

Медикаментозна корекція структурного стану кісткової тканини у пацієнтів з різними формами хвороби Брайцева-Ліхтенштейна

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

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

У статті представлено сучасний погляд на медикаментозну антиостеопоротичну терапію у пацієнтів з різними формами хвороби Брайцева-Ліхтенштейна. На тлі проведених фундаментальних досліджень структурного стану кісткової тканини за наявності цієї патології удосконалено та апробовано медикаментозну корекцію його порушень залежно від змін метаболізму кісткової тканини, форми, клінічних та ортопедичних проявів захворювання, віку пацієнта.

У статті 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 із групи бісфосфонатів при різних формах хвороби Брайцева-Ліхтенштейна.

Представлену медикаментозну терапію успішно апробовано у 16 пацієнтів із хворобою Брайцева-Ліхтенштейна. Ефективність проведеного лікування підтверджується зменшенням або усуненням болювого синдрому, призупиненням прогресування патологічних осередків у кістках нижніх кінцівок, покращенням структурного стану кісткової тканини та її метаболізму.

Ключові слова: хвороба Брайцева-Ліхтенштейна, фіброзна дисплазія, патологічні переломи, деформації кісток, медикаментозна терапія, бісфосфонати, препарати памідронової кислоти.

Medication correction of the bone tissue's structural condition in patients with different forms of Braitsev-Lichtenstein disease

Yu. M. Guk, A. M. Zyma, T. A. Kincha-Polishchuk, A. I. Chewerda, O. Yu. Skuratov

The article presents a modern view on anti-osteoporotic medication therapy in patients with various forms of Braitsev-Lichtenstein disease. Against the background of fundamental studies of the bone tissue's structural condition in this pathology improved and tested medication correction of its disorders depending on changes in bone metabolism, shape, clinical and orthopedic manifestations of the disease, the patient's age. The article presents the rationale, general principles and features of anti-osteoporotic therapy; indications and contraindications to it; dose calculations and regimens for the use of certain medications, including from the group of bisphosphonates in various forms of Braitsev-Lichtenstein disease.

The presented medication therapy has been successfully tested in 16 patients with Braitsev-Lichtenstein disease. The effectiveness of the treatment is confirmed by the reduction or elimination of pain, stopping the progression of pathological diseases on average in the bones of the lower extremities, improving the structural condition of bone tissue and its metabolism.

Keywords: Braitsev-Lichtenstein disease, fibrous dysplasia, pathologic fracture, bone deformities, medical therapy, bisphosphonates, pamidronic acid drug.

Медикаментозная коррекция структурного состояния костной ткани у пациентов с различными формами болезни Брайцева-Лихтенштейна

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

В статье представлен современный взгляд на медикаментозную антиостеопоротическую терапию у пациентов с различными формами болезни Брайцева-Лихтенштейна. На фоне проведенных фундаментальных исследований структурного состояния костной ткани при наличии этой патологии усовершенствована и апробирована медикаментозная коррекция его нарушений в зависимости от изменений метаболизма костной ткани, формы, клинических и ортопедических проявлений заболевания, возраста пациента.

В статье приведены обоснование, общие принципы и особенности антиостеопоротической терапии; показания и противопоказания к ней; расчеты доз и схемы применения тех или иных препаратов, в том числе из группы бисфосфонатов при различных формах болезни Брайцева-Лихтенштейна.

Представленная медикаментозная терапия успешно апробирована у 16 пациентов с болезнью Брайцева-Лихтенштейна. Эффективность проведенного лечения подтверждается уменьшением или устранением болевого синдрома, приостановлением прогрессирования патологических очагов в костях нижних конечностей, улучшением структурного состояния костной ткани и ее метаболизма.

Ключевые слова: болезнь Брайцева-Лихтенштейна, фиброзная дисплазия, патологические переломи, деформации костей, медикаментозная терапия, бисфосфонаты, препараты памидроновой кислоты.

Хвороба Брайцева-Ліхтенштейна (ХБЛ) – системне захворювання скелета, що проявляється спотвореним формуванням кісткової тканини, виникненням патологічних осередків фіброзної тканини в одній чи в декількох кістках, їхньою механічною неповноцінністю, формуванням вільових деформацій довгих кісток та патологічними переломами, які зі свого боку спричиняють ранню інвалідизацію та соціальну дезадаптацію пацієнтів [1–5].

