

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПАМІДРОНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПРИВОДУ НЕДОСКОНАЛОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

А. М. Зима, Ю. М. Гук, О. М. Магомедов, О. Г. Гайко, Т. А. Кінча—Поліщук

Інститут травматології та ортопедії НАМН України, м. Київ

## PREPARATIONS OF PAMIDRONOVIC ACID IN COMPLEX TREATMENT ON OSTEOGENESIS IMPERFECTA

A. M. Zyma, Yu. M. Guk, O. M. Magomedov, O. G. Gayko, T. A. Kincha—Polishchuk

Досягнення ортопедичної науки у лікуванні недосконалого остеогенезу НО не обмежується хірургічними втручаннями з приводу патологічного перелому та осьової деформації кісток кінцівок. В арсеналі лікарів сучасна медикаментозна терапія, що передбачає застосування препаратів різних груп, у тому числі біфосфонатів, з метою корекції структурно—функціонального стану (СФС) [1].

Вперше препарат з групи біфосфонатів — памідронову кислоту для лікування НО у 1987 р. застосували J. P. Devogelaer та співавтори [2] у пацієнта віком 12 років. Через 1 рік відзначене зменшення вираженості больового синдрому, частоти патологічних переломів кісток [2].

При аналізі результатів лікування 56 пацієнтів з приводу НО з використанням памідронової кислоти відзначене зменшення частоти патологічних переломів, збільшення мінеральної щільності (МЩ) КТ на 156% [3]. За даними гістоморфометричного дослідження у 25 пацієнтів, яких лікували з приводу НО, шляхом циклічного внутрішньовенного введення памідронату в дозі 9 мг/кг на рік, встановлене значне покращення стану КТ, зокрема, збільшення ширини кіркової речовини та об'єму губчастої речовини кістки, збільшення у ній кількості трабекул [4].

Ефективність лікування НО при застосуванні памідронової кислоти зумовлена властивістю біфосфонатів інгібувати ремоделювання КТ, її резорбцію, впливати на остеокласти та руйнувати їх, пригнічувати міграцію попередників остеокластів у КТ та забезпечувати стабільне

### Реферат

Представлений сучасний погляд на медикаментозну терапію у комплексі лікування ортопедичних проявів недосконалого остеогенезу (НО). Розроблено та апробовано систему медикаментозної корекції структурно—функціонального стану кісткової тканини (КТ) з використанням препаратів памідронової кислоти (ППК) залежно від вираженості остеопорозу та типу захворювання. Таку терапію доцільно застосовувати як самостійно, так і в поєднанні з хірургічними втручаннями з корекції деформації довгих кісток нижніх кінцівок. Доведена ефективність і доцільність застосування запропонованої методики медикаментозної терапії, у більшості пацієнтів відновлено функції ходьби та опори.

**Ключові слова:** недосконалий остеогенез; патологічний перелом; медикаментозна та хірургічне лікування; препарати памідронової кислоти.

### Abstract

Modern view of drug therapy in the complex treatment of orthopedic manifestations of osteogenesis imperfecta (OI) was submitted. Developed and tested system of drug correction of structural and functional state of bone tissue (BT) using drugs pamidronovic acid, depending on osteoporosis severity and type of disease. Such therapy is appropriate to apply both independently and in conjunction with surgery to correct deformations of long bones of the lower extremities. Effectiveness and feasibility of the proposed methods of drug therapy was proved, most patients resume features walking and support.

**Key words:** osteogenesis imperfecta; pathological fracture; drug and surgical treatment; preparations of pamidronovic acid.

підвищення МЩ КТ шляхом зв'язування з кристалами кальцію фосфату (гідроксиапатиту). При застосуванні ППК у дітей фахівці остаточно не визначили тривалість лікування, що пов'язане з певним негативним впливом памідронової кислоти на кістку, що росте. Крім того, вплив ППК менш виражений у міру збільшення тривалості лікування [5—7].

Незважаючи на успіхи, досягнуті при застосуванні ППК з приводу НО, не вирішені деякі питання, що стосуються такої терапії: немає чітких рекомендацій щодо схем, доз, поєднання ППК з іншими антиостеопоротичними препаратами, тривалості лікування, кількості циклів введення препарату залежно від типу НО та ступеню порушення СФС КТ, за даними біохімічних (кісткові

маркери IV покоління) та денситометричних (Z—критерій) показників. Також не встановлені критерії ефективності медикаментозної терапії НО, як клінічні, так і паракліні.

