

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ.**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
НОЗОЛОГИИ «НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ»**

**Ташкент – 2025**

**“СОГЛАСОВАНО”**

Директор Республиканского центра детской

ортопедии

**А.Б.Тилияков**

“ 22 ” “ мая ” 2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
НОЗОЛОГИИ «НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ»**

Ташкент – 2025 г

## СОДЕРЖАНИЕ:

Национальный клинический протокол по диагностике и лечению нозологии «несовершенный остеогенез» .....	5
Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии «несовершенный остеогенез» .....	16
Национальный клинический протокол медицинской профилактики и реабилитации по нозологии «несовершенный остеогенез» .....	22

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НОЗОЛОГИИ  
«НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ»**

**Ташкент – 2024**

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

#### 1.1 Код(ы) МКБ -10:

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

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2024 год

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:

- Республиканский центр детской ортопедии.

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Тяляков А. Б. – д.м.н., директор Республиканского центра детской ортопедии.

Алписбоев Х.Ш. – к.м.н, заместитель директора Республиканского центра детской ортопедии по лечебной части и заведующий отделением патологии тазобедренного сустава

Журабаев А.А. – заведующий отделением верхней и нижних конечностей и последствия травм.

Мирзаев А.Г. – к.м.н, заведующий отделением нейроортопедии

Мирпаязов А.Х. – заведующий отделением патологии позвоночного столба и грудной клетки  
Шамукимов Ш.А. – заведующий отделением тазо-бедренного и патологии стопы.

Рузиев Н.Т. – к.м.н., специалист Республиканского центра детской ортопедии.

Юлдашев А.Ж. – специалист Республиканского центра детской ортопедии.

Мирдадаев Ж.Ф. - специалист Республиканского центра детской ортопедии. Алматов К.Э. - специалист Республиканского центра детской ортопедии.

Рецензенты:

Джураев А.М. – д.м.н., проф, руководитель отделения детской ортопедии и травматологии РСНПМЦТО

Салиев М.М. – к.м.н., Заместитель директора по научной работе РСНПМЦТО

Клинический протокол был обсужден на медицинском совете РЦДО. Протокол заседания №...1. от 25 марта 2024 года.

**Техническая экспертная оценка и редактирование:**

1. М.М.Салиев– заместитель директора РСНПМЦ ТО по научной работе

**Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**Внешние рецензенты:** Рябых С.О. - д.м.н., врач высшей квалификационной категории, травматолог-ортопед, детский и спинальный хирург  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г.Москва, Российская Федерация.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ГФФ		Гипофосфатезия
НО		Несовершенный остеогенез
ОАК		Общий анализ крови
ОАМ		Общий анализ мочи
РКИ		Рандомизированные клинические исследования
УЗИ		Ультразвуковое исследование
ЮИО		Ювенильный идиопатический остеопороз
АСТ		Аспартатаминотрансфераза
АЛТ		Аланинаминотрансфераза
DEXA		Двухфотонная абсорбционная рентген- денситометрия
АД		Аутосомно- доминантный
АР		Аутосомно- рецессивный
ХС		Х-связанный
ЭНМГ		Электронейромиография
МРТ		Магнитно – резонансная томография
КТ		Компьютерная томография

**1.4 Пользователи протокола:** врачи общей практики, педиатры, детские хирурги, травматологи-ортопеды, эндокринологи, генетики, медицинские реабилитологи, физиотерапевты, эрготерапевты, реаниматологи, отоларингологи, офтальмологи, ортезисты, медицинские психологи.

**1.5 Категория пациентов:** дети.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
---	--

<b>В</b>	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>С</b>	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
<b>Д</b>	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**1.7 Определение [1,2,3,9,35]:** **Несовершенный остеогенез** (болезнь хрупких костей, болезнь «хрустального человека», болезнь Лобштейна-Вролика)—это фенотипически и молекулярно гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани с заметной клинической вариабельностью, вызвано количественным или качественным дефектом синтеза коллагена и характеризуется низкой минеральной плотностью кости, рецидивирующими переломами и деформациями костей.