Значна поширеність цієї хвороби, різноманіття та поліморфізм клінічних проявів захворювання, виникнення остеопоротичних змін у кістковій тканині, відсутність адекватних та ефективних сучасних методів діагностики, медикаментозної антиостеопоротичної терапії та хірургічного лікування призводить до катастрофічних наслідків у формі порушення чи втрати функції ходьби та опори [1–5].

Як відомо, літературні публікації, що присвячені дослідженню хвороби Брайцева-Ліхтенштейна, перенасичені інформацією щодо її етіопатогенетичних аспектів, клініко-ортопедичних проявів та хірургічних методик корекції деформацій довгих кісток та оперативного лікування патологічних

поротичних змін у кістковій тканині, відсутність адекватних та ефективних сучасних методів діагностики, медикаментозної антиостеопоротичної терапії та хірургічного лікування призводить до катастрофічних наслідків у формі порушення чи втрати функції ходьби та опори [1–5].

переломів. Проте наукові періодичні видання надають обмежену інформацію про застосування медикаментозної терапії у пацієнтів із цією патологією, зокрема щодо застосування препаратів із групи бісфосфонатів, вони вказують на поодинокі дослідження, що стосуються даного питання.

Так, відомий канадський дослідник Francis H. Glorieux з колегами у 2003 р. [6] застосував у лікуванні 18 пацієнтів дитячого віку із поліосальною формою ХБЛ препарати памідронової кислоти та відзначив у них зменшення больового синдрому, покращення метаболізму кісткової тканини. Про це свідчило зниження рівня маркера остеорезорбції та покращення структурного стану кісткової тканини (підвищення Z-критерію за рентген-денситометричними даними).

Zacharin M. та O'Sullivan M. у 2000 р. [7] також використали препарати памідронової кислоти у 5 пацієнтів дитячого віку та 4 дорослих із поліосальною формою захворювання та синдромом Олбрайта. Вони зафіксували значне зниження больового синдрому та покращення рухливості пацієнтів, зниження рівня маркера ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину і покращення денситометричних показників структури кістки.

На зменшення болю в кістках, покращення рентгенологічних даних (зменшення патологічних осередків, покращення структури кісток), нормалізацію рівня гідроксипроліну та лужної фосфатази свідчать дослідження Charurlat R.D. та Delmas P.D. [8], які застосовували препарати памідронової кислоти у 20 пацієнтів із ХБЛ.

Отже, в англійських літературних джерелах останнього часу з'явилась незначна кількість публікацій, які свідчать про ефективність медикаментозної терапії пацієнтів дитячого віку із хворобою Брайцева-Ліхтенштейна препаратами із групи антирезорбентів, а саме бісфосфонатів – похідних памідронової кислоти. Як зазначають видання, у пацієнтів із ХБЛ після терапії цими препаратами покращується структурно-функціональний стан кісткової тканини, нарощується кісткова маса, зменшуються явища системного остеопорозу та кількість патологічних переломів кісток [6–10].

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

Відомо, що показаннями до застосування препаратів памідронової кислоти із групи бісфосфонатів є захворювання з підвищеною остеокластичною резорбцією (хвороба Педжета, деформуюча остеоидистрофія Педжета, деформуючий остейт Педжета, спадкова прогресуюча остеоидистрофія; гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами). Гістологічні та біохімічні прояви ХБЛ і захворювання кістки Педжета, які мають подібні клініко-лабораторні прояви, призводять до підвищеної остеокластичної резорбції при ХБЛ, що обґрунтовує показання до лікування препаратами з групи бісфосфонатів пацієнтів саме у хворих з поліосальною формою фіброзної дисплазії.

Метою застосування даних препаратів є зниження кісткової резорбції при підвищеній остеокластичній активності, що є характерним для ХБЛ, а саме – її поліосальної форми. Підґрунтям до застосування препаратів із групи бісфосфонатів у пацієнтів із ХБЛ можливо вважати дослідження змін структурного стану кісткової тканини та її метаболізму і доведення

факту підвищення остеокластичної активності у деяких пацієнтів при різних формах ХБЛ. Проте, незважаючи на успіхи світової спільноти, що досягнуті при лікуванні бісфосфонатами пацієнтів із ХБЛ, залишається низка невирішених питань, що стосуються цієї терапії.

