

**ПОВОРОЗНЮК В.В., БАЛАЦКАЯ Н.И., ВАЙДА В.М.**  
 ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»  
 Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

## ЛЕЧЕНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью лечения больных с несовершенным остеогенезом (НО) является улучшение физической активности пациентов, что включает в себя уменьшение частоты переломов, предотвращение развития деформаций и кифосколиоза, предупреждение снижения плотности костной ткани при иммобилизации конечности, а также улучшение функциональной активности пациента.

До недавнего времени лечение больных с НО, особенно детей, заключалось в трансплантации костного мозга, применении витаминов (витаминов А, D, С), минералов (алюминия, кальция, магния, фосфатов, стронция, фторидов), гормонов (кальцитонина, кортизона, эстрогенов, андрогенов, тироксина), болеутоляющих средств, чтобы облегчить оссалгии. Отдельные из этих методов имели определенный успех, но не выдержали проверку временем [1–4]. Иногда для сохранения у пациента способности ходить или стоять врачи применяют метод интрамедуллярного остеосинтеза.

На сегодня терапией выбора является раннее применение бисфосфонатов *per os* или внутривенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [6–11].

В 1987 году J.P. Devogelaer et al. впервые продемонстрировали улучшение клинической и рентгенологической картины у 12-летнего пациента с НО после одногодичного применения памидроната [12]. После этого множество ученых в своих исследованиях доказали эффективность данного препарата [13–17]. Кроме того, бисфосфонаты назначают младенцам и маленьким детям для предотвращения последствий НО. Следовательно, раннее и эффективное лечение возможно в любом возрасте, и оно может увеличить длительность и улучшить качество жизни.

### Применение бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе

Поскольку НО — это болезнь, при которой наблюдается высокая скорость ремоделирования костной ткани,

необходимо использовать препараты, которые ее снижают. К последним относят бисфосфонаты, которые восстанавливают нормальный баланс между остеобласт-опосредованным синтезом и остеокласт-опосредованной резорбцией костной ткани [18].

F. Rauch et al. в 2002 г. представили результаты лечения 45 детей с НО [16]. Из-за возможности отдаленных последствий при лечении бисфосфонатами F. Rauch применил памидронат лишь у пациентов с тяжелым течением болезни, и только у тех, у кого было больше трех переломов за год в течение последних двух лет. Большинство больных имели III или IV тип НО или тяжелое течение I типа. Памидронат назначали три дня подряд в дозе 0,25 мг/кг в первый день инфузии детям младше 2 лет, и 0,5 мг/кг на второй и третий день, а пациентам старше 2 лет — по 0,5 мг/кг все три дня. Циклы инфузии повторялись каждые 3 месяца.

Через два года терапии памидронатом отмечалось увеличение толщины кортикального слоя в гребне подвздошной кости и количества трабекул в трабекулярной ткани. Как ожидалось, памидронат угнетал ремоделирование губчатой костной ткани и оказывал минимальное влияние на периост и кортикальный слой.

Памидронат угнетал активность новых циклов ремоделирования путем снижения популяции клеток-предшественников остеокластов. Во время лечения отмечалось угнетение ремоделирования в первичных трабекулах, увеличение кальцинированного хряща и уменьшение фиброза костного мозга.

H. Plotkin et al. (2000) сообщили об эффекте циклического внутривенного применения памидроната у 30 детей в возрасте 3–16 лет, которые имели тяжелое течение НО. Позже эти же исследователи сообщили об эффекте лечения еще 9 пациентов с тяжелым течением НО, младше 3 лет [17–18]. Они назначали памидронат на протяжении 12 мес. Препарат вводили внутривенно три последующих дня. Пациенты принимали этот препарат от 4 до

8 циклов, кумулятивная доза составила 12,4 мг/кг. Памидронат назначали каждые 6–8 недель, поскольку процессы ремоделирования и роста кости у младенцев протекают активнее, чем у пациентов старших возрастных групп. Рентгенографию проводили до назначения терапии и через 6–12 мес. лечения. Контрольную группу составили 6 пациентов такого же возраста с тяжелым течением НО. Во время первой инфузии у пациентов наблюдалось снижение уровня кальция в крови до 1,8–2,1 ммоль/л, а также повышение в два раза уровня паратгормона. Но в последующих циклах эти изменения не диагностировались. Показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и Z-критерий до лечения были значительно ниже нормы (рис. 1). После проведенной терапии МПКТ увеличилась на 86–227 %. Достоверно улучшился показатель Z (рис. 1). Перед терапией наблюдали тяжелые деформации тел позвонков. После лечения не было новых деформаций и имело место увеличение площади тел позвонков, в то время как у пациентов контрольной группы отмечалось достоверное снижение этих показателей (табл. 1).

