

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза (детское население)» (прилагается).
2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневич

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
26.07.2022 № 75

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза (детское население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к оказанию медицинской помощи и ее минимальный объем у пациентов с несовершенным остеогенезом (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – Q78.0 Незавершенный остеогенез) при ее оказании врачами-специалистами в амбулаторных и стационарных условиях.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-XII «О правах ребенка», а также следующий термин и его определение:

несовершенный остеогенез (далее – НО) – гетерогенная группа генетических заболеваний, характеризующихся повышенной ломкостью костей, низкой костной массой и предрасположенностью к переломам костей различной степени тяжести; наиболее клинически значимой характеристикой всех типов НО является хрупкость костей, которая проявляется множественными спонтанными переломами.

4. Настоящий клинический протокол представляет собой базовый перечень медицинских услуг для диагностики НО (клинические, лабораторные, инструментальные), которые позволяют установить и подтвердить диагноз. Решением врачебного консилиума при наличии медицинских показаний объем исследований может быть расширен другими методами, утвержденными Министерством здравоохранения, но не включенными в настоящий клинический протокол, которыми располагает данная организация здравоохранения.

5. Для НО в соответствующих главах настоящего клинического протокола приведены типовые диагностические и лечебные схемы, а также определены уровни оказания медицинской помощи, объем необходимых диагностических и лечебных мероприятий, в ряде случаев – с указанием последовательности и особенностей их назначения.

6. Настоящий клинический протокол в части лечения НО включает основные лекарственные препараты, которые представлены в соответствии с международными непатентованными наименованиями, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием лекарственной формы и дозировки. Решением врачебного консилиума при наличии медицинских показаний лечение может быть расширено за счет других зарегистрированных лекарственных препаратов, не включенных в настоящий клинический протокол.

7. Госпитализация пациентов с НО в организации здравоохранения осуществляется в соответствии с порядком, установленным законодательством.

ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА НО

8. Диагностика НО основана на оценке данных генеалогического анамнеза, анамнеза заболевания, жалоб пациента, результатов медицинского осмотра пациента, результатов лабораторных и инструментальных (включая рентгенологические и молекулярно-генетические) методов исследования, заключений врачей-специалистов:

8.1. оценка данных генеалогического анамнеза, анамнеза заболевания включает:

выявление у родственников в генеалогическом анамнезе пациента клинических проявлений НО (включая переломы – чаще множественные, происходящие при минимальной травме или в ее отсутствие, деформации костей) и (или) ранее верифицированного диагноза НО;

выявление и оценку анамнеза переломов у пациента (количество, локализация, тяжесть, возраст возникновения (начиная с выявления во внутриутробном периоде), соответствие тяжести перелома обстоятельствам травмы – характерны множественные переломы, низкоэнергетические переломы (не соответствующие по тяжести перелома обстоятельствам травмы или произошедшие в отсутствие травмы);

выявление и оценку локализации, распространенности, возраста появления, динамики прогрессирования костных деформаций, их связи с переломами в анамнезе у пациента;

оценку жалоб пациента;

8.2. медицинский осмотр (с проведением антропометрии – измерение длины тела, массы тела, окружности грудной клетки) пациента врачом-специалистом включает выявление клинических симптомов, характерных для НО:

костные деформации черепа и (или) скелета (включая деформации и укорочение конечностей, деформации позвоночника);

краниоцервикальные аномалии;

паховая и (или) пупочная грыжа;

низкорослость, задержка физического развития;

костные боли;

голубой или серый цвет конъюнктив;

позднее прорезывание зубов, наличие несовершенного дентиногенеза;

прогрессирующая тугоухость;

гипермобильность связок, суставов;

мышечная слабость;

8.3. лабораторные исследования при НО (показаны с целью проведения дифференциальной диагностики НО с другими заболеваниями, манифестирующими сходными проявлениями; оценки статуса обеспеченности пациента витамином D; выявления противопоказаний к фармакотерапии НО (включая гипокальциемию, дефицит витамина D, выраженное нарушение функции почек); оценки состояния костного метаболизма (до начала лечения, в динамике); диагностики коморбидных заболеваний):

определение уровня общего 25-гидроксивитамина D (далее – 25(OH)D) в крови (интерпретация результатов – в соответствии с приложением 1).

общий анализ крови, мочи;

биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин (общий, прямой, непрямой), глюкоза, общий кальций, неорганический фосфор, магний, общая щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ);

определение уровня паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона, свободной фракции тироксина в крови – по медицинским показаниям;

определение уровней маркеров костной резорбции (поперечноштитые карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа – β -кросслапс) и формирования (остеокальцин) в крови.

Для НО не характерны патогномичные изменения в результатах лабораторных исследований.

По медицинским показаниям, включая необходимость проведения дифференциальной диагностики, пациенту с НО выполняются биопсия и последующее гистоморфометрическое исследование костной ткани;

8.4. лучевые методы исследования: для выявления типичных рентгенологических признаков НО проводится стандартная рентгенография пораженных костных структур, включая отделы скелета с наличием костных переломов и деформаций, краниовертебральную область, позвоночник, кости черепа. Рентгенологические признаки, характерные для НО, включают:

переломы костей различной давности и стадии заживления, чаще – длинных трубчатых костей, ребер, черепа;

деформации костей (конечностей, позвоночника, черепа);

компрессионные переломы позвонков;

наличие вормиевых (вставочных) костей (чаще – в костях свода черепа);

остеопороз;

наличие «зебра»-линий (полосы повышенной плотности в метафизах трубчатых костей при лечении лекарственными препаратами на основе бисфосфонатов (далее – БФ) в анамнезе).

Для выявления и оценки тяжести деформации позвонков используется метод рентгеновской морфометрии, основанный на анализе боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника (согласно приложению 2).

