

Ю.М. Гук, А.М. Зима, Т.А. Кінча-Поліщук, А.І. Чеверда, О.Ю. Скуратов

## Медикаментозна корекція структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів із фіброзною дисплазією

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Paediatric surgery.Ukraine.2021.2(71):42-49; doi 10.15574/PS.2021.71.42

**For citation:** Guk YM, Zyma AM, Kincha-Polishchuk TA, Chewerda AI, Skuratov OY. (2021). Drug correction of the structural and functional state of bone tissue in patients with fibrous dysplasia. Paediatric Surgery.Ukraine. 2(71):42-49; doi 10.15574/PS.2021.71.42.

У значній кількості пацієнтів із фіброзною дисплазією серед різної ортопедичної патології провідними є больовий синдром у кістках, їх деформація і патологічні переломи, порушення стану кісткової тканини та її метаболізму. Питання корекції клініко-ортопедичних проявів захворювання та змін структурно-функціонального стану кісткової тканини недостатньо вивчене та потребує удосконалення.

**Мета** – удосконалити медикаментозну антиостеопоротичну терапію пацієнтів із фіброзною дисплазією для зниження в них больового синдрому, для поліпшення стану кісткової тканини та її метаболізму.

**Матеріали та методи.** У відділенні травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період 2015–2020 рр. на лікуванні перебували 16 пацієнтів із фіброзною дисплазією (із поліосальною формою – 6 хворих, із синдромом Олбрайта – 5, із хворобою Кампаначчі – 5), яким призначено медикаментозну антиостеопоротичну терапію, зокрема, із застосуванням антирезорбентів (препаратів памідренової кислоти). Вік пацієнтів становив від 6 до 28 років, 13 хворих були дитячого віку. Якісну та кількісну оцінку результатів терапії й зниження больового синдрому визначено за допомогою візуальної аналогової шкали, а поліпшення стану кісткової тканини та її метаболізму – шляхом дослідження мінеральної щільності кісткової тканини та маркерів кісткового обміну.

**Результати.** Наведено обґрунтування, загальні принципи та особливості антиостеопоротичної терапії; показання та протипоказання до неї; розрахунки доз та схеми застосування тих чи інших препаратів, у тому числі з групи бісфосфонатів при фіброзній дисплазії. Наведену медикаментозну терапію успішно апробовано в 16 пацієнтів із фіброзною дисплазією. Ефективність проведеного лікування підтверджена зменшенням або усуненням больового синдрому, призупиненням прогресування патологічних осередків у кістках нижніх кінцівок, поліпшенням структурного стану кісткової тканини та її метаболізму.

**Висновки.** Результати медикаментозної терапії в пацієнтів із фіброзною дисплазією свідчать про її ефективність і доцільність, на що вказує купірування больового синдрому, поліпшення структурного стану кісткової тканини та її метаболізму.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** фіброзна дисплазія, патологічні переломи, деформації кісток, медикаментозна терапія, бісфосфонати, препарати памідренової кислоти.

### Drug correction of the structural and functional state of bone tissue in patients with fibrous dysplasia

Y.M. Guk, A.M. Zyma, T.A. Kincha–Polishchuk, A.I. Chewerda, O.Y. Skuratov

SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» of the NAMS of Ukraine, Kyiv

In a significant number of patients with fibrous dysplasia, among various orthopedic pathologies, bone pain, its deformation and pathological fractures, disorders of bone tissue and its metabolism are leading. Issues of correction of clinical and orthopedic manifestations of the disease and changes in the structural and functional state of bone tissue are insufficiently studied and need improvement.

**Purpose** – to improve drug antiosteoporotic therapy for patients with fibrous dysplasia in order to reduce their pain, improve the condition of bone tissue and its metabolism.

**Materials and methods.** In the department of pediatric traumatology and orthopedics of the SI «ITO NAMSU» in the period from 2015 to 2020, 16 patients with FD were treated (with polyosal form – 6 patients, with Albright syndrome – 5, with Campanacci syndrome – 5), who have been used drug antiosteoporotic therapy, in particular with the use of antiresorbents (pamidronic acid preparations). The age of patients ranged from 6 to 28 years, 13 patients were children. Qualitative and quantitative assessment of the therapy results and reduction of pain was performed by applying the «VAS» scale, improving the condition of bone tissue and its metabolism by studying the mineral density of bone tissue and markers of bone metabolism.

**Results.** The article presents the rationale, general principles and features of antiosteoporotic therapy; indications and contraindications to it; calculations of doses and schemes of application of these or those drugs, including from group of bisphosphonates at a fibrous dysplasia. The presented drug therapy has been successfully tested in 16 patients with fibrous dysplasia. The effectiveness of the treatment is confirmed by the reduction or elimination of pain, stopping the progression of pathological bone disease of the lower limbs, improving structural condition of bone tissue and its metabolism.

**Conclusions.** The results of drug therapy in patients with fibrous dysplasia indicates its effectiveness and appropriateness of use, which is shown by the relief of pain, improving the structural condition of bone tissue and its metabolism.

**Key words:** fibrous dysplasia, pathological fractures, bone deformities, drug therapy, bisphosphonates, pamidronic acid preparations.