Во время лечения памидронатом уменьшилось число переломов и они возникали от умеренной травмы. Памидронат не влиял на темпы заживления кости. Оссалгии исчезали через неделю после начала терапии.

М.Ж. Falk et al. (2003) также применили внутривенное введение памидроната у 6 детей со средним и тяжелым течением НО [19]. Тяжесть течения определялась по количеству переломов (2 и более за предыдущий год), признаков прогрессирующей деформации длинных костей, или при снижении МПКТ ниже трех среднеквадратических отклонений для возрастной нормы на уровне позвоночного столба.

М.Ж. Falk et al. назначали циклы внутривенного памидроната (Novartis) приблизительно каждые 4 месяца (от 2 до 5 месяцев, в среднем 3,8 месяца). Каждый цикл состоял из внутривенного 3-часового введения памидроната (из расчета 1 мг/кг/с) в течение 3 последовательных дней. Только в первый день первого цикла доза была уменьшена до 0,5 мг/кг/с. Полная ежегодная доза памидроната составила 9 мг/кг. Все пациенты придерживались диеты, обогащенной кальцием и витамином D. Дополнительное назначение карбоната кальция имело место у тех пациентов, у которых количество кальция в пищевом рационе было ниже возрастной нормы, и у тех, у кого уровень ионизированного кальция был ниже нормы.

После внутривенного введения памидроната у всех пациентов отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника. Годичный прирост МПКТ составил 48 %, что достоверно выше аналогичного показателя в группе возрастного контроля. Критерий Z за год увеличился в среднем на 1,0 SD (диапазон колебаний 0,5–1,4) ( $P < 0,03$ ). Изменения минеральной плотности костной ткани во время лечения бисфосфонатами представлены на рис. 2, 3.

Шесть пациентов имели новые переломы во время терапии бисфосфонатами (табл. 2), но они возникали из-за увеличенной двигательной активности ребенка и от умеренной и тяжелой травмы (например, от удара кулаком в стенку или падения со ступенек).

Таким образом, терапия с использованием внутривенного введения памидроната у детей с НО вела к увеличению минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника, снижала склонность к переломам при минимальной травме, улучшала мобильность па-