Рентгеновская денситометрия (далее – РД) проводится пациентам с НО при установлении диагноза и далее с кратностью 1 раз в год (при наличии медицинских показаний – чаще, с минимальным интервалом между денситометрическими исследованиями у детей не менее 6 месяцев). Стандартными денситометрическими программами для выполнения РД у детей являются: «поясничный (L₁₋₄) отдел

позвоночника», «все тело без включения костных тканей черепа» («total body less head»). При проведении РД оцениваются:

содержание костного минерала в костной ткани (bone mineral content, далее – BMC); минеральная плотность кости (bone mineral density, далее – BMD).

При интерпретации результатов РД проводится сравнение результата обследуемого пациента со средними значениями лица того же пола и возраста из нормативной базы денситометра (Z-критерий). Результат сравнения представляется в виде стандартного отклонения (SD) Z-критерия по отношению к соответствующим нормативным показателям. Показатели BMC и BMD при Z-критерии ≤ -2 SD расцениваются как низкие для данного пола и возраста.

Диагноз остеопороза не может быть верифицирован только на основании результатов денситометрического исследования. Для установления первичного остеопороза, являющегося проявлением НО, необходимо наличие одного из критериев:

наличие компрессионного перелома (переломов) позвоночника (при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от показателей BMD);

выявление Z-критерия $\leq -2,0$ SD в сочетании с клинически значимым анамнезом переломов (2 и более перелома длинных костей скелета в возрасте пациента до 10 лет или 3 и более перелома длинных костей скелета в возрасте до 18 лет).

Определение костного возраста методом стандартной рентгенографии недоминантной кисти выполняется перед денситометрическим исследованием и учитывается при его проведении для правильной интерпретации полученного результата.

9. Консультации врачей-специалистов при диагностике НО (показаны с целью выявления экстраскелетных проявлений и осложнений НО, коморбидных заболеваний, проведения дифференциальной диагностики, определения порядка и объема лечения и медицинской реабилитации (абилитации) пациента) включают:

9.1. консультацию врача-генетика: по медицинским показаниям проводится молекулярно-генетическая диагностика. При консультации врача-генетика устанавливается диагноз заболевания, определяются тип заболевания и его наследования, прогноз течения заболевания.

Классификация НО основана на выделении 22 типов заболевания, ассоциированных с мутациями в генах, соответствующих каждому типу, и характеризующихся определенной для каждого типа совокупностью фенотипических признаков (согласно приложениям 3, 4).

Типы I–IV НО ассоциированы с мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2*, детерминирующих нарушение синтеза и структуры коллагена, и составляют до 90 % всех случаев НО; характеризуются наследованием по аутосомно-доминантному типу. На V–XXI типы приходится до 10 % всех выявляемых случаев НО; их развитие обусловлено мутациями в генах, детерминирующих нарушения в посттрансляционной модификации, процессинге и кроссликинге коллагена, дифференцировке и функциях остеобластов, костной минерализации; в большинстве случаев для этих типов характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Пренатальная диагностика НО проводится в установленном порядке при наличии медицинских показаний, в том числе – в семьях с риском рождения ребенка с НО, и включает выполнение ультразвукового исследования плода в установленные сроки и с определенной кратностью (при наличии медицинских показаний – в иные сроки и с иной кратностью), консультацию врача-генетика;

9.2. консультацию врача-оториноларинголога-сурдолога (с выполнением аудиометрии), врача-офтальмолога, врача-стоматолога детского, врача – детского эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-рентгенолога, врача-реабилитолога, по медицинским показаниям – консультации иных врачей-специалистов.

10. Дифференциальная диагностика НО включает в себя исключение заболеваний и патологических состояний, имеющих сходные с НО проявления, спектр которых включает:

у пациентов раннего возраста – дифференциальную диагностику НО с проявлениями жестокого обращения (насилия), костной метаболической болезнью недоношенных, рахитом, гипофосфатазией, остеопетрозом;

у пациентов старшего возраста – дифференциальную диагностику НО с синдромом Элерса-Данло, костными опухолями, идиопатическим ювенильным остеопорозом, вторичными формами остеопороза.

11. Проведение диагностики НО может быть осуществлено врачами-специалистами в амбулаторных (при наличии медицинских показаний – в стационарных) условиях в районных (городских), областных, республиканских организациях здравоохранения. Для выполнения отдельных этапов диагностики (выполнение РД), проведения дифференциальной диагностики, подтверждения диагноза, определения тактики и проведения лечения и медицинской реабилитации (абилитации), дальнейшего динамического медицинского наблюдения все пациенты с подозрением на наличие НО или установленным диагнозом НО подлежат обязательному направлению врачами-специалистами в республиканский центр детского остеопороза, функционирующий на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (далее – Республиканский центр детского остеопороза).

ГЛАВА 3

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НО

12. Лечение пациента с НО осуществляется мультидисциплинарной командой врачей-специалистов и включает консервативное (фармакотерапию) и хирургическое лечение.

13. Цели лечения НО:

обеспечение нормального роста и развития пациента, создание условий для формирования или улучшения автономности, повышения качества жизни, улучшения социальной адаптации;

лечение болевого синдрома;

предотвращение переломов костей, оказание медицинской помощи при переломе (переломах), медицинская профилактика развития и лечение костных деформаций, восстановление нормальных биомеханических осей конечностей, создание условий для формирования или улучшения возможности самостоятельного передвижения, расширения двигательной активности пациента;

замедление или прекращение потери, достижение прироста костной массы и плотности, нормализация процессов костного метаболизма, обеспечение оптимального уровня формирования пиковой костной массы;

лечение экстраскелетных проявлений и осложнений НО, коморбидных заболеваний.

14. Критерии эффективности лечения НО:

улучшение общего состояния и самочувствия пациента;

улучшение качества жизни пациента;

повышение уровня и расширение объема двигательной активности;

уменьшение выраженности, замедление прогрессирования, лечение костных деформаций;

уменьшение количества (или прекращение) и (или) тяжести переломов костей, отсутствие новых переломов в ранее нормальных телах позвонков, отсутствие дальнейшего снижения высоты и (или) увеличение высоты тел позвонков в местах предыдущих переломов;

уменьшение интенсивности или прекращение костных болей;

улучшение рентгенографических параметров костной ткани, прирост показателей костной массы и плотности по данным РД в динамике.