Застосування антиостеопоротичних препаратів при поліосальній формі ХБЛ має за мету:

- покращення структурно-функціонального стану кісткової тканини СФСКТ, її метаболізму,
- покращення якості життя у цих пацієнтів шляхом збільшення кісткової маси,
- потовщення кортикального шару кісток, зменшення кількості патологічних переломів,
- попередження виникнення деформацій довгих кісток верхніх та нижніх кінцівок та відновлення у них чи покращення функції ходьби та опори.

Проте в інструкції до застосування препаратів памідронової кислоти дитячий вік є протипоказанням, а фіброзна дисплазія не перерахована у списку захворювань, при яких застосовуються ці препарати. Незважаючи на це, відомо, що у більшості країн світу (США, Канада, Франція, Італія, Велика Британія) були проведені наукові дослідження, які продемонстрували ефективність застосування даних препаратів у дітей з поліосальною формою фіброзної дисплазії. Також відомо, що ортопеди з інших країн у своїй практиці застосовували дану групу препаратів поза інструкцією (off-label), отримуючи дозвіл від батьків дітей, яким проводили дану медикаментозну терапію. У світовій практиці відомі деякі фахівці, які успішно застосовували (Charurlat R.D., Delmas P.D., 2004; Plotkin H., Rauch F., Glorieux F.H., 2003; Lala R., Matarazzo P., Andreo M., 2006) препарати памідронової кислоти при цій нозології у дітей вже понад півтора десятиріччя.

В Україні препарати памідронової кислоти при лікуванні поліосальної форми фіброзної дисплазії у пацієнтів різних вікових груп, в тому числі дитячого віку, не застосовували, не дивлячись на відповідні зміни метаболізму кісткової тканини, маркерів кісткового обміну та чіткі показання до їхнього застосування.

Фіброзна дисплазія є захворюванням, що рідко зустрічається (1: 20000–30000 новонароджених). З цим, на наш погляд, пов'язано те, що ведучі світові фармацевтичні компанії не провели масштабних досліджень щодо цієї проблеми та не внесли відповідні корективи в протипоказання та показання. В усьому світі умовою до застосування препаратів памідронової кислоти у хворих дітей із фіброзною дисплазією є отримання дитячим ортопедом згоди на введення цих препаратів від батьків дітей та наявність позитивного висновку комітету з біоетики медичного закладу, в якому проводиться дана терапія. Нами було отримано дозвіл на застосування препаратів памідронової кислоти («паміфос», «паміред», «паміредін» та ін.) із групи бісфосфонатів 2-го покоління у комісії щодо питань координації та нормативно-правового забезпечення клінічних випробувань при Президії НАМН України.

Отже, розроблення загальних позицій медикаментозної антиостеопоротичної терапії у пацієнтів із ХБЛ є важливим медично-соціальним завданням та повинно базуватись на підставі дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини та її метаболізму (ступеня вираженості остеопоротичних змін) і залежати від форми захворювання, віку пацієнта та клініко-ортопедичних проявів.

Мета дослідження: покращення результатів лікування пацієнтів із різними формами хвороби Брайцева-Ліхтенштейна шляхом удосконалення медикаментозної корекції порушень структурного стану кісткової тканини залежно від форми захворювання, особливостей клінічного перебігу, біохімічних і рентген-денситометричних змін та віку пацієнта.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі травматології та ортопедії дитячого віку ДУ «ІГО НАМНУ» за період з 2015 до 2020 рр. на лікуванні перебували 16 пацієнтів з ХБЛ (з поліосальною формою – 6 хворих, із синдромом Олбрайта – 5, з хворобою Кампаначчі – 5), яким було застосовано медикаментозну антиостеопоротичну терапію. Вік пацієнтів варіював від 6 до 28 років, 13 хворих були дитячого віку.

