

НАШ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ЛАМКОСТІ КІСТОК У ДІТЕЙ

Гук Ю.М., Кінча-Поліщук Т.А., Зима А.М., Марціняк С.М.

ДУ «ІТО АМНУ», Київ

Історично прийнято відносити патологічну ламкість кісток (ПЛК) до однієї з генералізованих форм недосконалого остеогенезу (НО), під яким розуміють групу диспластичних захворювань із системною вадою диференційованої сполучної тканини, а саме кісткової, яка характеризується вродженою недостатністю мезенхіми, складними процесами порушення метаболізму кістки, її ремоделювання та структурно-функціонального стану, змінами нормальної рівноваги між процесами кісткоутворення й остеорезорбції, невірним формуванням кісток, розвитком остеопорозу чи остеосклерозу кісток та, як наслідок, їх підвищеною ламкістю. ПЛК - це різновид НО, при якому в кістці переважають процеси остеорезорбції над процесами кісткоутворення, він є найбільш розповсюдженим: 1-7,2:10000-1:20000 новонароджених (Н.В. Lehmann, 2000).

На сьогоднішній день чітко встановлена етіологія ПЛК - різноманітні мутації генів, які кодують колаген I типу, призводять до порушення формування колагенових волокон, їх мінералізації, створення кристалів гідроксиапатиту, внаслідок цих процесів формується механічно неповноцінна кістка, що проявляється її патологічною ламкістю. Сучасні дослідники віднесли ПЛК до групи спадкових колагенопатій (Т.И. Кадурина, 2009), що не протирічить, на нашу думку, розумінню її як однієї з форм НО.

Незважаючи на те, що ПЛК має різноманітні клінічні прояви, «візитною картою» цього захворювання є остеопороз, зумовлений глибокими порушеннями мікроархітектоніки кісткової тканини, зниженням кісткової щільності, що призводить до виникнення численних низькоенергетичних переломів, які є основною клінічною ознакою захворювання. Внаслідок синтезу дефектного колагену остеобласти у хворих

на ПЛК продукують значно менше кісткового матриксу. Змінюється баланс між резорбцією та формуванням кістки в бік переваги першої, хоча в нормі під час росту дитини переважає формування кісткової тканини, що, у свою чергу, призводить до збільшення об'єму та міцності кісткових трабекул. Спроби хірургічного лікування деформацій при НО використовувались давно. Однак тяжкість стану хворих, їх різке відставання у фізичному розвитку, глибокі зміни структури кісткової тканини обмежували покази до оперативного лікування та погіршували його результати.

Актуальність роботи обумовлена проблемами, що стосуються лікування ПЛК, відсутністю патогенетично обумовленого медикаментозного лікування, великою кількістю патологічних переломів та деформацій кінцівок, тяжкими екстраскелетними проявами захворювання, незадовільними результатами хірургічного лікування та недосконалістю сучасних технологій і методів, що застосовуються при хірургічному лікуванні цієї патології.

Метою нашого дослідження була розробка схем та режиму дозування препаратів, що поліпшують стан кісткової тканини при ПЛК шляхом антирезорбтивної дії або стимуляції кісткоутворення з подальшою хірургічною корекцією наявних деформацій.

Для розробки оптимальної медикаментозної терапії нами проводилось спостереження за 29 хворими на вроджену ламкість кісток віком від 5 до 16 років. Застосовувались рентгенологічний, біохімічний та денситометричний методи дослідження. Стан кісткової тканини в динаміці досліджували з використанням рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки (рентгенденситометр «Prodigy»). Визначав-

ся рівень кальцію (Ca), фосфору (P), лужної фосфатази в сироватці крові, рівень Ca й P у сечі. У 4-х хворих проведено дослідження маркерів кісткового обміну: β -Cross Laps, total P1NP, Osteocalcin на аналізаторі «Roche». Проводилось рентгенометричне дослідження: остеопоротичний індекс та індекс Barnet-Nordin, які були відповідно 0,43–0,51 та 0,27–0,37. Показники рівня Ca та P сироватки крові були в межах вікової норми, 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). Стан опорно-рухової системи дітей оцінювався на тлі лікування за частотою переломів, руховою активністю до та після проведеної терапії, ступенем больового синдрому та його динамікою на тлі лікування.

Хоча на сьогодні відомо, що в лікуванні остеопорозу препарати Ca не відіграють самостійної ролі, однак практично жодна антиостеопоротична програма не планується без призначення солей кальцію. Це зумовлено як гіпокальціємічною дією більшості антирезорбентів, так і можливим порушенням мінералізації кісткової тканини при застосуванні деяких стимуляторів кісткоутворення. Відомо, що проліферація та диференціювання остеобластів та остеокластів, синтез специфічних білків, ферментів, мінеральний обмін кістки регулюється в першу чергу активними метаболітами вітаміну D3, 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.

Всім хворим ми призначали препарати вітаміну D (оксидевит, алфакальцидол, альфафоркал) у поєднанні із препаратами кальцію: остеогенон по 1 капс 2 рази на добу або кальцеїн по 1-2 таб на добу.

Серед сучасних антирезорбтивних препаратів у дітей застосовуються тільки міакальцик та один з бісфосфонатів – генерик памідронової кислоти «Паміред». Антирезорбтивна ефективність міакальци-

ку достатньо висока, при інтраназальному введенні майже відсутня побічна дія, але препарати кальцитоніну мають короткострокову дію в зв'язку зі швидким руйнуванням гормону. Кальцитонін лише інгібує остеокласти й потребує повторного введення, тому що перерва в застосуванні призводить до відновлення активності пригнічених остеокластів, втрати ефекту. Бісфосфонати незворотно руйнують активні остеокласти, пригнічують міграцію попередників остеокластів у кісткову тканину та забезпечують стабільне підвищення мінеральної щільності кісткової тканини, зокрема «Паміред», зв'язуючись із кристалами фосфату кальцію (гідроксиапатитом), інгібує розчинення останнього. Тобто він не викликає порушень мінералізації кісткової тканини й надмірного пригнічення кісткового моделювання.