Отже, медикаментозна терапія НО з застосуванням ППК потребує досконалого вивчення з огляду на тип захворювання, ступінь порушення СФС КТ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділі травматології та ортопедії дитячого віку за період з 2011 по 2014 р. лікували 21 пацієнта з приводу НО, яким проведена антиостеопоротична терапія з застосуванням ППК. Хлопчиків було 13, дівчаток — 8. Вік хворих від 3 міс до 12 років, у середньому (9,4 ± 0,6) року. Розподіл за типом НО за D.

Sillence (1982): НО I типу — у 10, III типу — в 11 хворих. В 11 хворих виконані оперативні втручання з корекції деформації довгих кісток нижніх кінцівок з застосуванням інтрамедулярних конструкцій, що "ростуть", у 10 — проводили лише медикаментозну терапію. У пацієнтів за НО I типу в анамнезі були відомості про 10 патологічних переломів кісток; III типу — понад 10. Функція ходьби та опори до лікування була збережена у 13 хворих, самотійно не пересувалися 8; на момент обстеження у пацієнтів, які були оперовані, функція ходьби втрачена у 7.

У всіх пацієнтів оцінювали СФС КТ шляхом визначення рівня маркера остеорезорбції IV покоління (b—CrossLaps) у сироватці крові та МЩ КТ з подальшим обчисленням Z—критерію за "золотим стандартом" для дитячого віку. Маркер остеорезорбції b—CrossLaps визначали за хемілюмінесцентним методом за допомогою аналізатора Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Швейцарія) та тест—систем sobas (Німеччина). МЩ КТ досліджували в поперековому відділі хребта ( $L_1 - L_{IV}$ ) (Z—критерій) шляхом застосування двоенергетичної рентгенівської денситометрії на апараті iDXA фірми G. E. Medical Systems, LUNAR. Отримані величини маркера остеорезорбції оцінювали шляхом порівняння з референтними значеннями у дітей відповідного віку [8 — 10], результати рентгеноденситометричного дослідження — з нормою відповідно до рекомендацій International Society for Clinical Densitometry (2013).

Обов'язково визначали вміст Са у сироватці крові до і через 48 год після інфузій ППК для виявлення можливої гіпокальціємії. Нормальний рівень Са у сироватці крові (не нижче 2,4 ммоль/л) був однією з умов для призначення ППК. Хворим, у яких під час дослідження виявлене зниження рівня Са у сироватці крові, призначали кальцемін по 1 таблетці двічі на добу протягом 1 міс з контролем показника.

Всім пацієнтам проведена базова терапія з використанням препаратів кальцію у вигляді остеогенону по 1 — 2 капсули двічі на добу або каль-

цеміну по 1 — 2 капсули на добу, активні форми вітаміну D — альфакальцідол по 0,5—1 мкг на добу, незалежно від змін СФС КТ протягом усього періоду спостереження. ППК призначали по 0,5 — 1,0 мг/кг на цикл, з інтервалом між циклами 3 — 4 міс протягом від 9 міс до 1 року. Кількість циклів залежала від вираженості порушень СФС КТ, виявлених до лікування, їх динаміки під час терапії та реакції організму на введення ППК. При зниженні рівня Са, що підтверджене лабораторно після першої або другої інфузії, наступну інфузію в межах одного циклу не проводили.

Залежно від змін СФС КТ пацієнтам призначали різні схеми медикаментозної терапії. При НО I типу (рівень b—CrossLaps від 0,500 до 1,5 нг/мл, Z—критерій від —2,5 до —3,5) застосовували ППК у дозі 0,5 мг/кг маси тіла на цикл; при НО III типу (b—CrossLaps від 1,5 до 3,5 нг/мл, Z—критерій від —3,5 і менше) — у дозі 1 мг/кг маси тіла на цикл.

У деяких хворих при виявленні клініко—лабораторних "ножиць", а саме, незначної частоти переломів та виражених змін рівня b—CrossLaps та Z—критерію і навпаки, дози препаратів ППК та кількості інфузій обирали індивідуально, перевагу віддавали клінічним даним.