Отже, медикаментозну антиостеопоротичну терапію було застосовано у загальній групі, в яку увійшли 16 пацієнтів з ХБЛ. Усім пацієнтам загальної групи застосовували базисну антиостеопоротичну терапію, яка включала в себе препарати кальцію і вітаміну D та призначалось обов'язкове дослідження рівня кальцію та вітаміну D у сироватці крові як до, так і під час проведення лікування.

Десяти пацієнтам загальної групи з вираженим больовим синдромом у кістках та значними деформаціями уражених кісток нижніх кінцівок (з поліосальною формою – 4 хворих, з синдромом Олбрайта – 2 хворих, з хворобою Кампаначчі – 4 хворих) проводили антиостеопоротичну терапію, в основі якої, окрім базисної, використано препарати памідренової кислоти (ППК).

Кістковий метаболізм вивчали в усіх пацієнтів з ХБЛ, яким проводили медикаментозну терапію шляхом дослідження маркерів кісткоутворення (totalP1NP), остеорезорбції (b-CrossLaps (β-CTX)) та циклу ремоделювання (остеокальцин). Також досліджували рівень 25 (ОН) вітаміну D (вітамін D загальний) як маркера гормональної ланки ремоделювання кісткової тканини.

Під час дослідження використовували метод імуноферментного аналізу на аналізаторі Elecsys фірми Roche (RocheDiagnostics, 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) досліджували шляхом застосування рентген-денситометричного методу дослідження та оцінки T і Z-критерію у групі пацієнтів яким застосовували препарати памідренової кислоти – до терапії – 10 хворих, після неї – 3 хворих.

Ефективність проведеної медикаментозної терапії оцінювали клінічно за зменшенням або усуненням больового синдрому (за даними клінічного дослідження – зниження балів за шкалою ВАШ, яка застосовувалась у пацієнтів старше 10 років); параклінічно – за зниженням рівня b-CrossLaps у сироватці крові через 6–12 міс та підвищенням рівня Z-критерію поперекового відділу хребта через рік від початку лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було розроблено наступні напрямки медикаментозної корекції СФСКТ у хворих з різними формами ХБЛ залежно від ступеня ураження кісткової тканини:

- медикаментозна терапія у комбінації з хірургічним втручанням у пацієнтів із ХБЛ;
- самостійна медикаментозна терапія у пацієнтів, яким не показані або протипоказані хірургічні втручання.

Основою до удосконалення медикаментозної терапії при ХБЛ стали фундаментальні рентген-денситометричні та біохімічні дослідження порушень СФСКТ та її метаболізму, розуміння патогенезу цього захворювання, які дали можливість провести визначення різних схем, доз, комбінації ППК з іншими антиостеопоротичними препаратами залежно від форми ХБЛ та змін стану кісткової тканини.

Метою удосконаленої і застосованої антиостеопоротичної терапії було досягнення значного зменшення кісткової резорбції та збільшення приросту кісткової маси у пацієнтів. Це клінічно сприяє зменшенню або зникненню больового синдрому, призупиненню чи зменшенню прогресування ві-

сьових деформацій кінцівок та кількості патологічних переломів, а рентгенологічно – призупиненню прогресування патологічних осередків фіброзної дисплазії чи остеодисплазії, або до їхнього регресування.

Вибір тих чи інших препаратів для медикаментозної терапії остеопорозу у всіх пролікованих хворих був індивідуальним та залежав насамперед від форми захворювання, ступеня остеопорозу та віку пацієнтів. Зрозуміло, що на призначення тих чи інших антиостеопоротичних препаратів вплинули різні фактори, в тому числі форма захворювання, маса тіла пацієнта, кількість уражених кісток та ступінь їхнього ураження, 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 чи лабораторних показників (наприклад, при зниженні рівня Са у сироватці крові при застосуванні ППК можливим було призначення препаратів Са у підвищеній дозі або відмова від подальшої інфузії).

Усім пацієнтам, яким застосовували терапію ППК, проводили дослідження стану кісткової тканини шляхом визначення рівня маркера остеорезорбції – β-CrossLaps у сироватці крові та МЩКТ з подальшим вирахуванням Z-критерію за «золотим стандартом» для дитячого віку та T-критерію – для дорослих. Досліджували мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) в поперековому відділі хребта (L1-L4) (оцінювали Z-критерій) шляхом застосування двоенергетичної рентгенівської денситометрії на апараті DXA фірми G.E. MedicalSystems, LUNAR.