**1.8 Классификация и клинические особенности по типу [1,2,36]:** Таблица 1.  
**Классификация Несовершенного остеогенеза**

<i>НО Типы</i>	<i>Тяжесть фенотипа</i>	<i>Наследов ание</i>	<i>Ген</i>	<i>Протеин</i>
I	Мягкий, не деформирующий	АД	COL1A1/CO L1A2	$\alpha 1(1)$ коллаген
II А	Перинатальн ая смерть	АД	COL1A1/ COL1A2	$\alpha 1(1)/\alpha$ 2(1) коллаген
II В		АР	CRTAP	
III	Тяжелый, деформирующий	АД	COL1A1/ COL1A2	$\alpha 1(1)/\alpha$ 2(1) коллаген
IV	Умеренно деформирующий	АД	COL1A1/ COL1A2	$\alpha 1(1)/\alpha$ 2(1) коллаген
V	От легкой до умеренно деформирующей	АД	IFITM5	BRIL
VI	Гиперостеои доз	АР	SERPINF1	PEDF
VII	Умеренно деформирующий	АР	CRTAP	CRTAP
VIII	Смертельный /тяжелый	АР	LEPRE1	P3H1
IX	Умеренный до тяжелого фенотипа	АР	PPIB	CyPB



X	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP	SERPINH1	HSP47
XI	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP	FKBP10	FKBP6 5
XII	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP	SP7	SP7/ost erix
XIII	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP	BMP1	BMP1/ mTLD
XIV	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP	TMEM38B	TRIC-B
XV	Умеренный до тяжелого фенотипа	AP/АД	WNT1	WNT1
XVI	Прогрессивно деформирующий	AP	CREB3L1	Oasis

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2,3,12,15,16,20,35]:

### 2.1 Диагностические критерии [1,2,3,12,15,16,20,35] (УД -В):

#### Жалобы и анамнез:

- повышенная ломкость костей скелета;
- деформация и укорочение конечностей;
- деформации позвоночника; □ деформация грудной клетки и ребер; □ слабость мышц.
- наличие множественных переломов и деформаций костей скелета;
- клинически установленный диагноз «Несовершенный остеогенез».

#### Физикальное обследование:

- слабозрительные мышцы (гипотоничные, значительно уменьшены в объеме);
- высокая частота развития паховых, пупочных грыж;
- голубые склеры
- слабость и гиперэластичность связочного аппарата суставов;
- отставание в физическом развитии; □ низкий рост, укорочение и деформации костей, чаще верхние и нижние конечности.

#### Лабораторные исследования:

- общий клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови: глюкоза, мочевины, креатинин, натрий, калий, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, уровни общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора; □ гормоны щитовидной и паращитовидной желез (Т3св, Т4св, тиреотропный гормон, паратгормон,

#### Инструментальные основные исследования [1,2,3,12,15,20] (УД – В):

- рентгенография позвоночника и органов грудной клетки (сидя или стоя, в зависимости от функциональных возможностей пациента);
  - рентгенография верхних конечностей;
  - рентгенография нижних конечностей (стоя или лежа, в зависимости от функциональных возможностей пациента);
  - рентгенография кисти (определение костного возраста пациента);
  - двухфазная абсорбционная рентген-денситометрия (DEXA) регионы интереса – поясничный (L1-L4) отдел позвоночника;
  - компьютерная аудиометрия;
  - ЭКГ; –
- **Инструментальные дополнительные исследования по показаниям [1,2,3,12,15,20] (УД – В):** □
- КТ (с 3D-реконструкцией);
- МРТ;
  - УЗИ щитовидной и паращитовидных желез;
  - Эхокардиография (УЗИ сердца);
  - УЗИ органов брюшной полости и малого таза, почек, надпочечников;
  - ЭНМГ верхних и нижних конечностей;
  - спирометрия;
  - компьютерная аудиометрия;
  - статоподография, плантография;

–

–

**Необходимо мультидисциплинарное ведение группой специалистов (динамическое обследование/диагностика и лечение пациентов) основными специалистами и дополнительными консультациями других специалистов:**