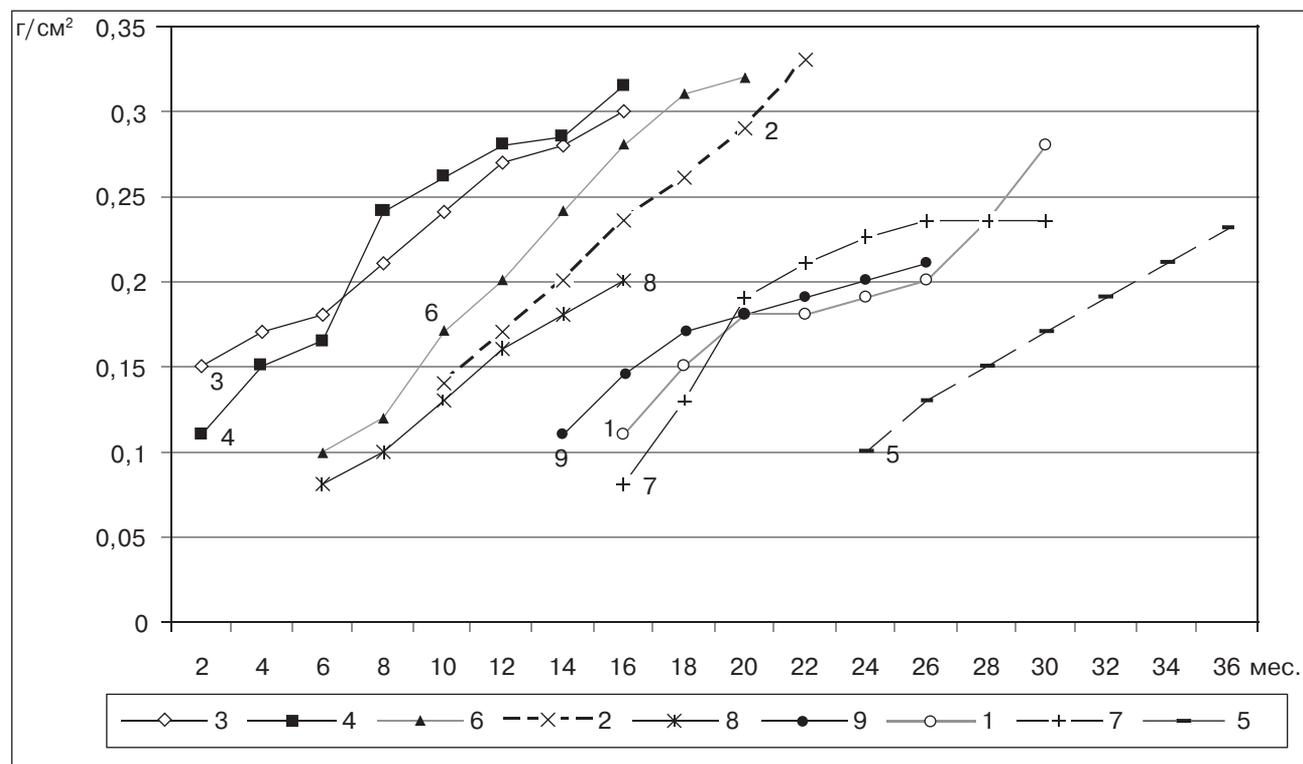


Рисунок 1. Изменения МПКТ у 9 пациентов с НО, которые принимали памидронат (адаптировано по Plotkinet H. et al., 2000)

Таблица 1. Изменения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе у обследуемых пациентов

Пациент	Минеральная плотность костной ткани		Площадь позвонка		Количество переломов в год
	До лечения (Z-критерий)	Через 12 мес. (Z-критерий)	До лечения (см <sup>2</sup> )	После 12 мес. (см <sup>2</sup> )	
1	-7,9	-2,8	14,7	16,7	1
2	-5,5	-1,2	15,5	16,9	1
3	-3,0	-0,4	6,7	16,5	6
4	-4,3	-0,1	7,3	11,8	0
5	-9,0	-4,8	13,6	14,6	6
6	-5,8	-3,0	9,3	15,6	1
7	-9,3	-4,0	15,3	15,9	0
8	-6,3	-6,0	9,9	13,0	4
9	-7,7	-4,8	10,5	13,4	4
M	-6,5	-3,0*	11,4	14,9*	2,6
SD	2,1	2,1	3,4	1,8	2,5
Контрольная группа					
1	-5,1	-7,1	18,2	13,7	4
2	-4,4	-6,0	16,5	12,9	7
3	-6,5	-7,6	16,4	11,3	8
4	-4,7	-5,9	13,5	7,7	5
5	-3,1	-3,1	16,2	16,1	8
6	-3,4	-4,0	18,9	17,0	6
M	-4,5	-5,6*	16,6	13,1*	6,3
SD	1,2	1,7	1,9	3,4	1,6
P	0,06	0,02	0,008	0,19	0,005

Примечания: P — достоверная разница между группой контроля и группой лечения; \* — достоверные отличия по сравнению с исходным показателем.

