

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ФОРМ ОСТЕОПОРОЗУ В ДІТЕЙ

Кінча-Поліщук Т.А., Зима А.М.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», Київ

Вступ. Серед захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються проявами остеопенії та остеопорозу в дитячому віці, провідне місце займають недосконалий остеогенез, вітамін-*D*-резистентний рахіт або фосфат-діабет та досить рідка патологія – ідіопатичний ювенільний остеопороз [1, 2]. Прискорення кісткового обміну та порушення зв'язку між процесами кісткового ремоделювання, або дисбаланс кальцій – фосфорного обміну в цих хворих призводять до втрати кісткової маси, до остеопорозу (ОП), а звідси – до деформацій кісток та патологічних переломів [3]. Якщо питання консервативного та оперативного лікування патологічних переломів та деформацій кісток при наведеній патології можна вважати певною мірою вирішеними, то питання медикаментозної корекції порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) потребують подальшого вивчення та систематизації. Специфічні методи лікування ОП при цих захворюваннях розроблені недостатньо, застосовують препарати вітаміну *D* (як окремо, так і в комбінації з кальцієм), соматотропін, кальцитонин, цинк, фториди, останнім часом – бісфосфонати [4, 5, 6, 7]. До сьогодні немає ні порівняльних досліджень між різноманітними препаратами, ні розроблених схем лікування при вищенаведеній патології. Найбільш розповсюдженими та дієвими препаратами патогенетичної терапії остеопорозу в дорослих є антирезорбенти – кальцитонін (міакальцик), бісфосфонати та стронцію ранелат, проте досвід із застосування антирезорбентів у дитячому та підлітковому віці існує тільки щодо міакальцику. Основним завданням у лікуванні ОП є нормалізація процесів кісткового ремоделювання, в першу чергу шляхом пригнічення прискореної кісткової резорбції та стимуляції зниженого кісткоутворення,

що призводить до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) або, принаймні, до її стабілізації та покращення якості кістки, зниження кількості нових переломів.

Відомо, що проліферація та диференціювання остеобластів та остеокластів, синтез специфічних білків, ферментів, мінеральний обмін кістки регулюються в першу чергу активними метаболітами вітаміну *D*, вони зменшують резорбцію кісткової тканини, сприяють мобілізації *Ca* в кістку. При цьому стимулюється кишкова та ниркова реабсорбція *Ca*, в результаті підсилюється мінералізація кісткової тканини та стимулюється кісткоутворення [8, 9]. Остеогенон (оссеїн-гідроксиапатитний комплекс) активізує процеси ремоделювання кісткової тканини шляхом активації процесів кісткоутворення й пригнічення кісткової резорбції [10, 11]. Міакальцик суттєво зменшує виведення *Ca* з кісткової тканини в умовах підвищеної швидкості резорбції кістки й є антагоністом паратгормону (фізіологічним ендогенним інгібітором резорбції кісткової тканини), при цьому він впливає як на кісткову тканину, так і на гомеостаз *Ca*. Його антирезорбтивна ефективність достатньо висока, при інтраназальному введенні майже відсутня побічна дія [12]. Бісфосфонати, які почали останнім часом застосовувати в терапії НО, незворотно руйнують активні остеокласти, пригнічують міграцію попередників остеокластів у кісткову тканину та забезпечують стабільне підвищення її мінеральної щільності. У дітей використовується тільки генерик памідронової кислоти – паміред, який, зв'язуючись із кристалами фосфату кальцію (гідроксиапатитом), інгібує розчинення останнього. Тобто він не викликає порушень мінералізації кісткової тканини й надмірного пригнічення кісткового моделювання [13, 14].

Завдання проведеного дослідження полягало у вивченні ефективності дії та переносимості, встановленні оптимальних схем та режиму дозування медикаментозних препаратів для лікування недосконалого остеогенезу, фосфат-діабету та ювенільного ідіопатичного остеопорозу в дітей та підлітків.