- медицинский генетик для верификации типа НО и прогнозирования течения и лечения заболевания, также вероятности заболевания при повторных беременностях;
  - эндокринолог для динамического обследования/диагностики и медикаментозного (консервативного) лечения;
  - ортопед-травматолог для динамического обследования/диагностики и хирургического лечения;
  - реабилитолог и физиотерапевт для интенсивной и бережной физио-функциональной, лечебно-физической и других видов реабилитационной терапии;
  - медицинский психолог или психолог, социальный работник для психологической поддержки и социальной адаптации (для посещения массовой школы, бассейна, дополнительных занятий, работа со страхами) с целью максимального использования возможностей пациентов;
  - педиатр или врач общей практики – при наличии соматических, инфекционных-воспалительных заболеваний (пневмонии, анемии), снижении ИМТ и других сопутствующих состояний;
- 
- **Показания к дополнительным консультациям других специалистов [1,2,3]:**
- радиологи для динамического инструментального обследования/диагностики детей с НО
  - оториноларинголог (ЛОР) при наличии тугоухости или его выявления и др. ЛОР-патологии;
  - стоматолог при несовершенном дентиногенезе, дисплазии зубов, кариесе и др.;

- ортезист, эрготерапевт по показаниям для подбора вспомогательной техники;
- невролог для диагностики и лечения неврологической патологии;
- консультация нефролога, кардиолога, офтальмолога, хирурга по клиническим показаниям;

**2.2 Диагностический алгоритм [1,2,17,34,35]:** приведена в схеме 1 **Схема 1.**  
**Диагностический алгоритм.**



**2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,2,15,29,33,35]:**

**Таблица 3. Дифференциальная диагностика НО:**

Признак	НО	ЮИО	ГФФ	Синдром псевдоглиомы
Переломы и деформация костей	+	+	+	+
Серо-синие склеры глаз	+	-	-	-

Нарушение прорезывания зубов	+	-	+	-
Семейный анамнез	+	-	-	+
Нарушение слуха	+	-	-	-
Нарушение когнитивной функции	-	-	-	+
Рентгенологические изменения	деформация длинных костей скелета	деформация на уровне метафизов	рахитоподобные нарушения	признаки остеопороза
Денситометрия	+	+	-	+
Патология соединительной ткани	+	-	-	+
Молекулярные дефекты	+	-	+	+
Слепота	-	-	-	+
ЩФ в крови	n/↑	n	↓	n
Фосфоэтанолмин в моче	n	n	↑	n

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,2,3,4, 13,24,25,26]: 3.1 .

#### Немедикаментозное лечение:

Первичная медицинская помощь детям с НО требует особого внимания. Помимо обычного ухода и иммунизации, особое внимание следует уделять следующим аспектам обследования и наблюдения за здоровьем [4]:

- адаптация поведения и образа жизни для максимальной, но бережной активизации;
- мониторинг развития с направлением в службы раннего вмешательства, направление и проведение физиотерапевтических процедур и реабилитационную терапию, интенсивная физическая реабилитация включая лечебно- физическую активность; массаж на улучшение мышечного тонуса, оптимизацию и поддержание массы тела, разработка движений в суставах оперированных конечностей; психо-соматические мероприятия, психо-педагогическая коррекция, психологические проработки со страхами;
- специальное оборудование и вспомогательные средства, в том числе обеспечивающее передвижение (инвалидные коляски, ходунки, костыли, трости);
- ортезирование;
- коррекция нарушений осанки и деформаций позвоночника;
- если нет противопоказаний, следует рассмотреть возможность вакцинации против пневмококка и сезонного гриппа у детей. □ санации хронических очагов инфекции.
- предоставление направления к стоматологу по клиническим показаниям при несовершенном дентиногенезе.

- помощь при переходе в детский сад и школу. Хронические заболевания и физическая инвалидность могут повлиять на успеваемость в школе. Дети с НО должны пройти образовательную программу для решения этих проблем.
- услуги по уходу и поддержке для детей с хроническими заболеваниями и / или особыми медицинскими потребностями.

### **3.2 Медикаментозное лечение (консервативная терапия):**

- Препараты кальция.
- Витамин Д

После проведение анализа крови на кальций и витамина Д

### **3.3 Хирургическое вмешательство: нет.**

### **3.4 Дальнейшее ведение:**

по месту жительства: пациенты с НО должны проходить регулярное наблюдение на предмет возможных осложнений (например, потери слуха, обострения остеопороза), чтобы как можно скорее начать соответствующее вмешательство.