15. Медицинские показания для госпитализации пациентов с НО:

диагностика впервые выявляемого заболевания (обследование пациента, уточнение типа, степени тяжести, наличия осложнений НО, установление диагноза, подбор лечения) – при невозможности ее проведения в амбулаторных условиях;

возникновение перелома (переломов) у пациента с ранее установленным диагнозом НО – при наличии медицинских показаний для его лечения в стационарных условиях (оказание медицинской помощи при переломе, пересмотр тяжести течения и плана лечения заболевания);

проведение фармакотерапии НО (определение медицинских показаний, исключение медицинских противопоказаний, предварительное обследование, проведение лечения, динамический мониторинг в процессе лечения) или планового хирургического лечения (корректирующие остеотомии, имплантация ортопедических устройств);

диагностика и лечение экстраскелетных проявлений и осложнений НО, коморбидных заболеваний – при наличии медицинских показаний (проводится согласно соответствующим клиническим протоколам);

наличие медицинских показаний к проведению медицинской реабилитации (абилитации) в стационарных условиях.

16. Выписка пациентов с НО из больничных организаций осуществляется после установления (уточнения) диагноза, завершения обследования, курса медицинской реабилитации (абилитации), курса фармакотерапии или хирургического лечения, стабилизации состояния пациента, позволяющей продолжить лечение и (или) медицинское наблюдение пациента в амбулаторных условиях.

17. Фармакотерапия при большинстве типов НО основана на курсовом применении лекарственных препаратов на основе парентеральных форм БФ (памидроновая кислота, золедроновая кислота)¹ и осуществляется в условиях Республиканского центра детского остеопороза.

¹ Памидроновая кислота, золедроновая кислота применяются на условиях «off label» в связи: с отсутствием в инструкциях по медицинскому применению (листке-вкладыше) данных лекарственных препаратов НО в качестве медицинского показания для их назначения; с отличающимся от приведенного в инструкциях по медицинскому применению (листке-вкладыше) режимом дозирования данных лекарственных препаратов при НО; с отсутствием в инструкциях по медицинскому применению (листке-вкладыше) данных о безопасности и эффективности медицинского применения данных лекарственных препаратов у детей.

Назначение памидроновой кислоты и золедроновой кислоты детям с НО осуществляется на основании решения врачебного консилиума после получения письменного согласия одного из законных представителей пациента.

Суммарная годовая доза памидроновой кислоты для лечения НО составляет 9 мг/кг массы тела/год. Различия в частоте введения памидроновой кислоты в зависимости от возраста (от 4 до 6 курсов в год) связаны с разной скоростью костного ремоделирования у пациентов разного возраста.

Режим дозирования памидроновой кислоты (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 3 мг/мл, флаконы по 10 мл) – внутривенно медленно в виде однократной в течение суток инфузии, длительностью инфузионного введения не менее 240 минут (скорость инфузии лекарственного препарата не должна превышать 1 мг/мин), на протяжении последовательных трех суток, составляет (максимальная доза – не более 60 мг/сут, вне зависимости от возраста):

у пациентов в возрасте ≥ 2 лет – из расчета 0,5 мг/кг/сут, курс введения – каждые 2 месяца;

у пациентов в возрасте 2–3 лет – из расчета 0,75 мг/кг/сут, курс введения – каждые 3 месяца;

у пациентов в возрасте 3–18 лет – из расчета 1 мг/кг/сут, курс введения – каждые 4 месяца.

С целью оценки переносимости, снижения риска нежелательных реакций, доза памидроновой кислоты при первой инфузии первого курса лечения, составляет половину от полной дозы на инфузию, последующие инфузии рассчитывают и проводят в полной дозе.

Концентрат для инфузий памидроновой кислоты перед введением следует дополнительно развести раствором для инфузий, не содержащим кальция: раствор натрия хлорида 0,9 % (натрия хлорид, раствор для инфузий 9 мг/мл) или раствор глюкозы 5 % (глюкоза, раствор для инфузий, 50 мг/мл). Максимальная концентрация памидроновой кислоты в инфузионном растворе – не выше 0,1 мг/мл).

Режим дозирования золедроновой кислоты (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 4 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 5 мг; концентрат для приготовления раствора

для инфузий 4 мг/5 мл) – внутривенно в виде однократной инфузии, длительностью инфузионного введения не менее 15 минут (максимальная доза – не более 5 мг на одну инфузию, вне зависимости от возраста):

у пациентов в возрасте <2 лет:

первое для пациента внутривенное введение лекарственного препарата на основе БФ – в дозе 0,0125 мг/кг, однократная внутривенная инфузия;

последующие введения – в дозе 0,025 мг/кг, однократная внутривенная инфузия, повторять каждые 3 месяца;

у пациентов в возрасте >2 лет:

первое для пациента внутривенное введение лекарственного препарата на основе БФ – в дозе 0,0125 мг/кг, однократная внутривенная инфузия;

последующие введения – в дозе 0,05 мг/кг, однократная внутривенная инфузия, повторять каждые 6 месяцев.

При динамическом медицинском наблюдении пациента в процессе введения золедроновой кислоты проводится коррекция дозы в зависимости от уровня BMD поясничного отдела позвоночника по данным РД у пациентов в возрасте старше 2 лет:

при Z-критерии BMD >-2 – уменьшить дозу в расчете на одну инфузию до 0,025 мг/кг, повторять каждые 6 месяцев;

при Z-критерии BMD >0 – уменьшить дозу в расчете на одну инфузию до 0,025 мг/кг, повторять каждые 12 месяцев.