Умовою призначення міакальцику та «Паміреду» був рівень Ca сироватки вище 2,3 моль/л. Міакальцик був застосований у 10 хворих – двом хворим міакальцик вводився інтраназально в поєднанні з остеогеноном у віковій дозі. «Паміред» застосовувався в 16 хворих у дозі 30-60-90 мг залежно від віку шляхом разових в/венних інфузій кожні 3 міс. на тлі обов'язкового призначення препаратів Ca в дозі 500-1000 мг/добу. В 9 випадках було виконано 4 інфузії, в 6 випадках – 3. Основним критерієм ефективності проведеного лікування було покращення рентгенденситометричних показників. Застосування міакальцику в поєднанні з остеогеноном за нашими даними достатньо ефективне – відзначене покращення показників щільності кісткової тканини в динаміці через 12-18 міс. на $0,064 \pm 0,014$ г/см². Поєднання міакальцику з альфакальцидом (стимулятор колагену I типу) в 4 хворих дозволило збільшити щільність кісткової тканини в ті ж строки на $0,071 \pm 0,011$ г/см² ($p < 0,01$), зменшилась частота переломів. При застосуванні «Паміреду» вже через 3 міс після першого введення було відзначене покращення показників щільності кісткової тканини в середньому на $0,032 \pm 0,012$ г/см² та Z-показника на 0,2-0,4, а після 4-х інфузій (12 міс від початку лікування) щільність кісткової тканини зростала на $0,097 \pm 0,012$ г/см². У

3-х із 4-х обстежуваних хворих уже після першої інфузії паміреду спостерігалось зниження рівня кісткових маркерів, у першу чергу - β -Cross Laps (маркеру резорбції кістки). Після проведення чотирьох інфузій надалі 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 5 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 зв'язку із вищевикладеним, нами вперше на теренах колишнього СРСР застосований у 5 хворих при лікуванні патологічного перелому стегна та виконанні коригуючої остеотомії стегна при варусній деформації для МОС телескопічний інтрамедулярний стрижень, який «росте». Дана конструкція передбачає проходження дистальної зони росту стегнової кістки. Спостереження за оперованими пацієнтами в динаміці через рік після операції не виявило негативних наслідків застосування стрижня, який «росте»: ріст стегнової кістки в довжину здійснювався нормально, в оперованих пацієнтів були відсутні патологічні переломи та розвиток деформацій стегнової кістки.

Таким чином на тлі терапії, що проводилась, в усіх хворих відзначена позитивна клінічна динаміка, яка проявлялась у зниженні частоти переломів у 2-3 рази, зменшенні або зникненні больового синдрому, наростанні рухової активності. Клінічні показники підтверджували дані об'єктивного дослідження (рентгенівська денситометрія). За нашими даними «Паміред» з подальшим

призначенням міакальцику в поєднанні з остеогеноном можуть бути з успіхом застосовані в дітей з недосконалим остеогенезом, а застосування конструкцій, що «ростуть», при хірургічному лікуванні дозволяє попередити виникнення патологічних переломів та рецидивів деформацій кісток.

Література

1. *Riggз Б.Л., Мелтон III Л.Дж.* Остеопороз. / Пер. С англ. – М.: СПб: «Невський діалог», 2000. – 560 с.
2. Остеопороз: епидемиологія, клініка, діагностика, профілактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
3. Памидроновая кислота в лечении заболеваний костной ткани. /под ред проф. Поворознюка В.В. – К., 2010. – 220 с.
4. *Поворознюк В.В., Свтушенко О.О.* Міакальцик в профілактиці та лікуванні метаболічних захворювань скелета. // Проблеми остеології. – 1999. – Т.2, №1. – С.62-69.
5. *Abildgaard N., Rangby J. et al.* Long-term oral pamidronate treatment inhibits osteoclastic bone resorption and bone turnover without affecting osteoblastic function in multiple myeloma // Eur J Hematol. – 1998. – 61(2). – P. 128-134.
6. *Blau L.A., Hoehns L.G.* Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain // Ann Pharmacother. – 2003. – 37(4). – P.564-570.
7. *Lehmann H.W., Herbold M., Bodman J. Von et al.* Osteogenesis imperfecta. Aktuelles Therapiekonzept // Monatsschr Kinderheilkd. – 2000. – 148. – P. 1024-1029.
8. *Munns C.F., Rauch F., Zeitlin L., Fassier F.* Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate // J Bone Miner Res. – 2004. – 19. – P. 1779 – 1786.
9. *Olszaneska M., Lebedowski M., Matusik H. et al.* Evaluation of bone mineral density in selected regions of the skeleton in children with osteogenesis imperfecta and gipophosphatemic rickets // Pol. Tyg. Lek. – 1999. – Vol.50, №№44-47. – P. 32 – 34.
10. *Rauch F., Manus G., Land Ch., Glorieux F.H.* Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuations. // J Clin Endocrinol Metab. – April 2006. – 91(4). – P. 1268 -1274.
11. *Rauch F., Glorieux F.H.* Osteogenesis imperfecta. // Lancet. – 2004. – 363. – P. 1377-1385.
12. *Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R.* Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. // Cur Med Res Opin. – 20. – P. 1291-1300.