- диспансерный учет по месту жительства у педиатра или врача общей практики, детского травматолога-ортопеда, эндокринолога;
- активная, но бережная реабилитация с использованием дополнительных технических средств (ортезы, ходунки, вертикализаторы, коляски активного типа);
- физио-функциональная, лечебно-физическая, психосоматическая, социальная, реабилитационная терапия для минимизации риска переломов, обеспечивая при этом мобилизацию для предотвращения контрактур и потери костной массы из-за неподвижности и социальную адаптацию;
- реабилитационная помощь в повседневной жизни, связанной с деформацией верхних или нижних конечностей;
- тест слуха для оценки кондуктивной и нейросенсорной тугоухости, двух энергетическую абсорбциометрию (DXA) для оценки минеральной плотности кости (МПК) и спирометрию для выявления рестриктивных дефектов, вторичных по отношению к переломам ребер и позвонков, каждые два года (или чаще при наличии клинических показаний). При обнаружении отклонений необходимо направить пациента к специалистам;
- контроль роста, окружности головы и веса (снижение, оптимизация и поддержание веса (согласно стандартам индекса массы тела (ИМТ) – в случае избыточного веса);
- слух (аудиология/аудиометрия сначала в возрасте девяти месяцев, а затем через регулярные промежутки времени по клиническим показаниям);
- проверка зрения каждые два-три года с направлением к офтальмологу в соответствии с клиническими данными;
- пациенты с деформирующим ОИ типа III или другими типами ОИ от умеренной до тяжелой должны ежегодно проходить спирометрию (для оценки рестриктивного заболевания легких, вызванного кифосколиозом и деформациями грудной клетки), а также электрокардиограмму и эхокардиограмму каждые два года (для выявления аортальной дилатации корня и клапанная дисфункция [59,60]);
- деформация базиллярного черепа может привести к базиллярной инвагинации. Таким образом, неврологическое обследование и оценка черепа должны проводиться в соответствии с

симптомами или поведенческими изменениями, особенно у пациентов с НО типа III и другими формами с аналогичным фенотипом (типы с VII по IX);

- рентгенограмма скелета должна выполняться во время постановки диагноза, а затем каждые 1-2 года (или чаще, если есть клинические показания) и согласовываться с ортопедом-травматологом;
- дети, получающие лечение бисфосфонатами, должны ежегодно (или чаще по клиническим показаниям) проходить оценку МПК и радиологическую оценку длинных костей и позвоночника, чтобы определить влияние лечения на геометрию позвонков, переломы длинных костей и изменения костной массы;
- детей с патологическим характером прорезывания зубов следует направлять на полное стоматологическое обследование. Врожденное отсутствие зубов подтверждается рентгенограммами зубов. Лечение отсутствующих зубов включает использование протезов или зубных имплантатов для замены отсутствующих зубов и улучшения функции полости рта и эстетики лица;
- преждевременное отшелушивание молочных зубов может быть вызвано местными факторами или системными проблемами со здоровьем. Детей с отсутствием резорбции корня в слущенном молочном зубе с преждевременным отслаиванием молочных зубов необходимо обследовать, чтобы исключить серьезные системные заболевания и направить к детскому стоматологу для незамедлительного начала соответствующей стоматологической терапии;
- коррекция дефицита или снижения в крови уровней кальция и витамина Д до и после лечения БФ согласно клиническому протоколу диагностики и лечения «Дефицит и недостаточность витамина Д».

### **3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- уменьшение количества переломов трубчатых/длинных костей;
- уменьшение болевых ощущений;
- улучшение показателей рентгенографии трубчатых/длинных костей,
- улучшение показателей рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника и лабораторных показателей маркеров костного обмена согласно возрастным нормам;
- коррекция деформаций конечностей;
- улучшение моторных функций; □ улучшение общего состояния;
- улучшение качества жизни.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ  
«НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ»**

**Ташкент – 2024**



2.1. **Определение [1,2,3,9,35]: Несовершенный остеогенез** (болезнь хрупких костей, болезнь «хрустального человека», болезнь Лобштейна-Вролика) – это фенотипически и молекулярно гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани с заметной клинической вариабельностью, вызвано количественным или качественным дефектом синтеза коллагена и характеризуется низкой минеральной плотностью кости, рецидивирующими переломами и деформациями костей.