Ефективність медикаментозної терапії оцінювали за зниженням рівня b—CrossLaps у сироватці крові пацієнтів через 6 міс та збільшенням Z—критерію у поперековому відділі хребта через 1 рік лікування. Строки оцінки ефективності терапії визначали за рекомендаціями Міжнародної асоціації остеопорозу. Пацієнтам віком до 5 років не проводили рентгенівську денситометрію (за рекомендаціями International Society for Clinical Densitometry, 2013), ефективність лікування оцінювали лише за клінічними даними та змінами маркеру остеорезорбції.

Батьки пацієнтів, яким призначали ППК, дали поінформовану згоду на їх застосування. Отримані дані були оброблені за математично—статистичними методами з допомогою РС IBM Pentium 4 і пакета статистичних програм Statistica Exel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність ортопедичного лікування оцінювали за клінічними даними — в усіх пацієнтів, за параклінічними: Z—критерієм — у 18, вмістом b—CrossLaps — у 21; у 3 хворих не проводили рентгенівську денситометрію: у 2 — віком до 5 років, в 1 — за технічної неможливості.

У всіх пацієнтів після ортопедичного лікування відзначали зменшення вираженості больового синдрому, у 18 — відсутність повторних патологічних переломів протягом 1,5 — 2 років після лікування; у 3 хворих виникли повторні патологічні переломи під час лікування, у 2 — стегнової кістки, в 1 — великогомілкової.

До лікування самотійно ходили 13 пацієнтів; після операції з тих, які самотійно не пересувалися — 7; з 11 оперованих самотійно пересувалися 4 (36%), 7 (64%) — не ходили, через 1 рік лікування самотійно пересувалися 8 (72%); тобто, за 1 рік кількість пацієнтів, у яких функція ходьби відновлена, збільшилася вдвічі, через 1,5 року самотійно ходили 9(82%) пацієнтів, з тих, що не ходили, в одного — виник множинний псевдосаркоматоз, у зв'язку з чим припинені хірургічні втручання, проводили лише терапію з використанням ППК, ще в одного — здійснений останній етап хірургічного лікування, відзначено позитивну динаміку щодо відновлення функції пересування.

З неоперованих хворих самотійно не пересувався один, через 1 рік застосування ППК функція ходьби відновилася. Строки відновлення ходьби залежали як від вихідних змін КТ, так і кількості сегментів, на яких виконували оперативні втручання, загалом від 1 до 1,5 року. Строки спостереження за пацієнтами 2 — 3 роки від початку медикаментозної терапії та хірургічного втручання.

Основні показники СФС КТ у пацієнтів при НО до і після лікування представлені у *табл. 1*.

В загальній групі пацієнтів при НО відзначали достовірне покращення показників ефективності лікування: Z—критерій збільшився

Таблиця 1. Динаміка змін Z-критерію та вмісту b-CrossLaps у пацієнтів при НО під час лікування

Група	Кількість хворих	Z-критерій ( $\bar{x} \pm m$ )		p	Кількість хворих	b- CrossLaps ( $\bar{x} \pm m$ )		p
		до лікування	через 1 рік			до лікування	через 6 міс	
Оперовані	10	-4,68 ± 0,47	-3,45 ± 0,35	0,05	11	0,92 ± 0,13	0,66 ± 0,10	0,134
Не оперовані	8	-3,8 ± 0,54	-2,79 ± 0,52	0,2	10	1,54 ± 0,31	0,87 ± 0,12	0,05
Разом ...	18	-4,29 ± 0,36	-3,16 ± 0,30	0,022	21	1,22 ± 0,17	0,76 ± 0,08	0,021

Таблиця 2. Динаміка змін Z-критерію та b-CrossLaps у пацієнтів при НО залежно від типу захворювання

