomir ichiga har 2 oyda -2 yoshdan 3 yoshgacha 0.75mg/kg/kun 3 kun davomida, tomir ichiga, har 3 oyda-3 yosh va undan kata 1mg/kg/kun Tomir ichiga, har 4 marta oylar.	B
Bifosfanatlar	Zoledronik kislota	Dozaj 0,025-0,05mg/kg/kun3 -6 oyda 1 marta	B

Bifosfonatlar guruhi bilah dori terapiyasini qo'llashda nojo'ya ta'sirlar paydo bo'lishi mumkin, masalan:o'tkir fazali reaktisiyalar (gipertermiya ,miyalji,bezovtalik,toshma qusish),vaqtinchalik gipokalsemiya ,gipofosfatemiya,PTHdarajasining oshishi,sababsiz tez kilogram ortishi,reabilitatsiya ,uveit bilan buyon ta'sir preparatni to'xtagandan so'ng ta'siri yo'qoladi,2 yoshgacha bo'lgan chaqaloqlarda nafas olish qiynlashuvi.

Qo'shimcha dorilar ro'yxati:o'z ichiga oladi

Giyohvandlik va giyohvand bo'lmagan analjeziklar,steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar(travmadol,parasetamol,ibuprofel va boshqalar)operesiyadan keying davrda va bifosfanat terapiyasining yon ta'siri bilan;bifosfonat preporatlarini qo'llashdan keyin tana haroratining febril darajaga ko'tarilishi,operatsiyadan1-2-kun o'tgach og'riq vizual analog og'riq shkalasi bo'yicha8-10 ball,raqamli og'riqni baholash shkalasi bo'yicha 4 ball yoki undan yuqori,Critical CarePatient Observation Tool bo'yicha6-8 ball,shuningdek,Vong-Baker miqyosidagi og'riq,Xulq-atvor og'rig'ini baholash shkalasi(FLACC),yuqumli va bacterial asoratlarni davolash uchun klinik ko'rsatmalarga muvofiq antibacterial preparatlar (penitsillinlar,sefalosporinlar,aminoglikozidlar ,karbepenemlar va bo'shqalar),mikozlarning oldini olish va davolash ushun antifungal preparatlar(flukonazol ,kaspofungin va boshqalar)...).

Jarrohlik aralashuvi [1,2,4,14,22,35]: ortopedik jarrohlik uchun ko'rsatmalar tez-tez patologik yoriqlar, shikastlanishdan keying sohta bo'g'inlarning mavjudligi va ularning funksiyasini buzadigan yuqori va pastki ekstremitalarining uzun quvurli suyaklarining deformatsiyasidir va bemorlarning faollashishiga yo' qo'yimaslik,birinchi navbatda vosita faolligini oshirish,takroriy yoriqlar va soxta bo'g'implarning shakllanishiga yo' qo'yimaslik.Jarrohlik aralashuviga tayyorlik,qo'llab-quvvatlovchi oyoqlarda tayanch shakllanishi bilan belgilanadi .Bifosfonatlarni tomir ichiga yuborishdan keyin jarrohlik davolash muddati 48-72 soatdan keyin va bifosfonatlarni operatsiyadan keying 4 oydan keyin yuborish mumkin.Jarrohlik davolash yuqori va pastki ekstremita segmentlarining deformatsiyalangan uzun suyaklariga turli hil tuzatuvchi osteotomiyalarini (ilgak,ko'ndalang,xanjar,monolokal,ikki tomonlama va boshqalar)bajarishni,so'ngra suyak bo'laklarini itramedullar teleskopik pinlar bilan mahkamlashni o' ichiga oladi.Eksenel,burchak va aylanish barqarorligi va suyak uzunligi o'sishi bilan passiv cho'zilish imkoniyatiga ega.Va uzun quvurli suyaklarning sohta bo'g'inlari mavjud bo'lganda,operasiya ko'lami

psevdartrozni kesishdan ,shuningdek,suyak bo'laklarini intramedullar teleskopik pinlar bilan keyinchalik mahkamlashdan iborat.O'sishi tugallangan bemorlarda jarrohlik aralashuvi bo'lsa,deformatsiyalar tuzatilgandan so'ng ,oyoq-qo'l segmentining suyagini "parchalash"imkonini beradigan metal novdalar shaklida intramedullary blokirovka qiluvchi tuzilmalardan foydalanish tavsiya etiladi.Jarrohlik aralashuviga qarshi ko'rsatmalar yo'sh bolalar(5 yoshgacha),osteodensitometriya paytida siyak zichligi pastligi (yosh me'yoridan50%dan past),birga keladigan kasalliklar mavjurligi bilan og'r somatic holat,suyak to'qimalariga travmatologik va ortopedik jarrohlik aralashuvlaridan oldin va keyin aralashuv hududida to'liq shifo bo'guniga qadar (odatda 4-6 oy ichida);stomatologik jarrohlikdan so'ng (aralashuv sohasida to'liq shifo bo'gunga qadar)..