## Медикаментозна корекція структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з фіброзною дисплазією

Ю.Н. Гук, А.Н. Зима, Т.А. Кинча–Полищук, А.И. Чеверда, А.Ю. Скуратов

ГУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», г. Київ

У значительного числа пацієнтів з фіброзною дисплазією серед різноманітної ортопедическої патології лідирує болевий синдром в кістках, їх деформація та патологічне переломлення, порушення стану кісткової тканини та її метаболізму. Питання корекції клініко-ортопедических проявів захворювання та змін стану структурно-функціонального стану кісткової тканини недостатньо вивчені та потребують удосконалення.

**Цель** – удосконалити медикаментозну антиостеопоротическу терапію пацієнтів з фіброзною дисплазією для зниження у них болевого синдрому, для покращення стану кісткової тканини та її метаболізму.

**Матеріали та методи.** В відділенні травматології та ортопедії дитячого віку «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період 2015–2020 гг. на лікуванні перебували 16 пацієнтів з фіброзною дисплазією (с поліосальною формою – 6 больових, з синдромом Олбрайта – 5, з болізню Кампаначчі – 5), яким призначена медикаментозна антиостеопоротическа терапія, в частині, з використанням антирезорбентів (препаратів памидронової кислоти). Вік пацієнтів становив від 6 до 28 років, 13 больових були дитячого віку. Якісна та кількісна оцінка результатів терапії та зниження болевого синдрому проведена з допомогою візуальної аналогової шкали, а покращення стану кісткової тканини та її метаболізму – шляхом дослідження мінеральної щільності кісткової тканини та маркерів кісткового обміну.

**Результати.** Представлені обґрунтування, загальні принципи та особливості антиостеопоротическої терапії, показання та протипоказання до неї, розрахунок доз та схем застосування цих або інших препаратів, в тому числі з групи бісфосфонатів при фіброзній дисплазії. Представлена медикаментозна терапія успішно апробована у 16 пацієнтів з фіброзною дисплазією. Ефективність проведеного лікування підтверджена зменшенням або усуненням болевого синдрому, припиненням прогресування патологічних осередків в кістках нижніх кінцівок, покращенням структурного стану кісткової тканини та її метаболізму.

**Висновки.** Результати медикаментозної терапії у пацієнтів з фіброзною дисплазією свідчать про її ефективність та доцільність застосування, на що вказує купування болевого синдрому, покращення стану кісткової тканини та її метаболізму.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінкської декларації. Протокол дослідження одобрено Локальним етичним комітетом закладу. На проведення дослідження отримано інформоване згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** фіброзна дисплазія, патологічне переломлення, деформації кісток, медикаментозна терапія, бісфосфонати, препарати памидронової кислоти.

## Вступ

Фіброзна дисплазія (ФД) – системне захворювання скелета, що проявляється спотворенням формування кісткової тканини, виникненням патологічних осередків фіброзної тканини в одній або декількох кістках, їх механічною неповноцінністю, формуванням осьових деформацій довгих кісток і патологічними переломами, які, своєю чергою, призводять до ранньої інвалідації та соціальної дезадаптації пацієнтів [2,3,6,8,11].

Значний рівень поширеності цієї хвороби, різноманітність та поліморфізм клінічних проявів захворювання, виникнення остеопоротических змін у кістковій тканині, відсутність адекватних та ефективних сучасних методів діагностики, медикаментозної антиостеопоротическої терапії та хірургічного лікування призводять до катастрофічних наслідків у вигляді порушення чи втрати функції ходьби й опори [2,3,6,8,11].

Як відомо, літературні публікації, присвячені дослідженню різних форм ФД, перенасичені інформацією стосовно її етіопатогенетичних аспектів, клініко-орто-

педических проявів і хірургічних методик корекції деформацій довгих кісток та оперативного лікування патологічних переломів. Проте наукові періодичні видання надають обмежену інформацію про застосування медикаментозної терапії в пацієнтів із цією патологією, зокрема, щодо застосування препаратів із групи бісфосфонатів, вони вказують на поодинокі дослідження, що стосуються цього питання.

Так, відомий канадський дослідник Francis H. Glorieux та ін. у 2003 р. [10] застосував у лікуванні 18 пацієнтів дитячого віку з поліосальною формою ФД препарати памидронової кислоти (ППК) та відмітив у цих хворих зменшення болевого синдрому, поліпшення метаболізму кісткової тканини, на що вказувало зниження рівня маркера остеорезорбції та покращення структурного стану кісткової тканини (підвищення Z-критерію за рентгенденситометричними даними). Корекція болевого синдрому є однією з провідних проблем, що турбують ортопедів усього світу, найновіші досягнення в корекції болевого синдрому надав

## Оригінальні дослідження. Ортопедія

у 2012 р. Roland D. Chapurlat та ін. [2], які також використали ППК у 5 пацієнтів дитячого віку та 4 дорослих із поліосальною формою захворювання та синдромом Олбрайта, виявили значне зменшення больового синдрому та підвищення рухливості пацієнтів, зниження рівня маркера ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину та поліпшення денситометричних показників структури кістки. На зменшення болю в кістках, покращення рентгенологічних даних (зменшення патологічних осередків, поліпшення структури кісток), нормалізацію рівня гідроксипроліну та лужної фосфатази вказали дослідження R.D. Chapurlat, P.D. Delmas (1997) [1], які застосували ППК у 20 пацієнтів із ФД.