## 2.2. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,3,18]:

2.2 Показания для плановой госпитализации: для получения медикаментозного (консервативного) и хирургического лечения (интрамедуллярное позиционирование телескопического штифта, оперативное лечение позвоночника и слепого оттока)

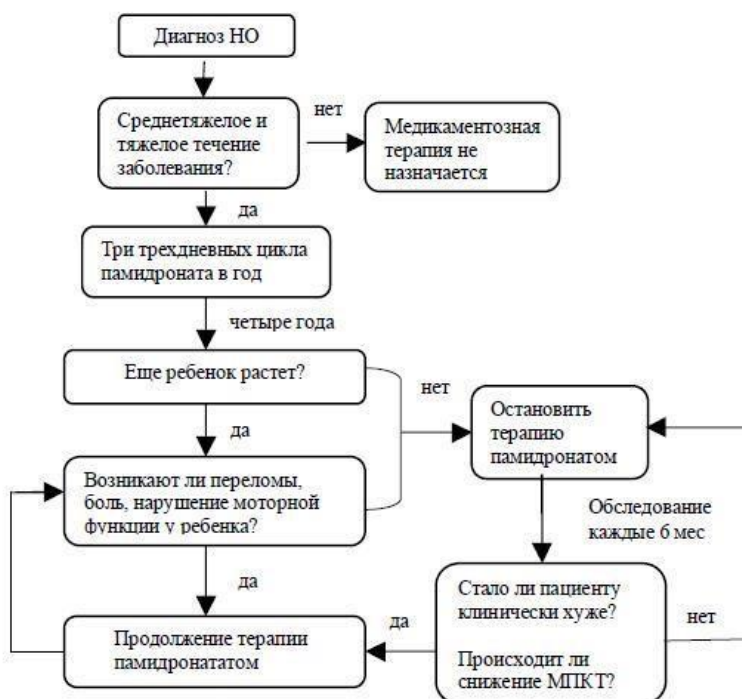
### 2.3. Показания для экстренной госпитализации:

– травмы, переломы костно - суставной системы, переломы длинных костей конечностей, переломы со смещением (необходимость хирургического вмешательства). –

## 2.4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ [1,2,3,24,35]:

### 2.5. карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Схема 2. Алгоритм назначения препаратов бифосфонатову пациентов с несовершенным остеогенезом:



### 2.6. Немедикаментозное лечение:

режим палатный;  диета  
общий стол.

### 2.7. Медикаментозное лечение (консервативная терапия) с внутривенным применением бифосфонатов:

Лекарственные препараты группы бисфосфонатов (1,2,3 поколений) представляют собой мощные ингибиторы резорбции кости (вещество, предотвращающее разрушение костной ткани).

Не подлежат к медикаментозному лечению группами бифосфонатов легкие формы (тип I) несовершенного остеогенеза.

Перед назначением терапии с целью последующего динамического контроля для оценки степени ее эффективности имеет смысл исследование уровней лабораторных показателей (общеклинические и биохимические анализы крови, анализы мочи) паратиреоидного гормона, щелочная фосфатаза, уровни общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, витамина Д3, суточной экскреции кальция, фосфатов, маркеров костного обмена по клиническим показаниям.

**Медикаментозное лечение** группой бифосфонатов (памидроновая кислота, золедроновая кислота) проводится длительно с информированным согласием пациента или лица по уходу по приложению 1., с указанием наличия нижеперечисленных противопоказаний к применению:

-памидроновая кислота: повышенная чувствительность/аллергические реакции к памидроновой кислоте или другим бифосфонатам, а также к другим ингредиентам, входящим в состав препарата; при планировании беременности, беременность и период кормления грудью; детский возраст (опыт применения у детей отсутствует), тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мг/мин), при наступлении тяжелых побочных эффектов от предшествующих курсов лечения БФ; при отсутствии эффекта от лечения ЛС на основе БФ; гипокальцемия; снижение уровня щелочной фосфатазы крови; *С осторожностью: при нарушении функции почек.*