Ступінь остеорезорбції до лікування (показник β-CrossLaps) оцінювали шляхом порівняння з референтними нормативними базами норм дітей відповідних вікових груп, а результати рентген-денситометричного дослідження – з нормою, відповідно до рекомендацій International Society for Clinical Densitometry, 2013 [11, 12]. Обов'язковим було визначення рівня Са сироватки крові до та через 48 год після інфузії ППК для запобігання можливій гіпокальціємії.

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

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

- клінічно – біль у кістках у пацієнтів із поліосальною формою ХБЛ, синдромом Кампаначчі із значною площею патологічного осередку у кістці (у більшості випадків стенова кістка та великогомілкова кістка), посилення вісьових деформацій кісток нижніх кінцівок;
- рентгенологічно – виражене прогресування патологічних осередків чи осередку фіброзної дисплазії (збільшення осередків, витончення кортикального шару, вздуття, посилення рентгенологічного симптому «матового скла»);
- зміни рентген-денситометричних показників (Z-критерію від -1,1 до -1,5 та нижче);
- зміни показника остеорезорбції у сироватці крові пацієнтів з різними формами ХБЛ від 0,500 нг/мл до 3,5 нг/мл.

Залежно від змін стану кісткової тканини пацієнтам призначали різні схеми медикаментозної терапії, а саме: базисну терапію та базисну терапію в комбінації з ППК.

ППК застосовували у дозі 0,5–1,0 мг/кг на добу протягом 1–2–3 діб з інтервалом між циклами інфузії 3–4 міс терміном від 9 міс до року.

Результати клінічного дослідження, рентген-денситометричного дослідження, маркерів кісткового обміну у пацієнтів, яким проводили медикаментозну терапію препаратами памідренової кислоти

Рік народж.	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	β Crosslaps		Хребет	Пр. стег	Лів. стег	P1NP	V.D.	Остео-кальцин	β 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

Показаннями до базисної терапії були усі випадки захворювання ХБЛ із больовим синдромом, нормальними показниками β-CrossLaps до 0,500 нг/мл та Z-критерію до -1,0 SD.

Усі пацієнти одержували 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 у дозі 1000–2000 МО на добу незалежно від змін ССКТ протягом усього терміну лікування.

Застосування базисної терапії у сукупності з використанням препаратів памідренової кислоти або інших бісфосфонатів у дозі 0,5 мг/кг призначали у випадках поліосальної форми захворювання та синдрому Кампаначчі за наявності больового синдрому та невеликою площею ураження кісток патологічними осередками, незначно виражених вільових деформацій кісток нижніх кінцівок та змінах β-CrossLaps від 0,500 нг/мл до 1,5 нг/мл, а Z-критерію від -1,1 до -1,5 SD.

Показаннями до базисної терапії у комбінації із застосуванням препаратів памідренової кислоти у дозі 1 мг/кг були пацієнти з вираженим больовим синдромом, значною площею та ступенем ураження стегнової та великогомілкової кісток, значними вільовими деформаціями при поліосальній формі захворювання та синдромом Олбрайта, з вираженим больовим синдромом та значною площею ураження великогомілкової кістки при синдромі Кампаначчі і змінами показників β-CrossLaps від 1,5 нг/мл і вище, Z-критерію – від 1,5 SD та нижче.

Кількість циклів залежала від порушень ССКТ, які було виявлено до лікування, динаміки їхніх змін під час терапії, від реакції організму на первинне введення ППК та площі і ступеня ураження кістки чи кісток осередками фіброзної тканини. Також у випадку різкого зниження рівня Са, підтверженого лабораторно після другої інфузії, наступну інфузію в межах одного циклу не проводили.

Слід зазначити, що у деяких випадках, коли прослідковувалися клініко-лабораторні «ножиці», а саме – виражений

больовий синдром, значна площа ураження кісток, прогресування та збільшення об'єму патологічних осередків за умови незначних змін параклінічних показників (β-CrossLaps і Z-критерію) – питання дози препаратів ППК та кількості інфузій вирішувалося індивідуально, перевага надавалася клінічним даним.