Таким чином, в англійських літературних джерелах останнього часу з'явилася незначна кількість публікацій, які свідчать про ефективність медикаментозної терапії пацієнтів дитячого віку з різними формами ФД, препаратами з групи антирезорбентів, бісфосфонатів, зокрема, ППК. Як вказують ці видання, у пацієнтів із ФД після терапії цими препаратами поліпшується структурно-функціональний стан кісткової тканини, нарощується кісткова маса, зменшуються явища системного остеопорозу та кількість патологічних переломів кісток [1,7,9,10,12].

На превеликий жаль, серед значного загалу цих джерел обмаль інформації, що стосується базисних основ антиостеопоротичної терапії при ФД, відсутні показання, протипоказання та особливості застосування тих чи інших препаратів (у тому числі з групи антирезорбентів – бісфосфонатів), розрахунки доз та схеми, які б залежали від особливостей змін метаболізму кісткової тканини, форми захворювання й віку пацієнта. Також чітко не встановлені критерії ефективності медикаментозної терапії ФД як клінічного, так і параклінічного плану. Нез'ясованою залишається оптимальна тривалість і періодичність курсів лікування, тривалість ефекту терапії після її завершення.

Відомо, що показаннями до застосування ППК із групи бісфосфонатів є захворювання з підвищеною остеокластичною резорбцією (хвороба Педжета, деформуюча остеодистрофія Педжета, деформуючий остеїт Педжета, спадкова прогресуюча остеодистрофія; гіперкальціємія зумовлена злоякісними пухлинами). Гістологічні та біохімічні прояви ФД і захворювання кістки Педжета, які мають подібні клініко-лабораторні прояви, призводять до підвищеної остеокластичної резорбції при ФД, що обґрунтовує показання до лікування препаратами з групи бісфосфонатів пацієнтів саме у хворих із поліосальною формою ФД. Метою застосування цих препаратів є зниження кісткової резорбції, при підвищеній остеокластичній активності, що є характерним для ФД, а саме, її поліосальної форми. Підґрунтям до

застосування препаратів із групи бісфосфонатів у пацієнтів із ФД можна вважати дослідження змін структурного стану кісткової тканини та її метаболізму і доведення факту підвищення остеокластичної активності в деяких пацієнтів при різних формах ФД. Проте, незважаючи на успіхи світової спільноти в лікуванні бісфосфонатами пацієнтів із ФД, залишається низка невирішених питань стосовно цієї терапії, на що акцентувалася увага раніше.

Застосування антиостеопоротичних препаратів при поліосальній формі ФД має на меті поліпшення структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ), її метаболізму та підвищення якості життя цих пацієнтів шляхом збільшення кісткової маси, потовщення кортикального шару кісток, зменшення кількості патологічних переломів, попередження виникнення деформацій довгих кісток верхніх і нижніх кінцівок, а також відновлення чи поліпшення в них функції ходьби та опори. Проте в інструкції до застосування ППК дитячий вік є протипоказанням, а ФД не входить до списку захворювань, при яких застосовуються ці препарати. Незважаючи на це, відомо, що в більшості країн світу (США, Канада, Франція, Італія, Велика Британія) проведено наукові дослідження, які довели ефективність застосування цих препаратів у дітей з поліосальною формою ФД; також відомо, що лікарі-ортопеди з інших країн у власній практиці застосовували цю групу препаратів поза інструкцією (off-label), отримуючи дозвіл від батьків дітей, яким проводять таку медикаментозну терапію. У світовій практиці відомі деякі фахівці, які успішно застосовували (R.D. Chapurlat, P.D. Delmas (2004); H. Plotkin, F. Rauch, F.H. Glorieux (2003); R. Lala, P. Matarazzo, M. Andreo (2006)) ППК при цій нозології в дітей вже понад півтора десятиріччя.

В Україні ППК у лікуванні поліосальної форми ФД у пацієнтів різних вікових груп, у тому числі дитячого віку, не застосовувалися, незважаючи на відповідні зміни метаболізму кісткової тканини, маркерів кісткового обміну та чіткі показання до їх застосування.

На превеликий жаль, ФД є захворюванням, що рідко зустрічається (1: 20000–30000 новонароджених). З цим, на наш погляд, пов'язано те, що провідні світові фармацевтичні компанії не провели масштабних досліджень із цієї проблеми та не внесли відповідних корективів до протипоказань і показань. У всьому світі умовою до застосування ППК у хворих дітей із ФД є отримання дитячим ортопедом згоди від батьків дітей на введення цих препаратів і наявність позитивного висновку комітету з біоетики медичного закладу, в якому проводиться ця терапія. Відділення травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» отримало дозвіл



на застосування ППК («паміфос», «паміред», «паміредін» та ін.) із групи бісфосфонатів II покоління в комісії щодо питань координації та нормативно-правового забезпечення клінічних випробувань при Президії НАМН України.

Таким чином, на наш погляд, розроблення загальних позицій медикаментозної антиостеопоротичної терапії в пацієнтів із ФД є важливим медично-соціальним завданням та має базуватися на дослідженні структурно-функціонального стану кісткової тканини та її метаболізму (ступеня вираженості остеопоротичних змін) і залежати від форми захворювання, віку пацієнта і клініко-ортопедичних проявів.