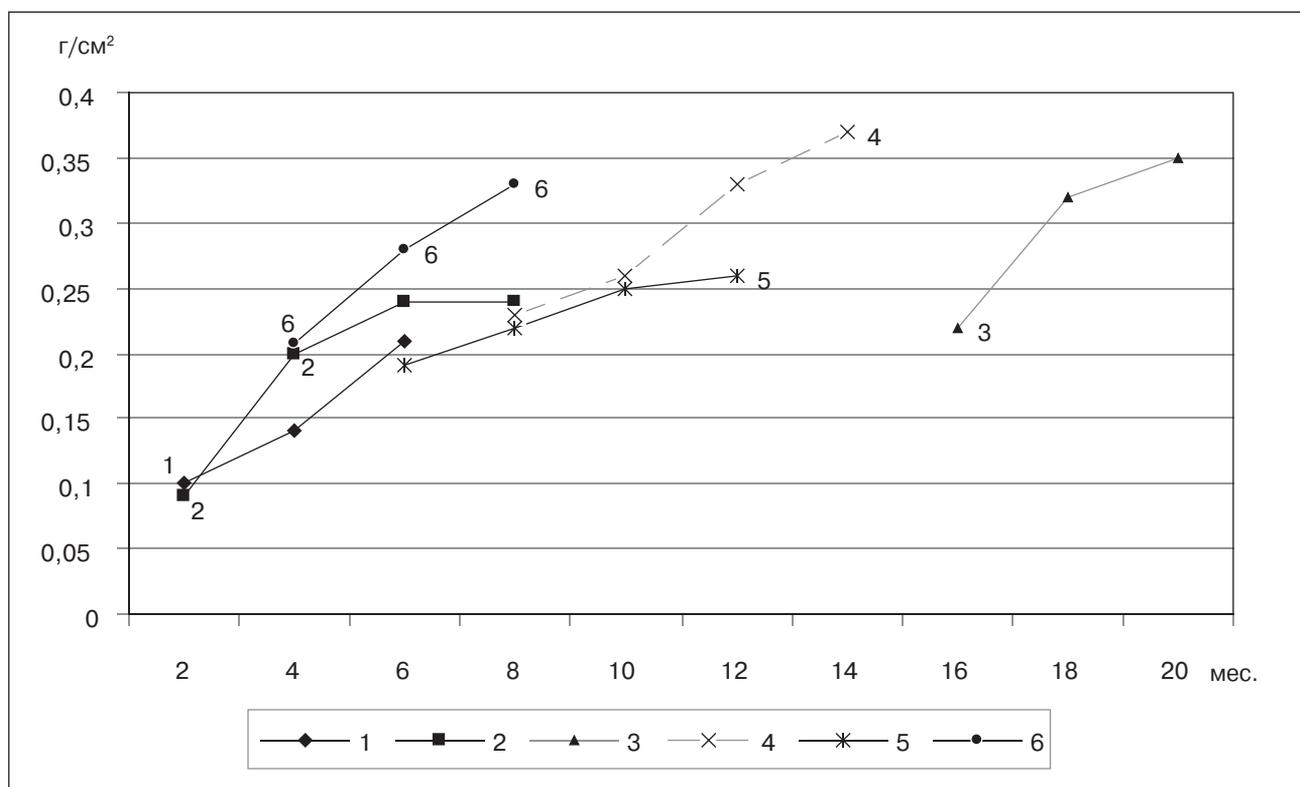


Рисунок 2. Динамика показателей МПКТ у 6 пациентов с НО (адаптировано по М. J. Falk et al., 2003)

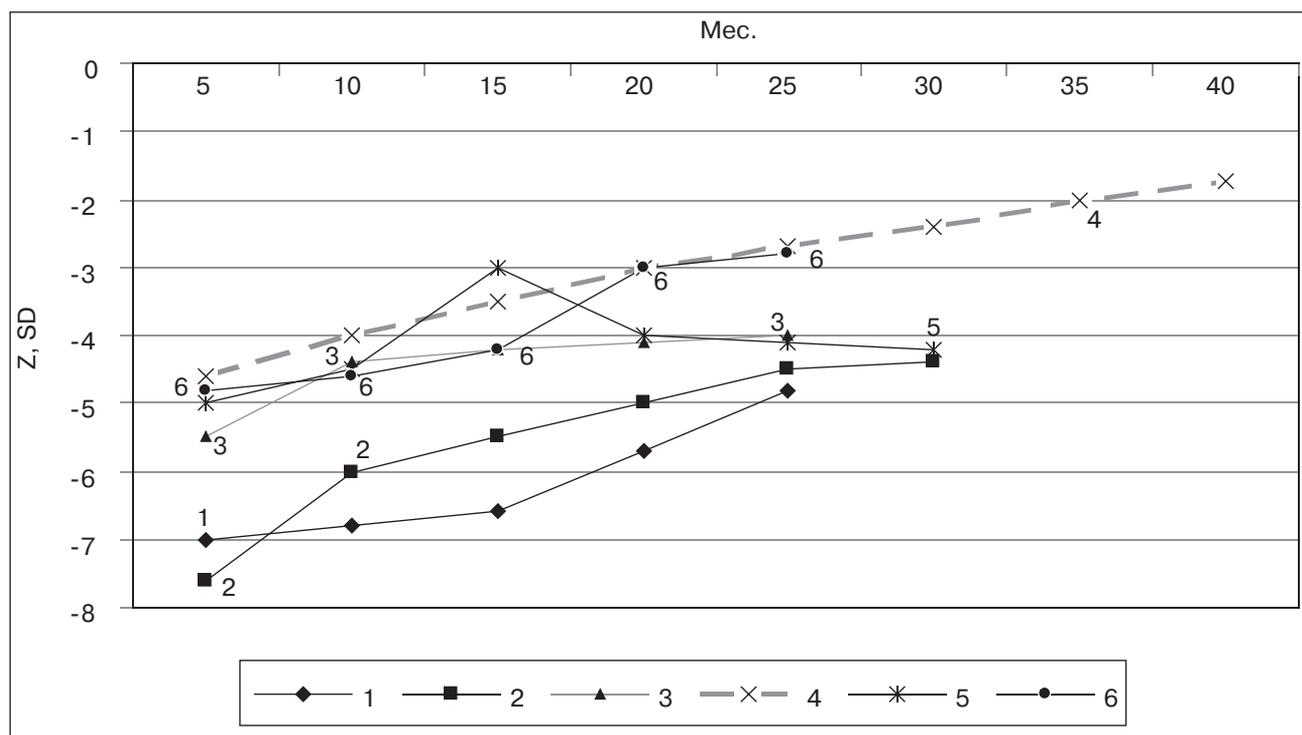


Рисунок 3. Динамика Z-критерия у 6 пациентов с НО (адаптировано по M.J. Falk et al., 2003)

Таблица 2. Частота переломов у больных с НО во время терапии памидроном (адаптировано по M.J. Falk et al., 2003)

Пациент	Длительность терапии (мес.)	Количество переломов в год	
		До лечения	После лечения
1	34	3,9	3,3
2	39	4,1	0,3
3	36	1,6	1,3
4	36	2,2	2,0
5	31	3,3	0,4
6	27	1,8	2,0
M	34	2,8	1,6

пациента, уменьшала боль в костях, улучшала качество жизни пациента.