-золедроновая кислота: тяжелая почечная недостаточность (КК менее 35 мг/мин); почечная недостаточность (концентрация креатинина более 3 мг/дл или 265 мкмоль/л) у пациентов с метастатическим поражением костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни; почечная недостаточность (концентрация креатинина более 4.5 мг/дл или 400 мкмоль/л); печеночная недостаточность у пациентов с гиперкальциемией, индуцированной злокачественными опухолями; аспирин чувствительная астма; заболевания сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью; гипокальцемия; снижение уровня щелочной фосфатазы крови; подготовка к беременности, беременность; период лактации; повышенная чувствительность/аллергическая реакция к золедроновой кислоте, другим бифосфонатам и другим компонентам препарата; при отсутствии эффекта от лечения ЛС на основе БФ; при наступлении тяжелых побочных эффектов от предшествующих курсов лечения БФ; *С осторожностью: при применении золедроновой кислоты у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте.*

□ **Памидроновая кислота**, концентрат для приготовления раствора для инфузий 3мг/мл, во флаконах – 30 мг/10,0 мл, 60 мг/20,0 мл или 90 мг/30,0 мл. Фармакологическое действие - ингибирующее костную резорбцию. Инфузию проводят с разведением раствором 0,9%- 100 мл натрия хлорида, внутривенно капельно в течении 4 часов.

– **Расчет дозы препаратов памидроновой кислоты:**

– До 2-х лет – 0,5 мг/кг/день в течении 3-х дней внутривенно капельно за 4 часа, 1 раз в 2 месяцев

– От 2-х до 3-х лет – 0.75 мг/кг/день в течении 3-х дней внутривенно капельно за 4 часа 1 раз в 3 месяцев

– От 3 лет и старше – 1 мг/кг/день в течении 3-х дней внутривенно капельно за 4 часа 1 раз в 4 месяцев.

– При первом ведении терапии препарат вводится в половинной дозе.

– Но не более 60 мг в день вне зависимости от возраста. Общая годовая доза 9 мг/кг. Стартовое ведение препаратов в половинной дозе с последующим продолжением курса лечения препаратами в полной дозе. По достижении плотности костной ткани возрастной нормы –

инфузии проводятся в дозировке 0,5 мг/кг/сутки, внутривенно капельно в течение 3 дней, 1 раз в 6 месяцев.

- Следует использовать наименьшую эффективную дозу с тщательным мониторингом геометрии позвонков, переломов длинных костей и МПК перед началом или коррекции дозы цикла лечения.

□ **Золедроновая кислота**, концентрат для приготовления раствора для инфузий 4мг/5мл, во флаконах 5 мл. Фармакологическое действие - ингибирующее костную резорбцию. Инфузию проводят с разведением раствором 0,9%- 100 мл натрия хлорида, внутривенно капельно в течении 2 часов.

#### **Расчет дозы препаратов золедроновой кислоты:**

- Дозировка 0.025-0.05 мг/кг/сут однократно каждые 3-6 месяцев.
- Максимальная доза не более 4 мг однократно.

Корректировка дозы в зависимости от минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника (МПК) Z: Дети  $\geq 2$  лет и подростки:

Показатель BMD Z > -2: уменьшить дозу до 0,025 мг / кг / сут каждые 6 месяцев.

Показатель BMD Z > 0: снижать дозу до 0,025 мг / кг / сут каждые 12 месяцев.

Курсовое применение препаратов кальция (Ca<sup>++</sup>) и препаратов-донаторов витамина Д, на основе альфакальцидола или холекальциферола по клиническим показаниям.