**Мета** дослідження – поліпшити результати лікування пацієнтів із різними формами ФД шляхом удосконалення медикаментозної корекції порушень структурного стану кісткової тканини залежно від форми захворювання, особливостей клінічного перебігу, біохімічних і рентгенденситометричних змін, віку пацієнта.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

## Матеріали та методи дослідження

У відділенні травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період 2015–2020 рр. на лікуванні перебували 16 пацієнтів із ФД (із поліосальною формою – 6 хворих, із синдромом Олбрайта – 5, із хворобою Кампаначчі – 5), яким застосовано медикаментозну антиостеопоротичну терапію. Вік пацієнтів становив від 6 до 28 років, 13 хворих були дитячого віку.

Медикаментозну антиостеопоротичну терапію застосовано в загальній групі, яку становили 16 пацієнтів із ФД (із поліосальною формою – 6 хворих, із синдромом Олбрайта – 5, із хворобою Кампаначчі – 5). Усім пацієнтам загальної групи застосовано базисну антиостеопоротичну терапію, яка включала в себе препарати кальцію (Ca) і вітаміну D, та призначено обов'язкове дослідження рівня Ca і вітаміну D у сироватці крові, як до лікування, так і під час його проведення.

Серед загальної групи пацієнтів 10 хворим із вираженим больовим синдромом у кістках і значними деформаціями уражених кісток нижніх кінцівок (із поліосальною формою – 4 хворі, із синдромом Олбрайта – 2 хворі, із хворобою Кампаначчі – 4 хворі) проведено антиостеопоротичну терапію, в основі якої, крім базисної, застосовано ППК.

Кістковий метаболізм вивчено в усіх хворих із ФД, яким проведено медикаментозну терапію шляхом дослідження маркерів кісткоутворення (totalP1NP), ос-

теорезорбції ( $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX)) і циклу ремоделювання (остеокальцин). Також досліджено рівень 25 (ОН) вітаміну D (вітамін D загальний) як маркера гормональної ланки ремоделювання кісткової тканини. Дослідження виконано методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «ElecSys» фірми «Roche» («Roche-Diagnostics», Німеччина) в умовах лабораторії клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України» за допомогою тест-систем «Cobas». Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) досліджено за допомогою рентгенденситометричного методу та оцінки T- і Z-критерію у групі пацієнтів, яким призначено ППК: до терапії – 10 хворих, після неї – 3 хворих. Ефективність медикаментозної терапії оцінено клінічно за зменшенням або усуненням больового синдрому (за даними клінічного дослідження – зниження балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), яку застосовано в пацієнтів віком від 10 років); параклінічно – за зниженням рівня  $\beta$ -CrossLaps у сироватці крові через 6–12 місяців і підвищенням рівня Z-критерію поперекового відділу хребта через рік від початку лікування.

Статистичний аналіз наведено у вигляді описової статистики з розрахунком середньої арифметичної та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) та Медіани і міжквартильного інтервалу Me (25–75%). Порівняння показників у динаміці представлено через розрахунок критерію Вілкоксона з використанням статистичного пакету «STATA 12».

## Результати дослідження та їх обговорення

Розроблено такі напрями медикаментозної корекції СФСКТ у хворих із різними формами ФД залежно від ступеня ураження кісткової тканини:

- медикаментозна терапія в комбінації з хірургічними втручаннями в пацієнтів із ФД;
- самостійна медикаментозна терапія в пацієнтів, яким не показані хірургічні втручання або в яких є протипоказання до проведення останніх.

Основою до удосконалення медикаментозної терапії при ФД стали фундаментальні рентгенденситометричні й біохімічні дослідження порушень СФСКТ та її метаболізму, розуміння патогенезу цього захворювання, які дали змогу визначити різні схеми, дози, комбінації ППК з іншими антиостеопоротичними препаратами залежно від форми ФД і змін стану кісткової тканини.

Метою удосконаленої та застосованої антиостеопоротичної терапії було досягнення значного зменшення кісткової резорбції та збільшення приросту кісткової маси в пацієнтів, що клінічно призведе до зменшення або зникнення больового синдрому, припинення або зменшення прогресування осьових деформацій кінцівок і кількості патологічних переломів, а рентгенологіч-

## Оригінальні дослідження. Ортопедія

но – до призупинення прогресування (або до регресування) патологічних осередків ФД або остеодисплазії.

Вибір медикаментозної терапії остеопорозу у всіх пролікованих хворих був індивідуальним. На вибір тих чи інших антиостеопоротичних препаратів впливали різні фактори, у тому числі форма захворювання, маса пацієнта, кількість уражених кісток і ступінь їх ураження, було в нього оперативне чи ні, рівень Са сироватки крові та об'єктивні показники остеопоротичних змін – МЩКТ, зміни кісткових маркерів. Також зміна схеми лікування була можлива на розсуд лікаря, у разі погіршення загального стану хворого або лабораторних показників (наприклад, при зниженні рівня Са в сироватці крові на тлі застосування ППК можливим було призначення препаратів Са в підвищеній дозі або відмова від подальших інфузій). Усім пацієнтам, яким застосовано терапію ППК, проведено дослідження стану кісткової тканини шляхом визначення рівня маркера остеорезорбції –  $\beta$ -CrossLaps у сироватці крові та МЩКТ із подальшим вирахуванням Z-критерію за «золотим стандартом» для дитячого віку, а T-критерію – для дорослих. Досліджено МЩКТ у поперековому відділі хребта (L1–L4) (оцінено Z-критерій) шляхом застосування двоенергетичної рентгенівської денситометрії на апараті «DXA» фірми «G. E. MedicalSystems», LUNAR. Ступінь остеорезорбції до лікування (показник  $\beta$ -CrossLaps) оцінено шляхом порівняння з референтними нормативними базами норм дітей відповідних вікових груп, а результати рентгенівської денситометрії – з нормою, відповідно до рекомендацій International Society for Clinical Densitometry, 2013 [4,5]. Обов'язково визначено рівень Са сироватки крові до і через 48 годин після інфузій ППК для запобігання можливій гіпокальціємії.