Група	Кількість хворих	Z-критерій ( $\bar{x} \pm m$ )		p	Кількість хворих	b- CrossLaps ( $\bar{x} \pm m$ )		p
		до лікування	через 1 рік			до лікування	через 6 міс	
I	9	-3,4 ± 0,48	-2,20 ± 0,33	0,056	10	1,04 ± 0,27	0,66 ± 0,14	0,234
III	9	-5,18 ± 0,35	-4,09 ± 0,26	0,022	11	1,38 ± 0,22	0,85 ± 0,08	0,034
Разом ...	18	-4,29 ± 0,36	-3,16 ± 0,30	0,022	21	1,22 ± 0,17	0,76 ± 0,08	0,021

на 1,13, вміст b—CrossLaps зменшився на 0,46 нг/мл (на 37%); у підгрупі оперованих також спостерігали покращення показників: достовірне збільшення Z—критерію — на 1,23, та недостовірне зменшення вмісту b—CrossLaps — на 0,26 нг/мл; у неоперованих — недостовірне збільшення Z—критерію — на 1,01 та достовірне зменшення вмісту b—CrossLaps — на 0,67 нг/мл. На нашу думку, недостовірність деяких показників можливо пояснити малою кількістю пацієнтів.

Для вивчення реакції організму на лікування залежно від ступеня генетичних порушень метаболізму КТ пацієнти розподілені на групи залежно від типу НО з аналізом змін Z—критерію та вмісту b—CrossLaps після лікування.

Основні показники СФС КТ пацієнтів при НО до і після лікування представлені у *табл. 2*.

За даними дослідження, при НО I

типу відзначали достовірне збільшення Z—критерію на 1,2 та недостовірне зменшення вмісту b—CrossLaps на 0,38 нг/мл; при НО III типу — достовірне збільшення Z—критерію на 1,09 та зменшення b—CrossLaps на 0,53 нг/мл.

Таким чином, незважаючи на різні зміни КТ при НО I і III типу, відзначені майже однакове збільшення Z—критерію та зменшення вмісту маркера остеорезорбції, що свідчило про ефективність проведеного лікування, незалежно від типу захворювання.

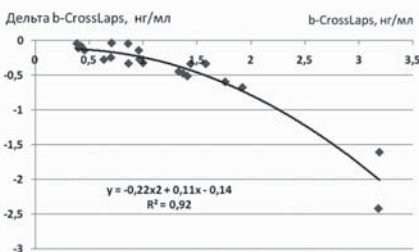
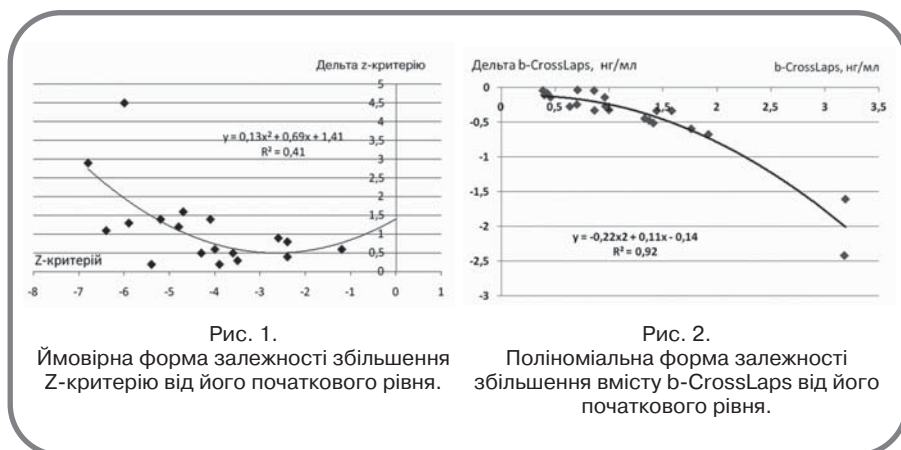
При дослідженні взаємозв'язку між початковою величиною Z—критерію та його збільшенням через 1 рік під впливом лікування встановлено обернену кореляційну залежність середньої сили, коефіцієнт кореляції  $r = -0,41$  ( $p = 0,016$ ) (*рис. 1*).

Аналогічно, встановлено сильну обернену кореляційну залежність між початковим вмістом b—

CrossLaps та його збільшенням під впливом комплексного лікування, коефіцієнт кореляції  $r = -0,92$  ( $p = 0,0001$ ) (*рис. 2*).