2.8. Keyingi boshqaruv [1,2,3,37]:

- Fizio-funksional, terapevtik-jismoniy va psixosomatik rehabilitatsiya terapiyasi..

Ko'plab zararlangan hududlarni muvaffaqiyatli davolash uchun Ol bilan og'rigan bolalarni rehabilitatsiya qilish bo'yicha malakali ,maqsadli o'qitilgan mutaxassislarning xizmatlari.

Fizioterapevtlar havfni minimallashtiradigan jismoniy faoliyat dasturini ishlab chiqishda muhim ro'l o'ynashi mumkin.Harakatsizlik tufayli kontraktura va suyak yo'qolishining oldini olish uchun mobilizatsiyani ta'minlangan holda sinish.Reabilitatsiya terapevtlari yuqori yoki pastki oyoq-qo'llarning deformatsiyalari bilan bog'liq .Kundalik hayot faoliyatida yordam berishi mumkin.

2.9. Davolash samaradorligi ko'rsatkichlari[1,2,3,15,18,24,25]: см. 3.5.kichik bandi.

**“NOMUKAMMAL OSTEONEZ” NOZLOGIYASI
TIBBIY PROFILAKTIKA VA REABILITATSIYA QILISH
BO’YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLI**

Toshkent – 2024

3. Asosiy qism

3.1. KIRISH

Rabilitatsiya va psixologik yordam

Reabilitatsiya, hayot sifatini yaxshilash va ijtimoiy mostlashish omili bolalarni davolashning asosiy maqsadi hisoblanadi. Dori-darmonlarni davolashning kombinatsiyasi, adekvat jarrohlik aralashuvi (intramedullar teleskopik pinlar) va erta faol reabilitatsiya vosita faolligini sezilarli darajada oshirishi mumkin. Samarali davolash mumkin bo'lgunga qadar nogironlar aravachasida xarakatlanishga mahkum bo'lgan o'rtacha ogir shakllari bo'lgan bolalar terapiya bilan mustaqil ravishda harakat qilishi mumkin. Og'ir deformatsiyalari bo'gan bemorlarga qo'shimcha transport vositalaridan (faol nogironlar aravachasi) foydalangan holda mustaqil yashash imkoniyati berildi. Ol bilan og'irgan bemorlarda faol reabilitatsiya qo'rquvi bilan murakkablashadi va haqiqiy sinish havfi. Biroq, bu mushaklarni kuchaytiradi va mushaklar kuchini oshiradi, bu esa suyak zichligi oshishiga olib keladi. Mushaklar gipotoniyasiga olib keladigan jismoniy faollikning yetishmasligi osteoforozi darajasini oshirishi isbotlangan, shunga ko'ra sinish havfi. (38)

Bu ayovsiz doirani buzish uchun, ehtimol ba'zi hollarda psixologning aralashuvi zarur, bemor tashkilotning ishtiroki samarali bo'ladi; O'g'ir jismoniy mashqlar mushaklar kuchini oshirishga qaratilgan bo'lishi erak, shu jumladan orqa va oyoq-qo'llarning mushaklari, ayniqsa yuksiz sharoitlarda. Har kuni, kuniga kamida 40-60 daqiqa mashqlar siklini bajarish kerak. Tavsiya etilgan mashqlar siklini tuzatish reabilitatsiya bo'yicha mutaxassis tomonidan HO davolash uchun ixtisoslashtirilgan markazga navbatdagi tashrif davomida amalga oshiriladi.

Ta'sir qilishning apparat usullari (elektroforez, magnetoterapiya) mushaklar kuchiga ham, suyak to'qimalarining holatiga ham sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi, shuning uchun ulardan foydalanish hozirda cheklangan.

Ba'zi cheklovlarga qaramay, Ol bilan og'irgan ko'plab bemorlar mumkin muayyan sport turlari bilan shug'ullanishi. O'g'irning barcha shakllari uchun travmatik sport turlari (muz ustida o'yinlar, to'p bilan va boshqalar) kontrendikedir, Ol bilan og'irgan bolalar uchun suvdagi mashqlar eng samarali va xavfsiz bo'lishi mumkin. Hovuzga tashrif buyurish Ol bilan og'irgan barcha bemorlarga, shu jumladan eng og'ir shakllarga tavsiya etilishi mumkin. O'rtacha og'ir turlari bo'lgan keksa bemorlar uchun eshkak eshish, yoga, Pilates 1-toifa Ol uchun tavsiya etilishi mumkin; raqsning sezilarli deformatsiyalari.