Нормальний рівень Са сироватки крові був однією з умов призначення терапії ППК (Са сироватки крові не нижче 2,4 ммоль/л). Хворим, у яких у процесі дослідження встановлено зниження рівня Са сироватки крові, призначено додатково кальцемін по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця з повторним дослідженням рівня Са.

На підставі проведених досліджень структурного стану кісткової тканини та її метаболізму в пацієнтів із ФД залежно від клінічних проявів, форми захворювання, віку пацієнта та від змін параклінічних показників розроблено показання до медикаментозної антиостеопоротичної терапії із застосуванням бісфосфонатів:

- клінічно – біль у кістках у пацієнтів із поліосальною формою ФД, синдромом Кампаначчі зі значною площею патологічного осередка в кістці (у більшості випадків стегнова кістка і великогомілкова кістка), посилення осьових деформацій кісток нижніх кінцівок;
- рентгенологічно – виражене прогресування патологічних осередків або осередку ФД (збільшення осередків, витончення кортикального шару, здуття, посилення рентгенологічного симптому «матового скла»);
- зміни рентгенденситометричних показників (Z-критерію від -1,1 до -1,5 і нижче);
- зміни показника остеорезорбції в сироватці крові пацієнтів із різними формами ФД від 0,500 нг/мл до 3,5 нг/мл.

Залежно від змін стану кісткової тканини пацієнтам призначено різні схеми медикаментозної терапії: базисну та базисну в комбінації з ППК.

ППК застосовано в дозі 0,5–1,0 мг/кг/добу протягом однієї-двох-трьох діб з інтервалом між циклами інфузій 3–4 місяці протягом від 9 місяців до року.

Показаннями до базисної терапії визначено усі випадки захворювання ФД із больовим синдромом, нормальними показниками  $\beta$ -CrossLaps до 0,500 нг/мл і Z-критерію до -1,0 SD.

Усім пацієнтам призначено базисну терапію, що включала препарати Са у вигляді остеогенону по 1–2 капсули 2 рази на добу або кальцеміну по 1–2 таблетки на добу та вітаміну D до 1000–2000 МО на добу незалежно від змін СФСКТ протягом терміну лікування.

Базисну терапію в поєднанні з ППК або іншими бісфосфонатами у дозі 0,5 мг/кг ваги застосовано у випадках поліосальної форми захворювання та синдрому Кампаначчі за наявності больового синдрому та невеликої площі ураження кісток патологічними осередками, незначно виражених осьових деформаціях кісток нижніх кінцівок і змінах  $\beta$ -CrossLaps від 0,500 до 1,5 нг/мл, а Z-критерію – від -1,1 до -1,5 SD.

Показаннями до базисної терапії в комбінації із застосуванням ППК у дозі 1 мг/кг ваги були пацієнти з вираженим больовим синдромом, значною площею і ступенем ураження стегнової та великогомілкової кісток, значними осьовими деформаціями при поліосальній формі захворювання й синдромом Олбрайта, з вираженим больовим синдромом та значною площею ураження великогомілкової кістки при синдромі Кампаначчі і змінами показників  $\beta$ -CrossLaps від 1,5 нг/мл і вище, а Z-критерію – від -1,5 SD і нижче.

Кількість циклів залежала від порушень СФСКТ, виявлених до лікування, динаміки їх змін під час терапії та від реакції організму на первинне введення ППК, а також площі і ступеня ураження кістки чи кісток осередками фіброзної тканини. Також у разі різкого зниження рівня Са, підтвердженого лабораторно після другої інфузії, наступну інфузію в межах одного циклу не проводили.

Слід зазначити, що в деяких випадках, коли прослідковувалися клініко-лабораторні «ножиці», зокрема, виражений больовий синдром, значна площа ураження кісток, прогресування та збільшення об'єму патологічних осередків за умови незначних змін параклінічних показників ( $\beta$ -CrossLaps і Z-критерію) – питання дози препаратів ППК та кількості інфузій вирішували індивідуально, перевагу надавали клінічним даним.

Потрібно відмітити, що введення ППК інколи призводило до м'якого зниження рівня Ca в сироватці від нормальних показників (2,2–2,6 ммоль/л) до 1,9–2,1 ммоль/л. Ці зміни виявлені в 1 хворого під час першого циклу лікування, але в подальшому вони стали менш помітними та виявлялися рідко (після 2-го циклу – у 2 хворих, після 3-го циклу – в 1-го хворого з поліосальною формою ФД).