Для внутривенного введения 4 мг порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий золедроновой кислоты в асептических условиях растворяют в 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор разводят в 100 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9 % или раствора глюкозы 5 % (максимальная концентрация – не выше 0,022 мг/мл). Нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера. Приготовление уменьшенных доз лекарственного препарата осуществляется отмериванием пропорционально рассчитанной дозы жидкого концентрата (например, 4,4 мл – для дозы 3,5 мг, 4,1 мл – для дозы 3,3 мг, 3,8 мл – для дозы 3,0 мг) и последующим разведением набранного количества концентрата в 100 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9 % или раствора глюкозы 5 %. Готовый раствор для инфузий следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

Для внутривенного введения концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл золедроновой кислоты разводят в 100 мл раствора натрия хлорида 0,9 % или раствора глюкозы 5 %. Готовый раствор вводят внутривенно в виде инфузии; длительность инфузии должна составлять не менее 15 минут.

Для внутривенного введения 5 мг порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий золедроновой кислоты в асептических условиях растворяют в 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор разводят в 100 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9 % или раствора глюкозы 5 % (максимальная концентрация – не выше 0,022 мг/мл). Нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера. Готовый раствор для инфузий следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

При развитии у пациента нежелательных реакций после парентерального введения БФ в виде острофазовых реакций (обычно развиваются у части пациентов в течение трех суток после введения и включают такие симптомы, как боль в костях, лихорадка, артралгия, миалгия, артрит с последующим отеком суставов, головная боль) показано назначение внутрь лекарственных препаратов на основе парацетамола (суспензия для приема внутрь 24 мг/мл; таблетки 200 мг; таблетки 500 мг) и (или) ибупрофена (суспензия для приема внутрь (для внутреннего применения) 20 мг/мл; таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой 200 мг, капсулы 200 мг). Разовая доза парацетамола при приеме внутрь для детей составляет 10–15 мг/кг массы тела, суточная – 40–60 мг/кг массы тела, кратность приема – до 3–4 раз в сутки с интервалом между приемами не менее 4 часов. Разовая доза ибупрофена при приеме внутрь для детей составляет 5–10 мг/кг массы тела, суточная – 30 мг/кг массы тела, кратность приема – до 3 раз в сутки с интервалом между приемами не менее 4 часов.

С целью снижения риска развития отдельных нежелательных реакций при введении лекарственных препаратов на основе БФ (гипокальциемия, гипокальциемические судороги) показано назначение лекарственных препаратов на основе кальция и витамина D (холекальциферол капли (раствор) для приема внутрь 15000 МЕ/мл 10 мл, холекальциферол капли (раствор для приема внутрь масляный) 0,5 мг/мл (20000 МЕ/мл) 10 мл; кальций/холекальциферол капсулы 66,7 МЕ/166,7 мг, кальций/холекальциферол капсулы 133,4 МЕ/166,7 мг; кальций/холекальциферол таблетки жевательные 1250 мг/0,005 мг (200 МЕ) всем пациентам, которым проводится введение БФ, в виде ежедневного приема внутрь на протяжении 7–10 суток до введения БФ, во время введения БФ и на протяжении 7–10 суток после инфузионного введения БФ. Расчет суточной дозы кальция и витамина D пациенту осуществляется врачом-специалистом индивидуально с учетом оценки уровня их поступления с пищей, возраста и массы тела пациента с целью восполнения лекарственным препаратом соответствующей возрасту пациента суточной нормы физиологической потребности в кальции и витамине D (в соответствии с приложениями 5, 6).

18. Особенности назначения и применения БФ у детей:

18.1. назначение БФ показано при среднетяжелом или тяжелом течении НО. Критериями определения степени тяжести заболевания служат (отдельно или в совокупности): общее количество в анамнезе, частота возникновения, локализация и тяжесть костных переломов, наличие и выраженность болевого синдрома, наличие и степень выраженности костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности по результатам РД, наличие и выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни и ограничения активности пациента;

18.2. медицинские противопоказания к назначению БФ при НО соответствуют медицинским противопоказаниям к применению лекарственных препаратов на основе золедроновой и памидроновой кислот, изложенным в соответствующих инструкциях по медицинскому применению (за исключением категории «детский возраст», поскольку осуществляется при лечении НО в этой возрастной категории на условиях применения лекарственных препаратов «off label»), включая следующие медицинские противопоказания к применению:

- при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30–35 мл/мин);

- при аллергических реакциях и непереносимости любого из компонентов лекарственного препарата;

- при наступлении тяжелых нежелательных реакций от предшествующего применения лекарственного препарата на основе БФ;

- при гипокальциемии, дефиците витамина D, дегидратации у пациента на момент начала лечения БФ – до их устранения;

- при планировании или выявлении беременности, лактации;

- до и после хирургических вмешательств, включающих остеотомию костных структур (следует воздержаться от введения БФ до момента полного заживления в зоне вмешательства – возможно введение лекарственных препаратов на основе БФ не ранее 4 месяцев с момента проведения остеотомии); проведение хирургического лечения на костных структурах возможно не ранее 48–72 часов после парентерального введения лекарственного препарата на основе БФ;

- после выполнения хирургических стоматологических вмешательств (до момента полного заживления в зоне вмешательства), при заболеваниях и патологических состояниях зубов и слизистой оболочки полости рта (кариес, пульпит, изъязвления слизистой оболочки) – до момента их устранения;

18.3. применение парентеральных лекарственных форм лекарственных препаратов на основе БФ осуществляется в стационарных условиях на базе Республиканского центра детского остеопороза после проведения общеклинического, лабораторного и инструментального обследования пациента;

18.4. перед применением БФ необходимо получить письменное согласие одного из законных представителей пациента на применение БФ в лечении;

18.5. перед каждым применением БФ проводится медицинский осмотр пациента (с выполнением антропометрии), определение медицинских показаний к лечению, выбор

его объема, лекарственного препарата, схемы его введения и обоснование лечения посредством проведения в установленном порядке врачебного консилиума, а также определяются и обеспечиваются объем и порядок обследования пациента перед назначением лечения, порядок и объем динамического медицинского наблюдения пациента между курсами лечения, включая лабораторное и инструментальное обследование, консультации врачей-специалистов, диагностику и лечение заболеваний ротовой полости, определение сроков проведения и объема хирургического лечения, возможности его сочетания с фармакотерапией с применением БФ;

18.6. при повторных госпитализациях для продолжения введения лекарственных препаратов на основе БФ осуществляются сбор анамнеза, медицинский осмотр пациента (с выполнением антропометрии), комплексное лабораторно-инструментальное обследование для оценки динамики состояния пациента, определения медицинских показаний для продолжения или прекращения фармакотерапии.