3.2. . Ijtimoiy moslashuv va prognoz.

Ol bilan og'irgan bolalar yuqori intellektga ega. Ularning ko'pchiligi musiqa va rasm chizish uchun ham ajoyib qobiliyatga ega. Ular ko'pincha yetakchilik fazilatlariga ega. Davlat maktabiga tashrif (litsey, gimnaziya) bu qobiliyatlarni rivojlantirish, muloqot qobiliyatlarini yaratish va kasbiy moyilliklarini aniqlash uchun zarurdir. To'liq ta'lim olgandan so'ng, professionallar qatori Ol bilan og'irgan bemorlarning faoliyati deyarli cheksizdir. Ol bilan hayot uchun prognoz odatda qulaydir. Samarali terapiya va yetarli jarrohlik tuzatish imkoniyati jismoniy reabilitatsiya skelet deformatsiyasini kamaytirishga yordam beradi. Biroq, bemorlarda umurtqa pog'onasining og'ir kifoskolyotik deformatsiyalari mavjud bo'lib, bu yurak-qon tomir va bronxopulmoner tizimlaridan jiddiy asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Faol reabilitatsiya qilinmagan bemorlarda uzoq muddatli immobilizatsiya va faol harakatlarning yetishmasligi urolitioz va buyrak funksiyasining buzilishiga olib kelishi mumkin. Orqa miya deformatsiyasi bilan bog'liq bo'lgan platebasia ko'pincha bazilyar taa'ssurotga olib keladi, jiddiy nevrologik asoratlarni keltirib chiqaradi.

Ol ni davolashga ixtisoslashgan fanlar aro guruh mutaxassislari o'z vaqtida kuzatish asoratlarni erta aniqlash va oldini olishga, yetarli davolanishiga yordam beradi va Ol bilan og'irgan bemorlarning Hayot sifatini yaxshilash.

3.3 Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. John F Beary, III, MD Arkadi A Chines, MD Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis 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. 207-215.
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. 356-364.
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.
9. Byers P.H. Osteogenesis imperfecta: perspective and opportunities // *Curr Opin Pediatr*. 2000. - P. 603-609.
10. 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.
11. Cheung M.S., Francis H. Gloireiux, Frank Rauch. Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VII [Текст] / Moira S. Cheung, Francis H. Gloireiux, Frank Rauch // *Calcified tissue international*. — 2009. — Vol. 84. — P. 203-209.
12. Cinman N. Osteogenesis imperfecta. A life not so fragile // *Lancet* 358 Suppl: S46.-2001.
13. 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.
14. Dimitri P. Changes in body composition following 3 years of pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta / P. Dimitri, J. Crook, N. Bishop // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 2289.
15. 22)Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., et al. Type V osteogenesis imperfecta; a new form of brittle bone disease // *J Bone Miner Res*. 2000. - Vol. 15. - P. 1650-1658
16. 23)Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect // *J Bone Miner Res*. 2002. - Vol. 17. - P. 30-38.
17. 24)Intravenous pamidronate treatment on children with moderate to severe Osteogenesis imperfecta started less than 36 month of age [Текст] / Alcausin M.B., Ault J., Pacey V. et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 90.
18. 25)Lee Y.S., Low S.L. Lim L.A. Loke K.Y. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralization and reduce fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr*. 2001,160:641-4
19. 26)Longbone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta / Frank Rauch, Sylvie Cornibert, Moira Cheung, Francis H. Glorieux // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 821-827.

20. 27) Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age / Horacio Plotkin, Frank Rauch, Nicholas J. Bishop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1846-1850.
21. 28) Plotkin H., Rauch F., Bishop N.J., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Travers R., Glorieux F.H. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 85:1846-50
22. 29) Rauch F. Osteogenesis imperfecta [Текст] / F. Rauch, F.H. Glorieux // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1377-1385.
23. 30) Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high risk sickle cell disease / Adamkiewicz T.V., Mehta P.S., Boyer M.W. et al. [Текст] // *Bone Marrow Transplant.* — 2004. — 34 (5). — P. 405.
24. 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
25. 34) Sillence D. O. The differentiation of genetically distinct varieties of osteogenesis imperfecta in the newborn period / D. O. Sillence, D. M. Danks // *Clin. Res.* – 1978. – Vol. 26. – P. 178–182.
26. 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).
27. 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.
28. 38) Engelbert R.H., Uiterwaal C.S, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helden 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
- 29.