Батьки усіх пацієнтів, які отримували ППК, дали інформаційну згоду на проведення медикаментозної терапії.

Ефективність медикаментозної терапії оцінено за зниженням рівня  $\beta$ -CrossLaps у сироватці крові пацієнтів через 6 місяців і підвищенням рівня Z-критерію поперекового відділу хребта через 1 рік від початку лікування. Терміни для оцінки ефективності терапії визначено згідно з рекомендаціями Міжнародної асоціації остеопорозу. Пацієнтам віком до 5 років не виконано рентгенівську денситометрію (згідно з рекомендаціями International Society for Clinical Densitometry, 2013), а оцінку ефективності лікування у них проведено лише за клінічними даними та змінами маркера остеорезорбції.

У всіх пацієнтів загальної групи до лікування виявлено больовий синдром, що проявлявся болем в уражених кістках верхніх і нижніх кінцівок у спокої та після навантаження. Проте слід зазначити, що інтенсивність і вираженість цього синдрому при різних формах ФД різнилися за інтенсивністю.

Так, за шкалою ВАШ до застосування медикаментозного лікування в пацієнтів з ФД виявлено такі показники: загальна група (16 хворих) (0–5 балів) із середнім значенням 2,2 балу; група пацієнтів, яким застосовано лише базисну терапію (I група, 6 хворих) (0–1 бал) із середнім показником 0,3 балу; група пацієнтів, яким застосовано базисну терапію в комбінації із ППК (II група, 10 хворих) (1–5 балів) із середнім значенням  $3,5 \pm 1,5$  балу, Медіана (25–75%) = 4,0 (3–5). Також у хворих усіх груп відмічено посилення інтенсивності болю за останні 6–12 місяців до початку медикаментозної терапії.

Поруч зі скаргами на біль у кістках в усіх пацієнтів загальної групи встановлено осьові деформації кісток нижніх кінцівок різного ступеня вираженості, значні

патологічні осередки довгих кісток нижніх кінцівок і порушення функції ходьби й опори від незначної до різко вираженої.

Слід відмітити, що після медикаментозної антиостеопоротичної терапії в пацієнтів усіх груп виявлено зниження інтенсивності больового синдрому або в деяких випадках взагалі не було скарг на біль.

Так, за шкалою ВАШ встановлено поліпшення в кожній групі пацієнтів: загальна група (16 хворих) із середнім значенням 0,7 балу; група пацієнтів, яким застосовано лише базисну терапію (I група, 6 хворих), із середнім показником 0 балів; група пацієнтів, яким застосовано базисну терапію в комбінації із ППК (II група, 10 хворих), із середнім значенням  $1,3 \pm 1,0$  балу, Медіана (25–75%) = 1,5 (0–2). Динаміка за шкалою ВАШ статистично значуща,  $p=0,0045$  (оцінка за критерієм Вілкоксона).

Пацієнтами відмічено поліпшення ходьби та опори, можливість проходити довшу дистанцію без больового синдрому в кістках. Рентгенологічно в 3 випадках визначено поліпшення структури кісткової тканини – потовщення кортикального шару, припинення прогресування патологічних осередків. Результати клінічного дослідження, даних рентгенденситометричного дослідження і маркерів кісткового обміну в пацієнтів, яким проведено медикаментозну терапію ППК, наведено в таблиці. Проте серед маркерів кісткового обміну нами проаналізовано лише маркер остеорезорбції як показник ефективності проведеної терапії бісфосфонатами.

За даними таблиці, у пацієнтів із синдромом Кампаначчі виявлено до лікування найвищі значення маркера остеорезорбції –  $2,4 \pm 0,80$ ; Медіана (25–75%) = 2,3 (1,75–3,0) (1-й хворий – 1,64 нг/мл; 2-й хворий – 2,77 нг/мл; 3-й хворий – 3,23 нг/мл, 4-й хворий – 3,35 нг/мл), що свідчить про значну остеокластичну активність у ділянці патологічного осередку великогомілкової кістки; проте зміну рентгенденситометричного показника (Z-критерій, -3,5 SD) відмічено лише в одного пацієнта на ураженій кінцівці. Після проведеної терапії через 6–12 місяців у пацієнтів із такою формою ФД виявлено в усіх випадках зниження рівня  $\beta$ -CrossLaps до  $1,92 \pm 0,48$ ; Медіана (25–75%) = 1,94 (1,60–2,24),  $p=0,144$  (1-й хворий – 1,31 нг/мл; 2-й хворий – 1,98 нг/мл; 3-й хворий – 1,91 нг/мл; 4-й хворий – 2,49 нг/мл) від 18,7% до 41% у різних випадках. В 1 пацієнта з хворобою Кампаначчі після терапії відмічено значне поліпшення МЩКТ на боці ураження, про що свідчить зміна Z-критерію з -3,5 до 1,8 SD.