#### **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Бифосфонаты	Памидроновая кислота	- до 2-х лет – 0,5 мг/кг/день в течении 3-х дней внутривенно, каждые 2 месяцев - от 2-х до 3-х лет – 0.75 мг/кг/день в течении 3-х дней, внутривенно, каждые 3 месяцев - от 3 лет и старше – 1 мг/кг/день, внутривенно, каждые 4 месяцев.	В
Бифосфонаты	Золедроновая кислота	Дозировка 0.025-0.05 мг/кг/сут однократно каждые 3-6 месяцев.	В

При применении медикаментозной терапии группой бифосфонатов могут проявляться побочные явления, такие как: острофазовые реакции (гипертермия, миалгии, недомогание, сыпь, рвота), транзиторная гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение уровня ПТГ, необъяснимое быстрое увеличение веса, которое может помешать реабилитации, увеит - этот побочный эффект проходит после отмены препарата, респираторный дистресс у младенцев младше двух лет.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:** включает наркотические и ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (трамадол, парацетамол, ибупрофен и др.) в послеоперационном периоде и при побочных действиях терапии бифосфонатами с показаниями: повышение температура тела до фебрильных цифр после введения препаратов бифосфоната, боли на 1-2 сутки после операции с 8-10 баллов по визуально-аналоговой шкале оценки боли, по цифровой рейтинговой шкале оценки боли 4 и выше баллов, по Critical - Care Patient Observation Tool 6-8 баллов, также по шкале grimas Вонг-Бейкера, поведенческой шкале оценки боли (FLACC), антибактериальные средства по клиническим показаниям для лечения инфекционно-бактериальных осложнений (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы др.), противогрибковые средства для профилактики и лечения микозов (флуконазол, каспофунгин и др.).

**Хирургическое вмешательство [1,2,4,14,22,35]:** показаниями для проведения ортопедических операции являются частые патологические переломы, наличие посттравматических ложных суставов и деформации длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей нарушающие их функцию и препятствующие активизации пациентов, с приоритетом на увеличение двигательной активности, профилактику повторных переломов и образования ложных суставов. Готовность к хирургическому вмешательству определяется при формировании опоры на ноги с поддержкой. Сроки проведения хирургического лечения после внутривенного введения бисфосфонатов можно через 48-72 часа и послеоперационное введение бисфосфонатов не ранее, чем через 4 мес. Хирургическое лечение включает в себя выполнение различных видов корригирующих остеотомии (шарнирная, поперечная, клиновидная, монолокальная, билочкальная и т.д) деформированных длинных костей сегментов верхних и нижних конечностей, с последующей фиксацией фрагментов костей интрамедуллярными телескопическими штифтами, обладающими осевой, угловой и ротационной стабильностью и возможностью пассивного удлинения, по мере роста кости в длину. А при наличии ложных суставов длинных трубчатых костей объём операции состоит из иссечения псевдоартроза, также с последующей фиксацией фрагментов костей интрамедуллярными телескопическими штифтами. В случае хирургического вмешательства у пациентов с завершённым ростом, после выполнения коррекции деформаций целесообразно применение интрамедуллярных блокирующих конструкций в виде металлических стержней, позволяющих проводить «шинирование» кости сегмента конечности на протяжении. Противопоказаниями для проведения хирургических вмешательств являются дети с малым возрастом (до 5 лет), низкая плотность костной ткани при остеоденситометрии (ниже 50 % от возрастной нормы), тяжёлый соматический статус с наличием сопутствующего заболевания, до и после травматолого-ортопедических хирургических вмешательств на костной ткани – до момента полного заживления в зоне вмешательства (обычно – в течение 4-6 месяцев); после хирургических стоматологических вмешательств (до полного заживления в зоне вмешательства).

## **2.8. Дальнейшее ведение [1,2,3,37]:**

- физио-функциональная, лечебно-физическая и психосоматическая реабилитационная терапия.
- услуги квалифицированных, целенаправленно обученных специалистов по реабилитации детей с НО для успешного лечения многих поражённых областей.
- физиотерапевты могут сыграть важную роль в разработке программы физической активности, которая минимизирует риск переломов, обеспечивая при этом мобилизацию для предотвращения контрактур и потери костной массы из-за неподвижности. Реабилитологи могут помочь в повседневной жизни, связанной с деформацией верхних или нижних конечностей.

**2.9. Индикаторы эффективности лечения [1,2,3,15,18,24,25]: см. подпункт3.5.**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ  
«НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ»**

**Ташкент – 2024**

### **3. Основная часть 3.1.**

#### **Введение.**

#### **Реабилитация и психологическая помощь**

Реабилитация, улучшение качества жизни и социальная адаптация является основной задачей лечения детей с НО.