Уведення ППК інколи приводило до м'якого зниження рівня Са у сироватці від нормальних показників (2,2–2,6 ммоль/л) до 1,9–2,1 ммоль/л. Ці зміни були зафіксовані в одного хворого під час першого циклу лікування, але в подальшому вони стали менш помітними та відзначались рідко (після другого циклу – у двох хворих, після третього циклу – в одного хворого з поліосальною формою ХБЛ).

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

Ефективність проведеної медикаментозної терапії оцінювали за зниженням рівня β-CrossLaps у сироватці крові пацієнтів через 6 міс та підвищення рівня Z-критерію поперекового відділу хребта через рік від початку лікування. Терміни для оцінювання ефективності терапії були визначені згідно з рекомендаціями Міжнародної Асоціації Остеопорозу. Пацієнтам віком до 5 років не виконували рентгенівську денситометрію (згідно з рекомендаціями International Society for Clinical Densitometry, 2013), а оцінювання ефективності лікування у них проводили лише за клінічними даними та змінами маркера остеорезорбції.

В усіх пацієнтів загальної групи до лікування зафіксовано больовий синдром, що проявлявся болем в уражених кістках верхніх та нижніх кінцівок у спокої та після навантаження. Проте слід зазначити, що інтенсивність та вираженість даного синдрому при різних формах ХБЛ відрізнялася за інтенсивністю.

Так, за шкалою ВАШ до застосування медикаментозного лікування у пацієнтів з ХБЛ були наступні показники:

– загальна група (16 хворих) (0–5 балів) із середнім значенням 2,2 бали;

– I група пацієнтів (6 хворих) (0–1 бал), яким застосовували лише базисну терапію із середнім показником 0,3 бали;

– II група пацієнтів (10 хворих) (1–5 балів), яким застосовували базисну терапію у комбінації з препаратами памідронової кислоти із середнім значенням 3,5 бали.

Також хворі усіх груп відзначали посилення інтенсивності болю за останніх 6–12 міс до початку медикаментозної терапії.

Разом зі скаргами на біль у кістках у усіх пацієнтів загальної групи зафіксовано вісьові деформації кісток нижніх кінцівок різного ступеня вираженості, значні патологічні осередки довгих кісток нижніх кінцівок та порушення функції ходьби та опори від незначної до різко вираженої.

Слід зазначити, що після проведеної медикаментозної антиостеопоротичної терапії у пацієнтів усіх груп знизилась інтенсивність болювого синдрому, а в деяких випадках скарги на біль були відсутні.

Так, за шкалою ВАШ зафіксовано покращення в кожній групі пацієнтів:

– загальна група (16 хворих) – середнє значення 0,7 бали;

– I група (6 пацієнтів) – застосовували лише базисну терапію – середній показник 0 бали;

– II група (10 хворих) – застосовували базисну терапію у комбінації з препаратами памідронової кислоти – середнє значення 1,3 бали.

Пацієнтами відзначено покращення ходьби та опори, можливість проходити більшу відстань без болювого синдрому в кістках. Рентгенологічно у трьох випадках було зафіксовано покращення структури кісткової тканини – потовщення кортикального шару, призупинення прогресування патологічних осередків.

Результати клінічного дослідження, даних рентген-денситометричного дослідження та маркерів кісткового обміну у пацієнтів, яким проводили медикаментозну терапію препаратами памідронової кислоти, представлені у таблиці. Серед маркерів кісткового обміну проведений аналіз лише маркера остеорезорбції як показника ефективності проведеної терапії бісфосфонатами.

Згідно з даними таблиці, у пацієнтів із синдромом Кампаначчі до лікування зафіксовано найбільш високі значення маркера остеорезорбції (1 хворий – 1,64 нг/мл, 2 хворий – 2,77 нг/мл, 3 хворий – 3,23 нг/мл, 4 хворий – 3,35 нг/мл), що свідчить про значну остеокластичну активність у ділянці патологічного осередку великогомілкової кістки. Проте зміну рентген-денситометричного показника (Z-критерій, -3,5 SD) зафіксовано лише в одного пацієнта на ураженій кінцівці.