Проаналізовано дані пацієнтів із цієї формою і виявлено, що найбільше зниження в сироватці крові  $\beta$ -CrossLaps та нормалізація остеорезорбції при



Оригінальні дослідження. Ортопедія

Таблиця

Результати клінічного дослідження, рентгенденситометричного дослідження, маркерів кісткового обміну в пацієнтів, яким проводили медикаментозну терапію препаратами памідронової кислоти

Рік нар.	Діагноз	До лікування								Після лікування							
		денситометрія			маркери кісткового обміну до лікування				ВАШ до лік.	денситометрія			маркери кісткового обміну після лікування				ВАШ після лік.
		хребет	пр. стег	лів. стег	P1NP	V.D.	остео-кальцин	$\beta$ crosslaps		хребет	пр. стег	лів. стег	P1NP	V.D.	остео-кальцин	$\beta$ crosslaps	
2010	СК	-0,9	-2,5	-1,1	1057	12,48	141,7	1,85	1				764,5	55	97,4	1,91	0
					929,1	10,14	105	3,23									
1992	ПФ	-2,5	-0,3	-0,2		16,7		1,84	5					50,4		0,979	2
2005	СК	-0,5	-0,2	-1,6		19,7	21,94	3,35	1	-0,6	-0,2	-1,4	653,2	23,56	137,8	2,49	0
		-0,4	-0,6	1,8													
1993	С-м Олб	-1,3	-2,9	-1,5				3,01	5							2,71	2
2012	ПФ	0,6	-0,7	-1,9	700,2	36,33	13,29	1,88	4					67,1	27,4	1,62	1
2011	С-м Олб	-0,7	-1,9	-2,5	1158	38,91	30,1	3,46	4				1072	57,1	26,4	1,88	2
2010	ПФ	-1,1	-1,5	-1,3		108	30,6	2,01	3					75	22,1	1,87	1
2008	ПФ	-2	-2,2	-3,8	830,1	20,4	37,1	2,34	5	-1,6						1,98	0
2009	СК	-0,5	-0,9	-0,4	400	16,8	78,5	2,77	3					39,3		1,98	2
2008	СК	-0,5	-1	-3,5	879,5	62,02	75,07	1,64	4	-0,4	-0,8	-1,5	573,3		17,1	1,31	3

введенні ППК отримано у 2 пацієнтів, які мали найвищі показники до початку терапії (3,23–1,9 нг/мл; 3,35–2,49 нг/мл), що свідчить про активну «реакцію» кісткової системи на терапію при значному порушенні циклу ремоделювання кісткової тканини. При цьому серед пацієнтів із синдромом Кампаначчі відмічено невідповідність лабораторних і денситометричних показників – при незначному підвищенні маркера остеорезорбції виражені зміни, що вказують на зниження щільності кісткової тканини (зниження Z-критерію).

У пацієнтів із поліосальною формою ФД 4 хворі) відмічено у всіх випадках зниження маркера остеорезорбції  $\beta$ -CrossLaps з  $2,0 \pm 0,22$ ; Медіана (25–75%)=1,95 (1,86–2,17) до  $1,61 \pm 0,44$ ; Медіана (25–75%)=1,75 (1,30–1,92),  $p=0,069$ . Після проведеної терапії через 6–12 місяців виявлено такі результати: 1-й хворий –  $1,84 \pm 0,97$  нг/мл, 2-й хворий –  $1,88 \pm 1,62$  нг/мл, 3-й хворий –  $2,34 \pm 1,98$  нг/мл, 4-й хворий –  $2,01 \pm 1,87$  нг/мл, а також зниження інтенсивності больового синдрому. В 1 пацієнта з цієї формою проведено рентгенденситометричне дослідження, яке вказало на поліпшення МЩКТ через 1 рік після терапії в поперековому відділі хребта (Z-критерій -2 -1,6 SD).

При синдромі Олбрайта у 2 пацієнтів, яким проведено терапію ППК, виявлено зниження маркера остеорезорбції  $\beta$ -CrossLaps з  $3,01$  нг/мл до  $2,71$  нг/мл і  $3,46$  нг/мл до  $2,06$  нг/мл відповідно. У першому випадку проведено лише 2 інфузії ППК, у другому – 4 інфузії ППК протягом року. Такі результати свід-

чать про необхідність відповідності протоколу застосування ППК і тривалішої терапії, яку слід проводити мінімум один рік. Це твердження також підтверджено динамікою змін  $\beta$ -CrossLaps, яку відмічено в одного пацієнта із синдромом Олбрайта, у якого була перерва у введенні ППК терміном 1 рік: після першого введення відмічено зниження маркера остеорезорбції з  $3,46$  нг/мл до  $2,88$  нг/мл, у подальшому його підвищення без терапії до  $4,15$  нг/мл і повторне зниження після терапії до  $2,06$  нг/мл. Таку ж динаміку виявлено і стосовно інтенсивності больового синдрому.

Поділ на вказані підгрупи за рахунок невеликого числа спостережень та варіабельності показників не дає змоги оцінити статистичну значущість зниження маркера остеорезорбції  $\beta$ -CrossLaps. Узагальнена оцінка для всіх 10 пацієнтів показує статистично значуще зниження показника остеорезорбції  $\beta$ -CrossLaps за період лікування з  $2,4 \pm 0,68$ ; Медіана (25–75%)=2,18 (1,85–3,0) до  $1,87 \pm 0,50$ ; Медіана (25–75%)=1,89 (1,62–1,98),  $p=0,007$  (оцінка за критерієм Вілкоксона).