M.S. Cheung, F.H. Glorieux и F. Rauch в 2009 году сообщили о результатах лечения памидроном пациентов с VII типом НО [14]. Поскольку этот вариант болезни патогенетически отличается от I–IV типа и не связан с патологией первого типа коллагена, было неизвестно, будет ли препарат столь же эффективным, как и при других типах НО. Группой сравнения стали пациенты с I, III и IV типом НО. Результаты лечения были аналогичны тем, которые были получены у пациентов с мутацией CRTAP и без нее.

23–26 июня 2009 г. в Кембридже (Великобритания) проходила Пятая международная конференция «Здоровье кости у детей» (Children’s Bone Health). Большое внимание уделялось НО: его патогенезу, диагностике и лечению. Ученые (Castro L.S. et al., Crabtree N.J. et al., Menezes-Filho H.C. et al., Alcausin M.B., Elazabi A.) представляли работы, в которых доказыва-

ли эффективность терапии памидроновой кислотой у детей с НО.

На базе отдела клинической физиологии и патологии костно-мышечной системы ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» проводится лечение больных с НО различных возрастных групп. Результаты лечения некоторых пациентов представлены ниже.

**Больной З.**, 18 лет, рост 172 см, масса 70 кг.

Жалобы на боль в коленных и локтевых суставах, боль в поясничной области спины.

**Из анамнеза.** Болеет с детства. Диагноз несовершенного остеогенеза установлен в 6 лет. До поступления в клинику имел 10 низкоэнергетических переломов. Первый перелом произошел в 3,5 года — левая лучевая кость. С 7 лет ежегодно по одному-два низкоэнергетических перелома фаланг пальцев или костей предплечья. Периодически принимал препараты кальция и витамина D.

**Наследственность:** у брата матери и у сестры отца несовершенный остеогенез.

**Анамнез жизни.** Находится под диспансерным наблюдением у педиатра в связи с бронхиальной астмой (с 6-летнего возраста) и сахарным диабетом II типа (с 14 лет).

**Результаты обследования.** При ортопедическом осмотре выявлен кифосколиоз груднопоясничного отдела II степени. Плоскостопие III степени.

Биохимический анализ крови: уровень кальция в сыворотке крови 2,52 ммоль/л, магния 0,81 ммоль/л, фосфора 1,25 ммоль/л.

**Маркеры костного ремоделирования:** P1NP 214,6 нг/мл, остеокальцин 73,4 нг/мл, β-СТх 1,52 нг/мл, 25(OH)D 10 нмоль/л.

По результатам обследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено сни-

жение показателей минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета:

— в поясничном отделе позвоночника: МПКТ 1,01 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-1,52) SD;

— во всем скелете: МПКТ 1,08 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-1,46) SD.

*Диагноз:* несовершенный остеогенез I типа.

Назначено внутривенное капельное введение препарата памиред в дозе 30 мг, кратностью дважды с интервалом 3–4 дня (суммарная доза за один курс 60 мг). Курс лечения повторили в течение года дважды.

По результатам контрольных исследований минеральной плотности костной ткани во время проведения повторного курса лечения установлено увеличение показателей минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника и всего скелета (рис. 4). Новых переломов не было. Боли в суставах не беспокоят.

**Большая П.**, 19 лет, рост 97 см, масса 20 кг.

*Жалобы* на боль в поясничной области позвоночника, боль в костях нижних конечностей.

*Из анамнеза.* Болеет с детства. Диагноз несовершенного остеогенеза установлен в родильном доме. Девочка родилась с внутриутробными переломами. На первом году жизни у ребенка были диагностированы еще три перелома. Девочка лечилась препаратами кальция, витамина D, альфакальциолом. До 19-летнего возраста у пациентки зафиксирован 21 перелом. Последний перелом в 18,5 года. Из-за множественных переломов костей у девочки отмечаются задержка физического развития, килевидная грудная клетка, которая ложится на узкий таз, кифосколиоз III степени, деформации верхних и нижних конечностей; больная не может самостоятельно стоять и передвигаться, не в состоянии себя обслуживать.

*Наследственность:* случаев НО у родственников не обнаружено.

Биохимический анализ крови: уровень кальция в сыворотке крови 2,24 ммоль/л, альбумин 36 г/л, фосфор 1,7 нмоль/л, магний 0,83 нмоль/л.