Після проведеної терапії через 6–12 міс у пацієнтів з даною формою ХБЛ відзначається в усіх випадках зниження рівня β -CrossLaps від (1 хворий – 1,31 нг/мл, 2 хворий – 1,98 нг/мл, 3 хворий – 1,91 нг/мл, 4 хворий – 2,49 нг/мл) 18,7% до 41% в різних випадках. В одного пацієнта із хворобою Кампаначчі після проведеної терапії зафіксовано значне покращення МШКТ на стороні ураження, про що свідчить зміна Z-критерію з -3,5 до 1,8 SD.

Аналізуючи дані пацієнтів з цією формою, потрібно сказати, що найбільше зниження у сироватці крові β -CrossLaps та нормалізація остеорезорбції при введенні препаратів памідронової кислоти отримано у двох пацієнтів, що мали найбільш високі показники до початку терапії (3,23–1,9 нг/мл; 3,35–2,49 нг/мл). Це свідчить про активну «реакцію» кісткової системи на терапію при значному порушенні циклу ремоделювання кісткової тканини. Водночас серед пацієнтів із синдромом Кампаначчі зафіксовано 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 полісальною формою ХБЛ (4 хворих) відзначено у всіх випадках зниження маркера остеорезорбції

β -CrossLaps після проведеної терапії через 6–12 міс (1 хворий – 1,84–0,97 нг/мл, 2 хворий – 1,88–1,62 нг/мл, 3 хворий – 2,34–1,98 нг/мл, 4 хворий – 2,01–1,87 нг/мл) та зниження інтенсивності болювого синдрому. В одного пацієнта із цією формою було проведено рентген-денситометричне дослідження, яке вказувало на покращення мінеральної щільності кісткової тканини через 1 рік після проведеної терапії в поперековому відділі хребта (Z-критерій -2 – -1,6 SD).

За наявності синдрому Олбрайта у двох пацієнтів, яким проводили терапію ППК, відзначено зниження маркера остеорезорбції β -CrossLaps з 3,01 нг/мл до 2,71 нг/мл та 3,46 нг/мл до 2,06 нг/мл відповідно. У першому випадку було проведено лише дві інфузії ППК, у другому – чотири протягом року. Дані результати свідчать про необхідність відповідності протоколу застосування ППК та більш тривалої терапії, яка має проводитися мінімум один рік. Це також підтверджується динамікою змін β -CrossLaps, що зафіксовано в одного пацієнта із синдромом Олбрайта, у якого була перерва у введенні ППК терміном 1 рік. Після першого введення відзначено 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. Така сама динаміка зафіксована і щодо інтенсивності болювого синдрому.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що ефективність застосованої терапії не залежала від дози ППК та форми ХБЛ (див. таблицю). Проте відзначено тенденцію до взаємозв'язку між змінами маркера остеорезорбції та його зниженням залежно від початкових змін, які було виявлено до терапії – чим показник був вищий, тим більш ефективною була терапія, що проявлялося у зниженні інтенсивності болювого синдрому, покращенні структури кісткової тканини як в ділянці вогнища, так і поза ним.

Отже, результати медикаментозної антиостеопоротичної терапії із застосуванням препаратів групи бісфосфонатів свідчать про зменшення болювого синдрому та підвищення щільності вогнищ фіброзної дисплазії. Терапія сприяє «дозріванню» вогнищ та потенційно обмежує можливий ріст та утворення нових патологічних осередків.

ВИСНОВКИ

1. Проведені клініко-ортопедичні, рентгенологічні, рентген-денситометричні та біохімічні дослідження дозволили обґрунтувати та розробити загальні принципи, показання і особливості використання медикаментозної антиостеопоротичної терапії із застосуванням препаратів памідронової кислоти у пацієнтів із хворобою Брайцева-Ліхтенштейна залежно від форми захворювання, ступеня вираженості болювого синдрому, порушення структурного стану кісткової тканини та її метаболізму, об'єму патологічного осередку чи осередків в довгих кістках нижніх кінцівок та віку пацієнта.