19. Всем пациентам проводится оценка стоматологического статуса (при наличии медицинских показаний проводится лечение выявленных заболеваний) врачом-стоматологом детским:

вне лечения БФ – не реже 1 раза в год;

перед первой инфузией БФ;

не реже 1 раза в 6 месяцев в процессе лечения БФ.

До начала лечения БФ проводятся: санация активных очагов инфекции, устранение очагов высокого риска развития инфекционного процесса, необходимые стоматологические и ортодонтические хирургические медицинские вмешательства в полости рта. Лечение БФ начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства.

Проводятся текущая и последующая профилактика патологических процессов в ротовой полости, которые могут потребовать хирургического или терапевтического лечения в период планируемого лечения БФ.

20. В ходе медицинского наблюдения пациента с НО осуществляется анализ анамнеза, медицинских документов с целью выявления проведенного ранее или планируемого хирургического лечения.

Применение БФ может сопровождаться замедлением заживления после хирургического лечения костных деформаций (но не спонтанных переломов), что требует воздержания от применения БФ на протяжении 4–6 месяцев после проведенного хирургического медицинского вмешательства (лечение БФ может быть начато после подтверждения заживления в зоне вмешательства).

21. У пациенток фертильного возраста, которым планируется назначение БФ, необходимо исключение беременности (при опросе пациента (а также законного представителя пациента) перед началом (и в процессе) лечения ввиду потенциального тератогенного влияния БФ. При подтверждении беременности лечение БФ не начинается (прекращается). Сексуально активные пациенты фертильного возраста (а также один из законных представителей пациента) уведомляются о недопустимости проведения лечения БФ при беременности, а также о необходимости контрацепции на весь период проведения лечения БФ.

22. Обязательный объем лабораторных исследований перед первым введением лекарственных препаратов на основе парентеральных форм БФ (далее – перед каждым курсом лечения):

биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, билирубин (общий, прямой, непрямой), глюкоза, общий кальций, неорганический фосфор, магний, мочевины, креатинин, активность общей щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ) – выполняется перед введением памидроновой или золедроновой кислоты с повторным выполнением через 1 сутки после инфузии (первой инфузии в курсе лечения памидроновой кислоты, инфузии золедроновой кислоты);

биохимические маркеры костного метаболизма (остеокальцин, β -кросслапс в крови), кратность – индивидуально, по медицинским показаниям;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

исследование концентрации паратиреоидного гормона (кратность – по медицинским показаниям).

Обязательный объем инструментальных исследований перед началом лечения (по медицинским показаниям – в процессе лечения):

определение костного возраста (рентгенография недоминантной кисти – перед проведением РД);

РД (по стандартным денситометрическим программам: «поясничный (L₁₋₄) отдел позвоночника», «все тело без включения костных тканей черепа» («total body less head»), повторные исследования в процессе лечения показаны каждые 6–12 месяцев;

стандартная рентгенография пораженных отделов скелета (по медицинским показаниям);

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (по медицинским показаниям);

электрокардиография.

23. Исследование статуса обеспеченности витамином D и кальцием, лечение их дефицита (при установлении) показаны всем пациентам с НО, включая обязательное их выполнение перед назначением БФ.

24. Пациенту рекомендуется придерживаться рациона питания с соответствующим возрастной норме потреблением продуктов, богатых белком, кальцием и витамином D.

При невозможности удовлетворения физиологической потребности в кальции и витамине D из естественных источников (продукты питания, естественная инсоляция) показано назначение пациенту с НО лекарственных препаратов на основе кальция и витамина D на весь период, в течение которого невозможно удовлетворение нормы физиологической потребности из естественных источников. Расчет суточной дозы кальция и витамина D и назначение пациенту лекарственных препаратов на основе кальция и витамина D (холекальциферол, капли (раствор) для приема внутрь, 15000 МЕ/мл 10 мл, холекальциферол капли (раствор для приема внутрь масляный) 0,5 мг/мл (20000 МЕ/мл) 10 мл; кальций/холекальциферол капсулы 66,7 МЕ/166,7 мг, кальций/холекальциферол капсулы 133,4 МЕ/166,7 мг; кальций/холекальциферол таблетки жевательные 1250 мг/0,005 мг (200 МЕ) осуществляется врачом-специалистом индивидуально с учетом оценки уровня поступления их с пищей, возраста и массы тела пациента с целью восполнения лекарственным препаратом соответствующей возрасту пациента суточной нормы физиологической потребности в кальции и витамине D в соответствии с приложениями 5, 6.

При лабораторном подтверждении дефицита витамина D (при уровне 25(ОН)D в крови менее 20 нг/мл) показано назначение лекарственных препаратов на основе витамина D (холекальциферол капли (раствор) для приема внутрь 15000 МЕ/мл 10 мл, холекальциферол капли (раствор для приема внутрь масляный) 0,5 мг/мл (20000 МЕ/мл) 10 мл) в лечебной дозе:

пациенты в возрасте до 1 года – 1000–3000 МЕ/сут;

пациенты в возрасте 1–18 лет – 3000–5000 МЕ/сут.

