

Несовершенный остеогенез: наш опыт применения бисфосфонатов у детей

А. А. Лапин, Н. Н. Пупышев, Т. В. Куракина,
В. Ю. Хапалова, В. И. Репин

Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

Введение. Несовершенный остеогенез (НО; по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — Q78.0. Незавершенный остеогенез) (НО) — наследственное генетическое заболевание соединительной ткани, причиной которого является нарушение первичной структуры коллагена или его недостаточный синтез, что обусловлено мутацией в генах *COL1A1* и *COL1A2*^{*}, характеризующееся недостаточным развитием и уменьшением массы костной ткани и ее повышенной ломкостью.

Применение бисфосфонатов (БФ) в настоящее время является «золотым стандартом» лечения НО для повышения плотности костной ткани и снижения риска возникновения переломов. Показания к началу терапии определяются с учетом тяжести заболевания: частоты переломов, степени нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), наличия деформаций скелета и задержки физического развития.

Материалы и методы. В травматолого-ортопедическом отделении Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) лечение БФ (памидроновой кислотой) применяется с 2017 г. по рекомендациям НИДОИ им. Г. И. Турнера (Санкт-Петербург)^{**}. С 2018 г. по настоящее время применяется золедроновая кислота (ЗК) («Аккласта», «Резокластин», «Золера», «Золедроновая кислота»). Терапия БФ у детей с НО проводится off-label.

Всем пациентам перед началом терапии БФ проведена консультация в НИДОИ им. Г. И. Турнера. Кроме того, у больных НО выполнены следующие мероприятия: общий (клинический) анализ крови развернутый; общий (клинический) анализ мочи; анализ крови биохимический.

^{*} *COL1A1* и *COL1A2* — гены, кодирующие $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепи коллагена I типа соответственно (англ. genes encoding $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -chains of type I collagen, respectively).

^{**} В настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера.

мический, включая исследование уровня общего белка, уровня сывороточного кальция, уровня неорганического фосфора в крови, уровня 25-гидроксикальциферола витамина D, креатинина в крови, определение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы; исследование уровня кальция и фосфора в моче. Реализуется инструментальное обследование: рентгеноденситометрия (РДМ; поясничный отдел позвоночника (L1–L4)); рентгенография других отделов скелета (по показаниям).

Результаты и обсуждение. Терапию БФ получили за этот период 26 пациентов. В настоящее время проходят лечение 22 ребенка: 13 мальчиков и 9 девочек от 1 года до 17 лет. Генетиком установлен диагноз НО 1-го типа у 19 пациентов, 3-го типа у 3. На момент начала терапии у каждого ребенка было от 3 до 9 переломов костей.

Первое введение БФ у детей проводилось в условиях круглосуточного стационара для контроля за нежелательными реакциями, в частности развитием так называемого гриппоподобного синдрома, возникающего на 1–2-й день после 1-го введения. Он проявляется лихорадкой, ознобом, головной болью, миалгиями, артралгиями, оссалгиями. За время наблюдения подобные проявления были у 4 пациентов (18%). Нежелательные явления купируются применением пероральных нестероидных противовоспалительных средств в возрастных дозировках. Последующие введения БФ проводились в условиях стационара 1 дня. Нежелательных реакций не было.

Первое введение ЗК проводилось внутривенно капельно из расчета 0,0125 мг на кг массы тела; последующие введения — 0,025 мг на кг массы тела раз в 3 месяца у детей <2 лет и 0,05 мг на кг массы тела раз в 6 месяцев у детей >2 лет.

Внутривенные введения препарата проводятся капельно медленно (в течение 60–120 минут). Разведение препарата для внутривенной инфузии проводится 0,9%-м раствором натрия хлорида согласно таблице разведения. После окончания инфузии внутривенно струйно вводится глюконат кальция для профилактики транзиторного снижения уровня сывороточного кальция.

На фоне терапии БФ 1 раз в год проводится РДМ для оценки МПКТ. Проведение РДМ детям младше 5 лет ограничено вследствие возникновения в процессе исследования артефактов, обусловленных двигательной активностью ребенка и отсутствием должествующих норм для детей этой возрастной группы. Если по данным РДМ пояс-

нического отдела позвоночника у детей ≥ 2 лет z-оценка МПКТ более -2 , терапия проводится из расчета $0,025$ мг на кг массы тела 1 раз в 6 месяцев; более 0 — $0,025$ мг на кг массы тела 1 раз в 12 месяцев.

После проведения инфузии ЗК пациенты получают препараты кальция в пределах 250 мг в день и витамин D в течение 6 недель: новорожденные (до 1 месяца) — $1\,000$ МЕ в сутки; дети 1–12 месяцев — $1\,000$ – $3\,000$ МЕ в сутки; дети 1–18 лет — $3\,000$ МЕ в сутки. После 6 недель — поддерживающая доза витамина D и препараты кальция при лабораторном дефиците.

Благодаря применению такой методики инфузионной терапии ЗК достигнуто снижение количества переломов у пациентов с НО. На фоне проводимой терапии БФ за период 5 лет новые переломы произошли у 4 пациентов.

В ходе проведения РДМ в динамике выявлено увеличение МПКТ, что позволило перейти на режим введения 1 раз в год у 7 пациентов (32 %).

Заключение. Таким образом, консервативное лечение БФ детей с НО имеет положительный лечебный эффект, снижает риск переломов, улучшая качество жизни, и является безопасным. Лечение удобно для пациентов, т. к. препарат вводится в виде кратковременной инфузии, что легко может быть проведено в условиях стационара 1 дня.