Комбинация медикаментозного лечения, адекватного хирургического вмешательства (интрамедуллярные телескопические штифты) и ранней активной реабилитации позволяет добиться значительного увеличения двигательной активности. Дети с умеренно тяжелыми формами, которые были обречены на передвижение в инвалидной коляске до появления эффективного лечения, на фоне терапии могут передвигаться самостоятельно. Пациенты с тяжелыми деформациями получили возможность жить самостоятельно, используя дополнительные средства передвижения (коляски активного типа).

Активная реабилитация у пациентов с НО затруднена страхом и реальным риском переломов. Тем не менее, именно укрепление мышц и увеличение мышечной силы приводит к увеличению плотности костей. Доказано, что отсутствие физической активности, приводящее к мышечной гипотонии, увеличивает степень остеопороза и, соответственно, риск переломов (38).

Для того, чтобы разомкнуть этот порочный круг, может быть необходимо вмешательство психолога, в ряде случаев эффективно бывает участие пациентской организации. Физические упражнения при НО должны быть направлены на увеличение мышечной силы, в том числе мышц спины и конечностей, особенно в условиях отсутствия нагрузки. Необходимо выполнение цикла упражнений ежедневно, не менее 40-60 минут в день. Коррекция цикла рекомендованных упражнений проводится реабилитологом при очередном визите в специализированный центр лечения НО.

Аппаратные методы воздействия (электрофорез, магнитотерапия) не оказывают существенного воздействия ни на силу мышц, ни на состояние костной ткани, поэтому их применение в настоящее время ограничено.

Несмотря на некоторые ограничения, многие пациенты с НО могут заниматься определенными видами спорта. При всех формах, НО противопоказаны травмоопасные виды спорта (игры на льду, с мячом и т.д.) Наиболее эффективны и безопасны для детей с НО могут быть упражнения в воде. Посещение бассейна может быть рекомендовано всем пациентам с НО, в том числе и с наиболее тяжелыми формами. Для пациентов старшего возраста с умеренно тяжелыми вариантами НО может быть рекомендована гребля, йога, пилатес, при НО I типа без значительных деформаций – танцы.

### **3.2. Социальная адаптация и прогноз**

Дети с НО имеют, как правило, высокий интеллект. Многие из них к тому же имеют прекрасные способности к музыке, рисованию. У них часто развиты лидерские качества. Посещение массовой школы (лица, гимназии) необходимо для развития этих способностей, созданию навыков общения, определения профессиональных склонностей. При получении полноценного образования спектр профессиональной деятельности пациентов с НО практически не ограничен.

Прогноз для жизни при НО в целом благоприятный. Возможность эффективной терапии, адекватной хирургической коррекции и физической реабилитации способствует уменьшению деформаций скелета. Тем не менее, у части пациентов имеются выраженные кифосколиотические деформации позвоночника, которые могут привести к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Длительная иммобилизация, отсутствие активных движений у пациентов, не получающих активную реабилитацию, может являться причиной

мочекаменной болезни и нарушения функции почек. Платибазия, связанная с деформацией позвоночника, нередко приводит к базилярной импрессии – причины грозных неврологических осложнений.

Своевременное наблюдение специалистов междисциплинарной группы, специализирующейся на лечении НО, способствует раннему выявлению и профилактике осложнений, адекватному лечению и улучшению качества жизни пациентов с НО.

### 3.3 Список использованной литературы:

- 1) John F Beary, III, MD Arkadi A Chines, MD Osteogenesis 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. 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. 356364.
- 5) Baldrige D., Schwarze U., Morello R., Lenington 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 osteogenesis imperfecta type VII [Текст] / Moira S. Cheung, Francis H. Gloireux, Frank Rauch // *Calcified tissue international*. — 2009. — Vol. 84. — P. 203209.
- 15) Cinman N. Osteogenesis imperfecta. 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 osteogenesis imperfecta / 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 osteogenesis imperfecta; 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. Osteogenesis imperfecta 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 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.

- 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
- 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.
- 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.
- 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
- 29) Rauch F. Osteogenesis imperfecta [Текст] / F. Rauch, F.H. Glorieux // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1377-1385.
- 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.
- 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) 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.
- 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, 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