Длительность лечения дефицита витамина D составляет до 3 месяцев в зависимости от исходной степени тяжести дефицита витамина D. Лабораторный контроль уровня 25(ОН)D в крови проводят через 6–8 недель от начала лечения, при достижении оптимального статуса обеспеченности витамином D (уровень 25(ОН)D – от 30 до 50 нг/мл), лечебная доза лекарственного препарата на основе витамина D отменяется. После достижения лабораторно подтвержденных целевых концентраций обеспеченности витамином D назначается прием витамина D в дозе, соответствующей восполнению нормы физиологической потребности для соответствующего возраста (согласно приложениям 5, 6).

25. Комплексное обследование и динамическое медицинское наблюдение пациента с НО между курсами лечения БФ, а также пациентов, не получающих лечение БФ, осуществляется в амбулаторных условиях врачами-специалистами, включая врача-педиатра участкового (врача-педиатра, врача общей практики), врача-рентгенолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога детского, врача – детского невролога, врача-

офтальмолога, врача-оториноларинголога-сурдолога (с выполнением аудиометрии), врача-реабилитолога, иных (по медицинским показаниям) врачей-специалистов.

ГЛАВА 4

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НО

26. Определение медицинских показаний к проведению хирургического медицинского вмешательства по поводу деформации конечностей или с целью их медицинской профилактики у пациента с НО осуществляется врачом-травматологом-ортопедом.

Хирургическое лечение деформаций нижних конечностей показано проводить после формирования навыка ходьбы, после достижения пациентом пятилетнего возраста. При частых переломах и прогрессирующих деформациях, не поддающихся лечению консервативными способами (ортезирование, гипсование), возможно раннее хирургическое лечение с целью медицинской профилактики переломов вне зависимости от способности пациента к самостоятельному передвижению.

27. Медицинские показания к хирургическому лечению:

повторные переломы (два и более перелома одной длинной трубчатой кости нижней конечности в год), происходящие несмотря на проводимое лечение БФ;

наличие посттравматических ложных суставов длинных трубчатых костей нижних конечностей;

углообразные искривления сегментов нижних конечностей более 15°;

варусная деформации шейки бедренной кости до угла менее 90°;

прогрессирующие деформации верхних конечностей, нарушающие их функцию.

Медицинские показания к хирургическому лечению костных деформаций верхних конечностей определяются наличием функциональных ограничений, частотой переломов.

28. Медицинские противопоказания к хирургическому лечению:

тяжелый остеопороз и атрофия костей, выраженное снижение костной массы и плотности, определяемое при РД;

пациенты в возрасте до 5 лет с узким костномозговым каналом трубчатой кости конечности, препятствующим установке интрамедуллярной телескопической конструкции;

выраженная мышечная слабость, обуславливающая низкую вероятность вертикализации пациента после проведенного хирургического лечения;

тяжелый соматический статус пациента с наличием сопутствующих заболеваний;

гнойничковые поражения кожи в зоне предполагаемого хирургического медицинского вмешательства;

социально-бытовые условия семьи, препятствующие проведению медицинской реабилитации (абилитации) в послеоперационном периоде.

29. Предоперационное клиническое обследование пациента включает следующую последовательность этапов:

29.1. сбор анамнеза;

29.2. медицинский осмотр пациента: оценка степени выраженности ортопедических проявлений НО (переломы и деформации костей, остеопороз, нарушение структурно-функционального состояния костной ткани);

29.3. рентгенологическое обследование:

рентгенография пораженного сегмента конечности в двух проекциях в стандартных укладках с захватом обоих смежных суставов;

топограмма нижних конечностей;

при наличии многоплоскостных деформаций длинных трубчатых костей – проведение рентгеновской компьютерной томографии с 3D-реконструкцией;

РД;

29.4. лабораторное и функциональное исследование:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

анализ крови на группу крови и резус-фактор;

коагулограмма (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время);

биохимическое исследование крови (общий белок и его фракции (α , β , γ), билирубин (непрямой, прямой), глюкоза, мочеви́на, общая щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, калий, натрий, хлор, общий кальций);

электрокардиография;

электромиография мышц конечностей (по медицинским показаниям).

30. Предоперационная подготовка пациента с НО включает следующие этапы:

30.1. осмотр пациента врачом-анестезиологом-реаниматологом детским проводится после общеклинического обследования за 1–2 дня до операции и в день проведения вмешательства. При наличии медицинских показаний проводится консультация врача – детского невролога, врача – детского кардиоревматолога, врача – детского эндокринолога, других врачей-специалистов.

Вид обезболивания определяется врачом-анестезиологом-реаниматологом детским с учетом состояния пациента, его возраста, массы тела, характера, объема и продолжительности хирургического медицинского вмешательства, особенностей его проведения у пациентов с НО;

30.2. перед проведением хирургического медицинского вмешательства в установленном порядке проводится его планирование с изготовлением скиаграмм.

31. В зависимости от тяжести деформации длинных трубчатых костей ее лечение может состоять в остеотомии пораженной кости на одном или нескольких уровнях. Допустимо выполнение различных видов корригирующих остеотомий (шарнирная, поперечная, клиновидная, монолокальная, билокальная, иные) длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, однако предпочтение следует отдавать чрескожной малоинвазивной остеотомии типа Софилда-Миллара. При наличии ложных суставов длинных трубчатых костей нижних конечностей операция включает иссечение псевдоартроза.

32. Последующая фиксация фрагментов костей должна быть проведена интрамедуллярными телескопическими штифтами, обладающими осевой, угловой и ротационной стабильностью и возможностью пассивного удлинения металлоконструкции по мере роста кости в длину. Интрамедуллярная телескопическая конструкция должна быть изготовлена из нержавеющей медицинской стали и представлять собой раздвижную телескопическую систему, включающую в себя полую трубку, закрепленную в проксимальном эпифизе кости, и сплошной стержень, входящий в полую трубку, закрепленный в дистальном эпифизе кости с помощью анкерного крепления. Предпочтение следует отдавать «растущим» конструкциям, крепление которых в дистальном эпифизе кости выполняется без артротомии.