Матеріал і методи. Робота базується на двохрічному спостереженні та лікуванні 20 хворих на недосконалий остеогенез, 12 хворих на фосфат-діабет та 2 хворих з ідіопатичним ювенільним остеопорозом. Вік хворих складав від 8 до 18 років, обстежено хлопчиків – 12, дівчат – 22. В усіх хворих застосовувались клініко-рентгенологічний, біохімічний та рентген-денситометричний методи дослідження. При клінічному обстеженні стан опорно-рухової системи дітей оцінювався на тлі лікування за частотою переломів, руховою активністю дитини до та після проведеної терапії, ступенем больового синдрому та його динамікою на тлі лікування. Біохімічні дослідження включали показники кальцію (Ca) та фосфору (P) крові й сечі, рівень лужної фосфатази та остеокальцину в сироватці крові, оксипролін сечі. Стан кісткової тканини в динаміці досліджували з використанням рентгенівської денситометрії проксимального відділу стегна та поперекового відділу хребта в динаміці (рентгенденситометр “Prodigy”). Серед антиостеопоротичних препаратів нами були застосовані: альфакальцидол (Альфа-D₃-TEVA) або альфафоркал в дозі 0,25 мкг двічі на добу в поєднанні із препаратами Ca (кальцій-сандоз форте в дозі 500-1000 мг/добу), остеогенон у дозі 1 таб. двічі на добу в пацієнтів до 12 років і по 2 таб. двічі на добу – після 12 років, міакальцик – спрей інтраназальний по 200 од через день протягом місяця з повторенням курсу через місяць у поєднанні із препаратами Ca 1000 мг/добу, паміред (Dr. Reddy’s) по 30-90 мг в/в з повторенням інфузій щоквартально протягом року. Застосування міакальцику та паміреду проводилось під контролем рівня Ca сироватки крові. Умовою їх призначення був рівень Ca сироватки вище 2,2 ммоль/л. Основним критерієм ефективності проведеного лікування було покращення рентген – денсито-

метричних показників, покращення самопочуття та підвищення фізичної активності хворих, а у хворих на недосконалий остеогенез – ще й зменшення частоти переломів.

Результати і їх обговорення. Хворим на фосфат-діабет, яким притаманні значна гіпофосфатемія та гіперфосфатурія, підвищений рівень лужної фосфатази крові на тлі помірної гіпокальціємії, після обстеження та встановлення ступеня порушень мінерального обміну призначалась медикаментозна терапія, спрямована на максимально можливу його корекцію та покращення структурного стану кісткової тканини: активні форми вітаміну D (альфакальцидол, або альфафоркал), остеогенон, фосфатна суміш. У хворих, що отримували альфакальцидол (5 хворих), через 6 місяців від початку лікування спостерігалось збільшення мінеральної щільності кісткової тканини в середньому на 2,1%, а в двох випадках відзначена негативна динаміка. Хворі, які отримували альфакальцидол у поєднанні з остеогеноном, мали кращі показники в порівнянні із хворими, яким призначали тільки альфакальцидол (щільність кісткової тканини через 6 міс. зросла на 2,3-2,41%, а через 12-14 міс на 3,8±0,6 %). Рівень неорганічного фосфору крові до початку лікування складав 0,76±0,04 ммоль/л, через 6 міс після початку лікування – 1,01±0,06. Покращення щільності кісткової тканини та відносна нормалізація показників мінерального обміну дозволили виконувати коригуючу остеотомію кісток нижніх кінцівок.

При недосконалому остеогенезі показники рівня Ca та P сироватки крові були в межах вікової норми, а в 9 випадках рівень Ca перевищував норму, а рівень лужної фосфатази крові значно перевищував норму в усіх хворих. Денситометричні показники в усіх хворих вказували на тяжкий остеопороз (Z-критерій у межах від -2,9 до -4,9 SD). Призначення препаратів Ca з активними формами вітаміну D (альфакальцидол, альфафоркал) 4 хворим протягом 6 міс. практично не приносило ефекту (щільність кісткової тканини зросла на 0,5-0,7%). Поєднання міакальцику з альфакальцидом (стимулятор колагену I типу) в 5 хворих дозволило підвищити щільність кісткової тканини на 1,6-1,9%. Засто-

сування міакальцику в поєднанні з остеогеноном (5 хворих) за нашими даними достатньо ефективне. Підвищення показників щільності кісткової тканини в динаміці через 6-8 міс. склало $2,4 \pm 0,4\%$, через 12 міс. – щільність кісткової тканини зросла на $3,0 \pm 0,35\%$.