По результатам обследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено значительное снижение показателей минеральной плотности костной ткани:

— поясничный отдел позвоночника: МПКТ 0,365 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-6,4) SD;

— весь скелет: МПКТ 0,851 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-4,0) SD.

*Диагноз:* несовершенный остеогенез III типа.

С сентября 2009 года пациентке назначено внутривенное капельное введение препарата памиред в дозе 20 мг, кратностью дважды с интервалом 3–4 дня (суммарная доза за один курс 40 мг). Курс лечения повторили в течение первого года четыре раза, в последующие — два раза в год.

За 2,5 года лечения у пациентки исчезли боли в конечностях, увеличился объем и появилась уверенность в движениях, она начала самостоятельно передвигаться по квартире с помощью инвалидного кресла, улучшилось качество жизни.

По результатам контрольных исследований минеральной плотности костной ткани за это время установлено увеличение ее показателей (рис. 5):

— поясничный отдел позвоночника: МПКТ 0,540 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-4,2) SD;

— весь скелет: МПКТ 0,889 г/см<sup>2</sup>, Z-показатель (-1,2) SD.

Таким образом, терапия бисфосфонатами считается медикаментозно-эффективной. Наиболее широко применяемым препаратом из этой группы является памидронат, который взрослым назначается в дозе 7,5 мг/кг/год с интервалом 4–6 мес. [18]. Схема применения памидроната у детей представлена в табл. 3.



**Рисунок 4.** Показатели минеральной плотности костной ткани больного 3. в различных участках скелета на фоне курсового лечения памидроновой кислотой: А — всего скелета, Б — поясничного отдела позвоночника

Представляем алгоритм назначения памидроната у пациентов с несовершенным остеогенезом (рис. 6).

Безопасность лечения памидронатом еще до конца не изучена. Он с осторожностью должен назначаться детям, подросткам, а также женщинам, которые собираются иметь детей. Препарат еще несколько лет выводится из костей после прекращения его введения. Неизвестно, как будет влиять препарат на плод во время беременности.

**Побочный эффект бисфосфонатов.** Первая инфузия препарата может сопровождаться острой реакцией на введение — лихорадкой, рвотой, сыпью. Симптомы преимущественно возникают в первые 12–24 часа и купируются антипиретиками. У грудных детей с тяжелым НО на фоне введения препарата могут возникнуть осложнения со стороны дыхательных путей — респираторный дистресс-синдром [20]. Также возможна гипocalциемия, как правило, она возникает во время первой инфузии в первые три дня. Для предупреждения ги-

покальциемии перед назначением бисфосфонатов необходимо определить уровень кальция и витамина D в плазме крови.

Каждый цикл терапии оставляет полосу склероза кости на рентгенограмме, которая становится менее заметной при отдалении от зоны роста.

На фоне лечения бисфосфонатами отмечается замедленное заживление костной ткани после остеотомии (но не после перелома), в связи с чем остеотомии следует отложить на 4–6 мес., когда начнется адекватное формирование костной мозоли.

Также отмечено несколько случаев возникновения остеонекроза челюсти у взрослых во время терапии бисфосфонатами, однако не зафиксировано ни одного случая возникновения остеонекроза у детей (исследования проводили в Montreal Shriners Hospital в 1992–2007 гг., 338 детей получали памидронат [21–22]). Не зафиксировано ни одного случая остеонекроза челюсти или нарушений консолидации кости).