33. В случае хирургического лечения пациентов с завершенным костным ростом необходимость в использовании телескопических конструкций отсутствует, а после лечения деформации целесообразно применение стандартных интрамедуллярных блокирующих конструкций, позволяющих проводить «шинирование» сегмента конечности на всем протяжении в проксимальном и дистальном отделах.

34. Использование накостного остеосинтеза (пластины, винты), как самостоятельного способа лечения деформаций и переломов костей, у пациентов с НО противопоказано в связи с возникновением высокого напряжения на границе между костью и имплантатом и риском перелома. В качестве дополнительного к телескопическим конструкциям средства фиксации для медицинской профилактики ротационной нестабильности в зоне остеотомии использование накостного остеосинтеза допустимо.

35. Использование внешней иммобилизации осуществляется индивидуально и, при необходимости, может осуществляться гипсовой лонгетой или циркулярной гипсовой повязкой с захватом двух смежных суставов.

36. Выписка пациента для продолжения лечения в амбулаторных условиях осуществляется через 5–7 суток после операции при нормальных показателях анализов. Динамическое медицинское наблюдение за пациентом после выписки (клинический осмотр и рентгенологический контроль) проводится через 2 месяца после хирургического лечения. Частота дальнейших осмотров определяется для каждого пациента индивидуально.

37. При развитии деформаций позвоночника у пациентов с НО оказание специализированной медицинской помощи осуществляется согласно клиническим

протоколам «Диагностика и лечение пациентов с деформациями позвоночника в амбулаторных условиях» и «Диагностика и хирургическое лечение пациентов с деформациями позвоночника (сколиозом) с применением имплантируемых металлоконструкций и трансплантацией фрагментов костей с кортикальным слоем», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 51.

38. Медицинская профилактика НО включает проведение консультаций пациента и его законных представителей по вопросам планирования семьи, медико-психологическим аспектам брачно-семейных отношений. Профилактические меры с целью предупреждения тяжелого течения заболевания, развития осложнений у пациентов с ранее установленным диагнозом НО включают создание травмобезопасной среды, обучение пациента и ухаживающих лиц безопасным стратегиям поведения, раннюю диагностику, медицинское наблюдение и своевременное лечение заболевания с целью снижения риска новых костных переломов, возникновения и прогрессирования костных деформаций, профилактики прогрессирования экстраскелетных проявлений и осложнений заболевания, развития коморбидных заболеваний.

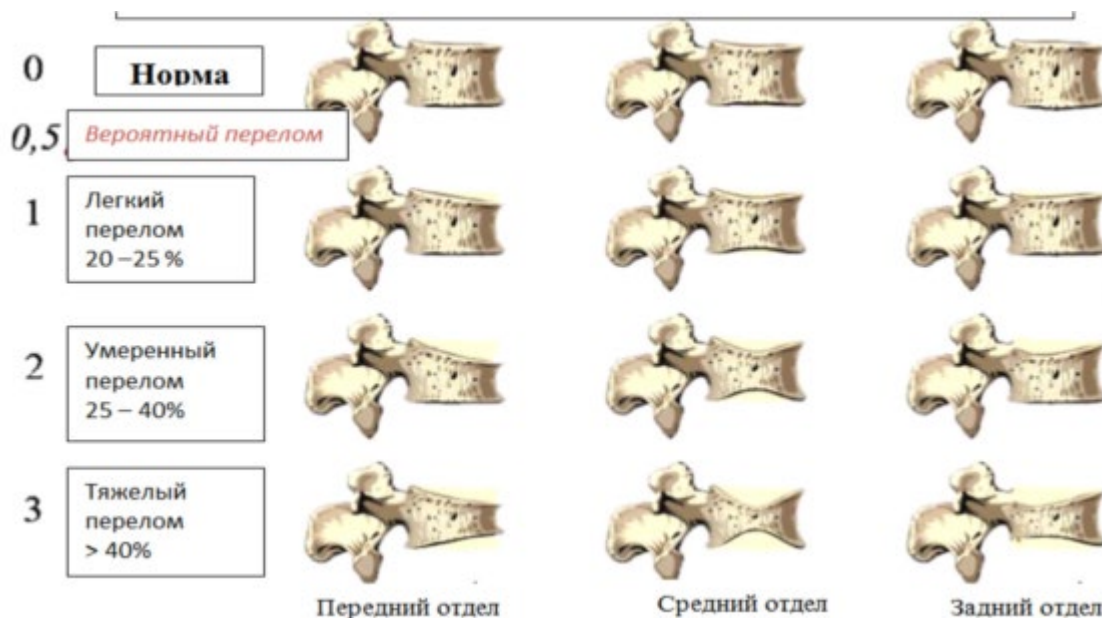
Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Диагностические критерии оценки статуса обеспеченности витамином D на основании концентрации 25(OH)D в сыворотке крови

Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Клиническая интерпретация	Рекомендации
<20	Дефицит витамина D	Требуется медикаментозного лечения
20–30	Субоптимальный статус обеспеченности	Требуется умеренного повышения суточной дозы витамина D
30–50	Адекватный статус обеспеченности	Требуется поддержания применяемой схемы и дозы витамина D
50–100	Высокий уровень поступления витамина D	Требуется поддержания принимаемой дозы витамина D (при более низких концентрациях) или умеренного снижения дозы (при более высоких концентрациях)
>100	Угрожающий для общих показателей здоровья уровень	Требуется снижения/прекращения приема витамина D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D
>200	Токсичная концентрация	Требуется прекращения приема витамина D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D; могут потребоваться специальные медицинские вмешательства для лечения токсических эффектов

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Полуколичественная оценка переломов позвонков (по Н.К.Genant)



Для выявления и оценки тяжести деформации позвонков используется метод рентгеновской морфометрии, основанный на анализе боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника. Степень тяжести переломов позвоночника определяется на основании оценки снижения высоты тел позвонков в переднем, среднем, заднем отделе.