За даними статистичного аналізу результатів ортопедичного лікування пацієнтів з приводу НО, яке включало застосування медикаментозної терапії, в тому числі з використанням препаратів групи антирезорбентів (ППК), як самостійно, так і в поєднанні з використанням оперативних втручань відзначене достовірне покращення біохімічних та денситометричних показників СФС КТ. Наводимо клінічне спостереження.

Хворий С., віком 2 років, госпіталізований в клініку дитячої ортопедії та травматології. Зі слів матері, у дитини часто виникали переломи кісток нижніх кінцівок. Перший перелом правої стегнової кістки стався відразу після народження, в подальшому спостерігали 3 патологічних перелома стегнових кісток. Діагноз НО III типу встановлений у віці 1 міс в лікарні "ОХМАТДИТ". Виявлене значне відставання дитини у фізичному розвитку, самостійно не стоїть, сидить з різко зігнутим хребтом, тонус м'язів знижений, виражена деформація стегнових кісток (варус та антекурвація в середній третині). Склери голубі, гіпермобільність в суглобах кінцівок, виражена "caput quadratum" внаслідок вистояння лобових бутрів, укорочення лівого стегна на 1 см. За даними рентгенографії стегнових кісток відзначені системний остеопороз, стоншення



кісток, патологічний перелом дистального епіметафізу правої стегнової кістки без зміщення уламків, патологічний перелом нижньої третини лівої стегнової кістки в стадії консолідації. Виражена періостальна мозоль на рівні пошкодження, значне відшарування окістя з подальшою його осифікацією. Локальний гіперостоз по внутрішній поверхні середньої третини правої стегнової кістки як прояв надмірної кісткової мозолі в ділянці колишнього пошкодження. Клінічні дані (22 патологічних переломи кісток нижніх і верхніх кінцівок) та показники маркерів кісткового обміну (вміст  $b$ —CrossLaps 0,707 нг/мл) свідчили про тяжкі зміни СФС КТ та виражений системний остеопороз. Проведено базисну медикаментозну терапію, 4 курси ППК в дозі 0,75 мг/кг маси тіла на курс, тривалість терапії 1,5 року. Відзначено позитивну клінічну (1 патологічний перелом стегнової кістки на початку лікування), рентгенологічну (потовщення кіркової речовини, відновлення поперечних трабекул тощо) динаміку зниження рівня маркера остеорезорбції ( $b$ —CrossLaps 0,666 нг/мл), відновлено функцію самостійного пересування (рис. 3).

Таким чином, впровадження запропонованої методики комплексного лікування ортопедичних проявів НО, що включала медикаментозну терапію з застосуванням ППК залежно від вираженості змін КТ, як самостійно, так і в поєднанні з хірургічними втручаннями, доцільне та ефективне, про що свідчить позитивна динаміка клінічних і параклінічних показників, відновлен-

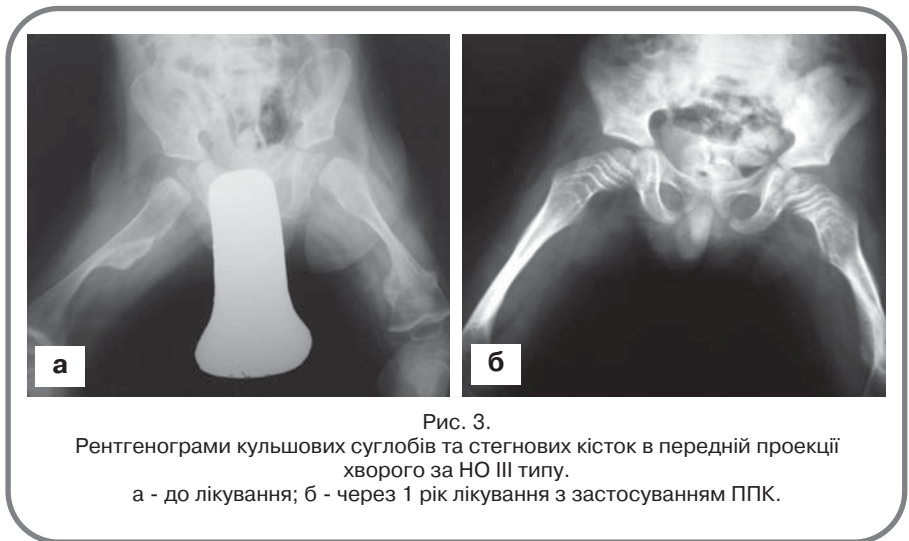


Рис. 3.  
Рентгенограми кульшових суглобів та стегнових кісток в передній проекції хворого за НО III типу.  
а - до лікування; б - через 1 рік лікування з застосуванням ППК.