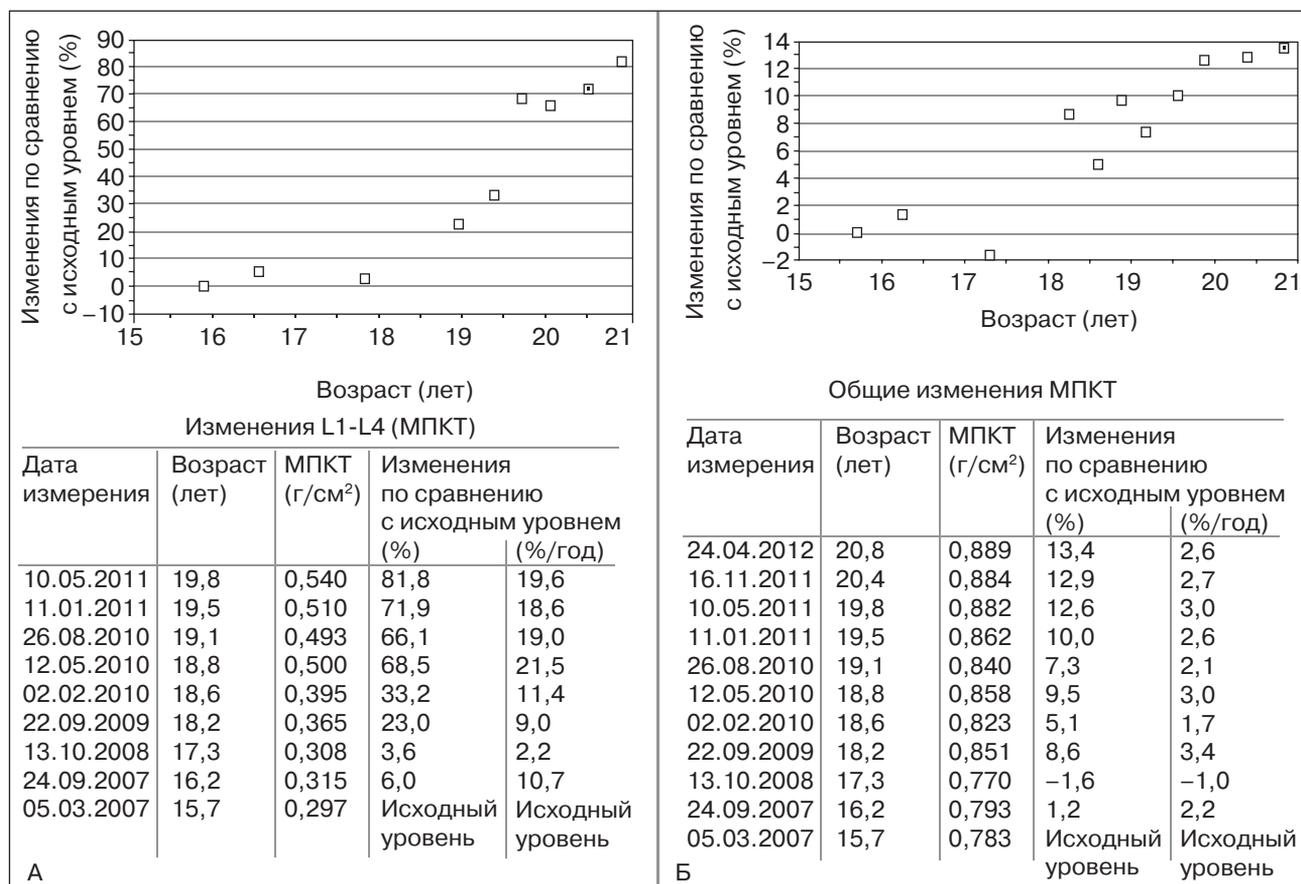


Рисунок 5. Показатели минеральной плотности костной ткани больной П. в различных участках скелета на фоне курсового лечения памидроновой кислотой: А — во всем скелете, Б — в поясничном отделе позвоночника

Таблица 3. Схема применения памидроновой кислоты у детей (Plotkinet H. et al., 2000)

Возраст	Доза	Частота введения
Меньше 2 лет	0,5 мг/кг в день в течение 3 дней	Каждые 2 месяца
2–3 года	0,75 мг/кг в день в течение 3 дней	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	1 мг/кг в день в течение 3 дней, максимальная доза 60 мг/день	Каждые 4 месяца

Примечание: во время первой инфузии первого цикла лечения памидроновую кислоту назначают только в половинной дозе.