Выделяют следующие степени деформации:

0 – отсутствие изменений конфигурации, расценивается как норма;

1 – слабая деформация тела позвонка, снижение высоты любого отдела (переднего, заднего, среднего) составляет 20–25 %, площадь поверхности тела позвонка уменьшается на 10–20 %, при этом говорят о наличии определенного (установленного) перелома позвонка;

2 – умеренная деформация тела позвонка, снижение высоты позвонка в любом отделе на 25–40 %, уменьшение площади его тела на 20–40 %;

3 – тяжелая деформация, соответствующая снижению высоты и площади поверхности тела позвонка более чем на 40 %.

Приложение 3

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Современная генетическая классификация НО в соответствии с OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

Тип НО	Ген, соответствующий типу НО	Расположение гена в хромосоме	Тип наследования
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD*
II	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
III	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
V	<i>IFITM5</i>	11p15.5	AD
VI	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	AR**
VII	<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR
VIII	<i>P3H1</i>	1p34.2	AR
IX	<i>PPIB</i>	15q22.31	AR
X	<i>SERPINH1</i>	11q13.5	AR
XI	<i>FKBP10</i>	17q21.2	AR
XII	<i>SP7</i>	12q13.13	AR
XIII	<i>BMP1</i>	8p21.3	AR
XIV	<i>TMEM38B</i>	9q31.2	AR

XV	<i>WNT1</i>	12q13.12	AR
XVI	<i>CREB3L1</i>	11p11.2	AR
XVII	<i>SPARC</i>	5q33.1	AR
XVIII	<i>TENT5A</i>	6q14.1	AR
XIX	<i>MBTPS2</i>	Xp22.12	XLR***
XX	<i>MESD</i>	15q25.1	AR
XXI	<i>KDELR2</i>	7p22.1	AR
XXII	<i>CCDC134</i>	22q13.2	AR

* AD – аутосомно-доминантный путь наследования.

**AR – аутосомно-рецессивный путь наследования.

***XLR – X-сцепленный рецессивный путь наследования.

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Классификация и фенотипическая характеристика типов НО, ассоциированных с нарушениями структуры и синтеза коллагена

Тип НО	Ген	Характеристика типа
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Наличие голубых склер. Физическое развитие – близкое к норме. Генерализованный остеопороз. Поздняя манифестация тугоухости. Несовершенный дентиногенез (наличие – подтип А/отсутствие – подтип В). Снижение на 50 % от нормы синтеза коллагена нормального качества
II	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Крайне тяжелое течение, перинатально-летальная форма. Экстремально высокая частота переломов. Голубые склеры. Нарушение качества структуры коллагена
III	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Тяжелое течение с прогрессирующими костными деформациями. Голубые склеры при рождении (изменение цвета до нормального к подростковому возрасту). Множественные переломы и костные деформации (включая деформации лицевого черепа). Выраженная низкорослость. Ранняя манифестация сколиоза, краниовертебральных аномалий. Нарушение качественной структуры и количества синтеза коллагена
IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Нормальный цвет склер, низкорослость – от умеренной до выраженной, наличие костных деформаций, несовершенный дентиногенез (наличие – подтип А/отсутствие – подтип В), промежуточный тип по тяжести течения между I и III типами. Нарушение качественной структуры и количества синтезируемого коллагена

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Нормы физиологической потребности* в кальции и витамине D**

Возраст, месяцев/лет	Кальций, мг/сут	Витамин D, мкг (МЕ)/сут (1 МЕ=0,025 мкг; 1 мкг=40 МЕ)
0–3 месяца	400	10 (400)
4–6 месяцев	500	10 (400)
7–12 месяцев	600	10 (400)
1–3 года	800	10 (400)
4–6 лет	900	10 (400)
7–10 лет	1100	10 (400)
11–13 лет, мальчики	1200	10 (400)
11–13 лет, девочки	1200	10 (400)

14–17 лет, юноши	1200	10 (400)
14–17 лет, девушки	1200	10 (400)

* Норма физиологической потребности – уровень суточного потребления пищевых веществ, достаточный для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5 % населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности;

** Санитарные нормы и правила «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2012 г. № 180.

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
несовершенного остеогенеза
(детское население)»

Рекомендуемое потребление витамина D* в общей популяции и в группах риска

Рекомендованные нормы потребления витамина D в общей популяции		Рекомендованные нормы потребления витамина D в группах риска развития дефицита	
0–12 месяцев	Витамин D должен быть назначен с первых дней жизни, вне зависимости от того, на грудном или/и искусственном вскармливании находится ребенок в количестве: 400 МЕ/сут – до 6 месяцев; 400–600 МЕ/сут – от 6 до 12 месяцев (в зависимости от суточного поступления витамина D с пищей)	Недоношенные дети	Витамин D должен быть назначен с первых дней жизни (так рано, насколько возможно энтеральное питание) в количестве: 400–800 МЕ/сут до достижения скорректированного гестационного возраста 40 недель, далее – рекомендации соответствуют таковым для доношенных новорожденных детей
1–18 лет	Витамин D должен быть назначен в количестве: 600–1000 МЕ/сут, в зависимости от массы тела, рекомендовано с сентября по апрель; 600–1000 МЕ/сут, в зависимости от массы тела, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время	Дети с ожирением	При индексе массы тела >90-го перцентиля для данного возраста и пола витамин D должен быть назначен в количестве: 1200–2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности избытка массы тела/ожирения, рекомендовано с сентября по апрель; 1200–2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности избытка массы тела/ожирения, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время

* Целью назначения лекарственных препаратов на основе витамина D является достижение и поддержание оптимального уровня обеспеченности витамином D (25(OH)D в крови в диапазоне 30–50 нг/мл).