З аналізу отриманих даних таблиці встановлено, що ефективність застосованої терапії не залежить від дози ППК і форми ФД. Проте відмічено тенденцію до взаємозв'язку (асоційованості змін) між змінами маркера остеорезорбції та його зниженням залежно від початкових змін, які виявлено до терапії – чим вищий показник, тим ефективніша терапія, що проявляється в зниженні інтенсивності больо-

вого синдрому, поліпшенні структури кісткової тканини, як у ділянці осередку, так і поза ним.

Таким чином, результати медикаментозної антиостеопоротичної терапії із застосуванням препаратів групи бісфосфонатів свідчать про зменшення больового синдрому та підвищення щільності вогнищ ФД, сприяє «дозріванню» вогнищ і відповідно потенційно обмежує можливий ріст й утворення нових патологічних осередків.

## Висновки

Проведені клініко-ортопедичні, рентгенологічні, рентгенденситометричні та біохімічні дослідження дали змогу обґрунтувати і розробити загальні принципи, показання і особливості медикаментозної антиостеопоротичної терапії із застосуванням ППК у пацієнтів із різними формами ФД залежно від форми захворювання, ступеня вираженості больового синдрому, порушення структурного стану кісткової тканини та її метаболізму, об'єму патологічного осередку чи осередків у довгих кістках нижніх кінцівок і віку пацієнта.

Результати медикаментозної антиостеопоротичної терапії в пацієнтів із різними формами ФД із застосуванням у тому числі ППК свідчать про її ефективність та доцільність, на що вказує: зменшення або усунення больового синдрому (за даними клінічного дослідження – зниження балів за шкалою ВАШ, що є статистично значущим,  $p=0,0045$  (оцінка за критерієм Вілкоксона)), призупинення прогресування патологічних осередків у стегновій та великогомілковій кістках, поліпшення структурного стану кісткової тканини (за даними рентгенденситометричного дослідження – підвищення рівня Z-критерій) і метаболізму кісткової тканини (за даними біохімічного дослідження – статистично значуще зниження показника остеорезорбції  $\beta$ -CrossLaps за період лікування з  $2,4 \pm 0,68$ ; Медіана (25–75%) = 2,18 (1,85–3,0) до  $1,87 \pm 0,50$ ; Медіана (25–75%) = 1,89 (1,62–1,98),  $p=0,007$  (оцінка за критерієм Вілкоксона)) у пацієнтів із різними формами ФД.

## Відомості про авторів:

**Гук Юрій Миколайович** – д.мед.н., проф., зав. відділу травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії дитячого віку НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел. (044) 486–79–44. <https://orcid.org/0000-0002-4213-3560>.

**Зима Андрій Миколайович** – к.мед.н., ст.н.с. відділу травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії дитячого віку НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел. (044) 486–29–73. <https://orcid.org/0000-0001-5443-2499>.

**Кінча-Поліщук Тамара Анатоліївна** – к.мед.н., пров.н.с. відділу травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії дитячого віку НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел. (044) 486–29–73. <https://orcid.org/0000-0002-7632-5796>.

**Чеведа Андрій Іванович** – к.мед.н., ст.н.с. відділу травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії дитячого віку НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел. (044) 486–29–73. <https://orcid.org/0000-0002-7632-8278>.

**Скуратов Олександр Юрійович** – лікар ортопед-травматолог відділу травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії дитячого віку НАМН України». Адреса: тел. (044) 486–29–73. <https://orcid.org/0000-0001-8128-4196>.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. (1997). Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 12: 1746–1752.
2. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. (2012). Pathophysiology and medical treatment of painful fibrous dysplasia of bone *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 7 (1): S3. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S3. PMID: PMC3359957; PMID: 22640953.
3. Corsi A, Ippolito E, Robey PG, Riminucci M, Boyde A. (2017, Oct). Bisphosphonate-induced zebra lines in fibrous dysplasia of bone: histo-radiographic correlation in a case of McCune Albright-Syndrome. *Skeletal Radiol.* 46 (10): 1435–1439. doi: 10.1007/s00256-017-2698-2.
4. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, Holland CV. (2002). Serum Cross Laps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin Chemistry.* 48 (4): 671–673.
5. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, Holland CV. (2004). Procollagen Type I amino-terminal propeptide: pediatric reference data and relations hip with procollagen type I carboxy I-terminal propeptide. *Clin. Chemistry.* 50 (11): 2173–2176.
6. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J et al. (2019). Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 14: 139. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>.
7. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. (2000). Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune Albright syndrome. *Acta Paediatr.* 89: 188–193.
8. Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM. (2021, Apr 9). Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases *Bone Reports.* 14: 101058. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101058.
9. Pfeilschifter J, Ziegler R. (1998). Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Med Klin.* 93: 352–359.
10. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. (2003). Effect of Pamidronate Treatment in Children with Polyostotic Fibrous Dysplasia of Bone. *J Clin Endocr&Metabol.* 88: 4569–4575.
11. Tripathy SK, Swaroop S, Velagada S, Priyadarshini D et al. (2020, Nov). Response to Zoledronic Acid Infusion in Children With Fibrous Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics.* 8: Article 582316. doi: 10.3389/fped.2020.582316. PMID: PMC7732464; PMID: 33330278.
12. Zacharin M, O'Sullivan M. (2000). Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune-Albright syndrome. *J Pediatr.* 137: 403–409.