2. Результати застосування медикаментозної антиостеопоротичної терапії у пацієнтів з хворобою Брайцева-Ліхтенштейна з використанням у тому числі препаратів памідронової кислоти свідчать про її ефективність та доцільність застосування. Про це свідчить зменшення або усунення болювого синдрому (за даними клінічного дослідження – зниження балів за шкалою ВАШ), призупинення прогресування патологічних осередків у стегновій та великогомілкової кістках, покращення структурного стану кісткової тканини (за даними рентген-денситометричного дослідження – підвищення рівня Z-критерій) і метаболізму кісткової тканини (за даними біохімічного дослідження – зниження рівня маркера остеорезорбції у сироватці крові (β -CrossLaps) у пацієнтів з хворобою Брайцева-Ліхтенштейна.

Відомості про авторів

Гук Юрій Миколайович – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (044) 486-79-44

<https://orcid.org/0000-0002-4213-3560>

Зима Андрій Миколайович – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0001-5443-2499>

Кінча-Поліщук Тамара Анатоліївна – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-5796>

Чеверда Андрій Іванович – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-8278>

Скуратов Олександр Юрійович – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (044) 486-29-73. E-mail: a.skuratov@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0001-8128-4196>

Information about the author

Guk Yurii M. – SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» by NAMS of Ukraine, 01054, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str; tel.: (044) 486-79-44

<https://orcid.org/0000-0002-4213-3560>

Zyma Andrii M. – SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» by NAMS of Ukraine, 01054, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str; tel.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0001-5443-2499>

Kincha-Polishchuk Tamara A. – SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» by NAMS of Ukraine, 01054, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str; tel.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-5796>

Chewerda Andrii I. – SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» by NAMS of Ukraine, 01054, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str; tel.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-8278>

Skuratov Oleksandr Yu. – SI «The Institute of Traumatology and Orthopedics» by NAMS of Ukraine, 01054, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str; tel.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0001-8128-4196>

Сведения об авторах

Гук Юрій Николаевич – ГУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», 01054, г. Київ, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-79-44

<https://orcid.org/0000-0002-4213-3560>

Зима Андрей Николаевич – ГУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», 01054, г. Київ, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0001-5443-2499>

Кинча-Полищук Тамара Анатольевна – ГУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», 01054, г. Київ, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-5796>

Чеверда Андрей Иванович – ГУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», 01054, г. Київ, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0002-7632-8278>

Скуратов Александр Юрьевич – ГУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», 01054, г. Київ, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (044) 486-29-73

<https://orcid.org/0000-0001-8128-4196>

ПОСИЛАННЯ

- Braitsev VR. Fibrous osteodystrophy. M.: Medgiz. 1947. 123 p.
- Volkov MV, Abalmasova EA, Dedova VD, Ter-Ehyazarov HN. Pediatric Traumatology and Orthopedics. M.: Medicine. 1983. 460 p.
- Volkov MV, Samoilova LY. Fibrous osteodysplasia. M.: Medicine. 1973. 167 p.
- Dolnytskyi OV. Congenital malformations. Basics of diagnosis and treatment. K.: Business polygraph; 2009. 516–523.
- Zatsepin ST. Bone pathology of adults. M.: Medicine. 2001. 512 p.
- HoracioPlotkin, FrankRauch, LeonidZeitlin, CraigMunns, Rose-Travers, Francis H. Glorieux Effect of Pamidronate Treatment in Children with Polyostotic Fibrous Dysplasia of Bone J. Clin. Endocr. &Metabol.. 2003;88:4569-75.
- Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. J Pediatr. 2000;137:403-9.
- Chapurlat R.D., Delmas P.D., Liens D., Meunier P.J. Long-terme effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res. 1997;12:1746-52.
- Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. Med Klin. 1998;93:352-9.
- Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, deSanctis C Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune Albright syndrome. Acta Paediatr. 2000;89:188-93.
- SerumCrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. Crofton P. M., Evans N., Taylor M. R. H., Holland C. V. Clin. Chemistry. 2002;48(4):671-3.
- Procollagen Type I amino-terminal propeptide : pediatric reference data and relations hip with procollagen type I carboxy I-terminal propeptide. Crofton P. M., Evans N., Taylor M. R. H., Holland C. V. Clin. Chemistry. 2004;50(11):2173-6.

Стаття надійшла до редакції 12.02.2021. – Дата першого рішення 16.02.2021. – Стаття подана до друку 28.04.2021