ня у пацієнтів функції ходьби та опори.

### ВИСНОВКИ

1. При комплексному ортопедичному лікуванні пацієнтів дитячого віку з приводу НО застосування ППК виявилось ефективним для корекції стану КТ, про що свідчать відсутність повторних патологічних переломів кісток у 86% з них у строки спостереження 1,5 — 2 років після лікування; зменшення вираженості больового синдрому; збільшення  $Z$ —критерію на 27% та зниження рівня  $b$ —CrossLaps на 37,7%; відновлення функції самостійного пересування пацієнтів на 75%.

2. Всім пацієнтам за НО показане проведення базової терапії, зокрема, призначення препаратів кальцію та активних форм вітаміну D, незалежно від вираженості змін КТ; застосування ППК залежно від типу НО: за НО I типу (рівень  $b$ —CrossLaps від 0,500 до 1,5 нг/мл,  $Z$ —критерій від

—2,5 до —3,5) — у дозі 0,5 мг/кг маси тіла на цикл; при НО III типу (вміст  $b$ —CrossLaps від 1,5 до 3,5 нг/мл,  $Z$ —критерій від — 3,5 і менше) — у дозі 1 мг/кг маси тіла на цикл.

3. При НО I типу відзначене достовірне збільшення  $Z$ —критерію та недостовірне зниження рівня  $b$ —CrossLaps; при НО III типу — достовірне збільшення  $Z$ —критерію та зниження рівня  $b$ —CrossLaps, що свідчило про ефективність застосованого лікування, незалежно від типу захворювання.

4. Встановлено обернену кореляційну залежність середньої сили між початковою величиною  $Z$ —критерію та його збільшенням через 1 рік під впливом комплексного лікування ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$ ); сильну обернену кореляційну залежність між початковим рівнем  $b$ —CrossLaps та його підвищенням під впливом лікування ( $r = -0,92$ ,  $p = 0,0001$ ).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Недосконалий остеогенез: новий погляд на проблему / Р. Косян, Х. Машич, Д. Хашка, Г. Рьох // Пробл. остеології. — 2013. — № 3. — С. 6 — 16.
2. Suffering from osteogenesis imperfecta / J. P. Devogelaer, J. Malghem, B. Maldague, N. de Deuxchaisnes // Skel. Radiol. C. — 1987. — Vol. 16. — P. 360 - 363.
3. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy / F. Rauch, H. Plotkin, L. Zeitlin, F. H. Glorieux // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 610 — 614.
4. Rauch F. I. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy / F. I. Rauch, R. Travers, F. H. Glorieux // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 2. — P. 511 — 516.
5. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate / C. F. Munns, F. Rauch, L. Zeitlin, F. Fassier // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19. — P. 1779 — 1786.
6. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: Clinical and histomorphometric outcome / F. J. Craig, G. Munus, F. Rauch, F. H. Glorieux // Ibid. — 2005. — Vol. 20, N 7. — P. 1235 — 1243.
7. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of treatment discontinuations / F. Rauch, G. Manus, Ch. Land, F. H. Glorieux // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 4. — P. 1268 — 1274.
8. Галятина Т. А. Особенности регуляции ремоделирования при врожденной патологии опорно—двигательного аппарата у детей / Т. А. Галятина, И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // Клин. лаб. диагностика. — 2014. — № 4. — С. 17 — 21.
9. Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age / P. M. Crofton, N. Evans, M. R. H. Taylor, C. V. Holland // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48, N 4. — P. 671 — 673.
10. Procollagen type I amino—terminal propeptide : pediatric reference data and relationship with procollagen type I carboxyl—terminal propeptide / P. M. Crofton, N. Evans, M. R. H. Taylor, C. V. Holland // Ibid. — 2004. — Vol. 50, N 11. — P. 2173 — 2176.