При застосуванні паміреду (14 хворих) уже через 3 міс. після першого введення було відзначено покращення показників щільності кісткової тканини в середньому на $1,2 \pm 0,2\%$ та Z-показника на $0,2-0,4$, а після 4-х інфузій (12 міс. від початку лікування) щільність кісткової тканини зростала на $5,3 \pm 0,4\%$. В подальшому хворих переводили на лікування міакальциком у зв'язку з небажаним тривалим призначенням бісфосфонатів у дитячому віці. В усіх хворих цієї групи значно покращилась рентгенологічна картина, в 9 випадках припинились патологічні переломи, а в 4 тяжких випадках значно скоротилась їх кількість (констатовано по одному перелому), що дозволило перевести хворих у вертикальне положення та ставити питання про проведення хірургічних втручань на кістках із застосуванням металевих конструкцій.

У хворих з ідіопатичним ювенільним остеопорозом після призначення міакальцику в поєднанні з остеогеноном через 6 міс. рентгенологічна картина покращилась незначно, показники МЩКТ збільшились на $1,9-2,3\%$, але залишались значні болі в поперековому відділі хребта, кістках нижніх кінцівок. Після проведення їм двох інфузій паміреду з інтервалом 3 міс. значно зменшився больовий синдром, хворі почали самостійно ходити, щільність кісткової тканини зросла на $2,8$ та $2,65\%$. Після завершення курсу лікування через 12 міс. (4 інфузії) показники МЩКТ відрізнялись від вихідних на $4,7-5,2\%$. Але слід зазначити, що відновлення висоти клиновидно деформованих хребців у хворих на ювенільний остеопороз настає повільніше за приріст МЩКТ.

Таким чином спостереження за хворими на фосфат – діабет, недосконалий остеогенез та ідіопатичний ювенільний остеопороз дозволило оцінити динаміку МЩКТ та визначити показання до медикаментозної терапії при дефіциті кісткової маси різного ступеня. На тлі терапії, що проводилась, в

усіх хворих, відзначена позитивна клінічна динаміка, яка проявлялась у зменшенні або зникненні больового синдрому, наростанні рухової активності, а при недосконалому остеогенезі – в зниженні частоти переломів у 2-3 рази. Клінічні показники підтверджували дані об'єктивного дослідження (рентгенівська денситометрія).

Література

1. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение: Монография/ Акад. мед. наук Украины; Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка и др. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
2. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // Osteoporos. Int. – 2000. – Vol. 11. – Suppl. 6. – P. 55-65.
3. Barsel U.S. Recommended testing in patients with low bone density // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – 3. – P. 1404-1405.
4. Андрущенко О.Н., Германов В.Т. Принципы реабилитации больных с несовершенным остеогенезом // Укр. мед. альм. – 2003. – Т.6, №2. – С. 50-51.
5. Сравнительная характеристика влияния бисфосфонатов, содержащих (медифон) и не содержащих (ксидифон) аминогруппу, на активность АТФаз и перекисные процессы в эритроцитах детей с несовершенным остеогенезом / Е.М. Васильева, И.А. Елагина, Т.А. Матковская, Б.К. Щербаков // Вестн. новых мед. технологий. – 2006. – Т. XIII, №1. – С. 24-26.
6. Шабалов Н.П. Детские болезни. – СПб: Питер, 2003. – Т.1. – С. 243-244.
7. Jowsey J., Johnson K.A. Juvenile osteoporosis. Bone findings in seven patients // J. Pediatrics. – 2002. – Vol. 81. – P.511.
8. Витамин D и костная система / Гайко Г.В., Калашников Ан. В., Бруско А.Т. и др. – К.: Книга плюс, 2008. – 176 с.
9. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Застосування препаратів кальцію та вітаміну D у профілактиці та лікуванні остеопорозу // Український ревматологічний журнал. – 2001. – 3-4. – С.33-38.
10. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Леонтьева Л.С. Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 2. – С.94-99.
11. Dambacher M.A., Rueggsegger P., Keller A. Comparison of the treatment effects of ossein-hydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females // Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 1(5). – P.30-34.
12. Overgaard K. Nasal salmon calcitonin in osteoporosis // Calcif. Tissue. Int. 1994. – V.55. – P. 79-81.
13. Lehmann H.W., Herbold M., Von Bodman J., Karbowski A., Stucker R. Osteogenesis imperfecta. Aktuelles Therapiekonzept. // Monatsschr Kinderheilkd. – 2000. – V.148. – P.1024-1029.
14. Astrom A., Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta // Arch. Dis. Child. – 2002. – 86. – P. 356-364.