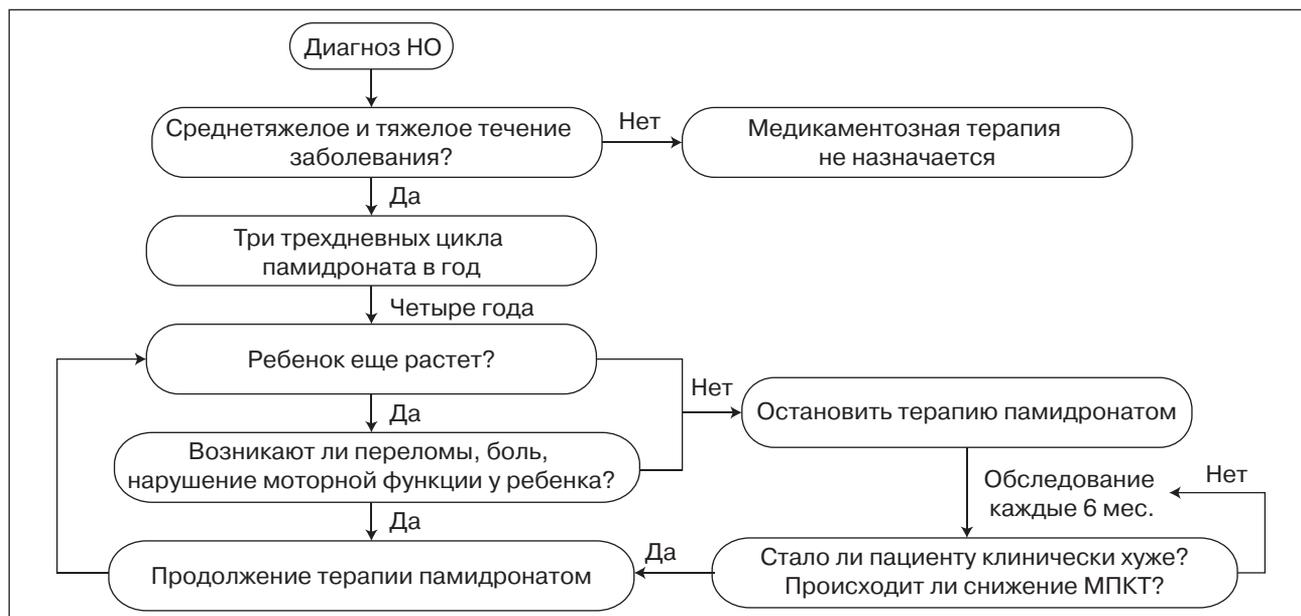


Рисунок 6. Алгоритм назначения памидроната у пациентов с несовершенным остеогенезом

Также нужно помнить, что решение о назначении бисфосфонатов детям принимается вместе с родителями и опытным педиатром, а также одобряется комите-

том этики больницы. Должно быть получено документированное согласие родителей на лечение бисфосфонатами.

## Список литературы

- Crabtree N.J. Longitudinal changes in untreated children with osteogenesis imperfecta [Текст] / N.J. Crabtree, W. Hogler, N.J. Shaw // Bone. — 2009. — Vol. 45. — P. 75.
- Dempster D.W. New concepts in bone remodeling in dynamics of bone and cartilage metabolism: principles and clinical applications [Текст] / Ed. by Academic Press. San Diego, California, USA. — 1999. — P. 261-273.
- 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.
- Marini J.C. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta [Текст] / J.C. Marini, S. Bordenick, G. Heavner // Am. J. Med. Genet. — 1993. — Vol. 45. — P. 261-264.
- Rauch F. Osteogenesis imperfecta [Текст] / F. Rauch, F.H. Glorieux // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1377-1385.
- 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.
- Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta [Текст] / Glorieux F.H. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 947-952.
- Dimitri P. Changes in body composition following 3 years of pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta [Текст] / P. Dimitri, J. Crook, N. Bishop // Bone. — 2007. — Vol. 40. — P. 22-89.
- Land C. Effects of cyclical intravenous pamidronate treatment [Текст] / C. Land, F. Rauch, R. Travers, F.H. Glorieux // Bone. — 2007. — Vol. 40 — P. 638-644.
- Elazabi A. Spinal bone mineral density in children and adolescents treated with cyclical intravenous pamidronate [Текст] / A. Elazabi, J.E. Adams, M.Z. Mughal // Bone. — 2009. — Vol. 45. — P. 104.
- 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.
- Suffering from osteogenesis imperfecta [Текст] / Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B., Nagant de Deuxchaisnes // Skel. Radiol. C. — 1987. — Vol. 16. — P. 360-363.

- Vertebral deformities in children with osteogenesis imperfecta: effects of intravenous pamidronate and neridronate treatment [Текст] / R. Beccarda, O. Semler, C. Landb et al. // Bone. — 2009. — Vol. 45. — P. 59-111.
- 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. 203-209.
- Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment [Текст] / Christof Land, Frank Rauch, Craig F. Munns et al. // Bone. — 2006. — Vol. 39. — P. 901-906.
- Rauch F. The effects of intravenous pamidronate on bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta [Текст] / F. Rauch, R. Travers, H. Plotkin, F.H. Glorieux // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1293-1299.
- Rauch F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta [Текст] / Frank Rauch, Rose Travers, Horacio Plotkin, Francis H. Glorieux // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1293-1299.
- Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age [Текст] / Horacio Plotkin, Frank Rauch, Nicholas J. Bishop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1846-1850.
- Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Pediatrics. [Текст] / Falk M.J., Heeger S., Lynch K.A. et al. // Clinical Trial. Journal Article. — 2003. — Vol. 111 (3). — P. 573-578.
- Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta [Текст] / Craig F. Munns, Frank Rauch, Richard J. Mier, Francis H. Glorieux // Bone. — 2004. — Vol. 35. — P. 231-234.
- Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta [Текст] / Frank Rauch, Sylvie Cornibert, Moira Cheung, Francis H. Glorieux // Bone. — 2007. — Vol. 40. — P. 821-827.
- Schwartz S. Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Extractions: A Case Series [Текст] / Clara Joseph, Deborah Iera, Duy-Dat Vu // JCDA. — 2008. — Vol. 74 (6). — P. 538-542.

Получено 15.05.12 ■