

УДК 616–007–053.1

Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение

**В.В. Поворознюк¹, Е.Я. Гречанина²,
Н.И. Балацкая¹, В.М. Вайда³**

¹ Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, Киев

² Украинский институт клинической генетики Харьковского государственного медицинского университета, Харьковский специализированный медико-генетический центр

³ Ужгородский национальный университет. Украина

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, классификация, терапия бисфосфонатами

Несовершенный остеогенез (НО) — врожденное метаболическое заболевание кости, также известное как «врожденная недостаточность и ломкость кости», или болезнь Лобштейна – Вролика. НО встречается с частотой 1 на 10 000 — 20 000 живых новорожденных. В США около 15 000 пациентов страдают НО. Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс костей и мышц, вызывается дефектом в синтезе коллагена I типа, который является главным компонентом матрикса кости.

Патогенез заболевания. Выявлено более 200 мутаций в генах COL1A1 или COL1A2, кодирующих составные цепи коллагена I типа. Наиболее легкие и распространенные формы НО обусловлены преждевременной остановкой кодонов или дефектом, возникающим при сплайсинге РНК, что ведет к нарушению остеобластами биосинтеза I типа коллагена. В результате биосинтеза дефектного коллагена у пациентов с НО формирование костного матрикса нарушается, при этом изменяется баланс между резорбцией и формированием кости в сторону преобладания резорбции. Известно, что в норме, во время роста ребенка, преобладает формирование костной ткани, увеличиваются объем и прочность костных трабекул [6, 30, 32]. При НО более тонкие первичные трабекулы разрушаются, частично за счет неустойчивости коллагена и, возможно, из-за более высокого, чем в норме, физического напряжения внутри кости, которое стимулирует остециты к активизации локального ремоделирования, что делает эти участки уязвимыми для микротрещин [8, 9]. Все эти механизмы

могут способствовать нарушению первичной трабекулярной структуры кости и, таким образом, делать ее еще более слабой. Поэтому у растущего ребенка с НО — тонкая кость с нарушенной трабекулярной структурой, тонким корковым слоем и с высоким уровнем ремоделирования. В результате этого возникают деформации, а также увеличивается риск переломов [24, 42, 43].

Клиническая картина НО зависит от тяжести заболевания и может проявляться летальными вариантами, явными аномалиями скелета у детей или иметь типичную манифестацию у людей зрелого возраста. Из-за различной и многообразной клинической картины НО часто не диагностируют, пропускают или поздно верифицируют, или же пациента лечат под другим диагнозом.

У детей с НО выявляют задержку физического развития, сколиоз, прогрессирующие деформации длинных костей, тугоухость, патологию прорезывания зубов. Тяжесть заболевания обуславливается частотой переломов, прогрессирующей деформацией, хронической болью в костях и потерей подвижности [1, 3, 33].

Классификация несовершенного остеогенеза

В настоящее время широко применяют классификацию D. Sillence [15, 34], дополненную M. Ramachandran [29], которая базируется на данных клинического и рентгенологического обследования пациента и позволяет выделить четыре генетических типа заболевания (табл. 1). Следует отметить, что во время формулирования классификации считали, что НО наследуется как

Таблица 1. Классификация несовершенного остеогенеза Ramachandran M. (2008)

Тип НО	Генетический вариант	Дентиногенез	Костные изменения	Деформации костей	Склеры	Деформации позвоночника	Изменения черепа	Прогноз
I A	аутосомно-доминантный	нормальный	умеренной тяжести	средней степени	голубые	у 20 % кифоз или кифосколиоз	наличие вормыевых (вставочных) костей	благоприятный
I B	аутосомно-доминантный	несовершенный дентиногенез	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучен
II	аутосомно-доминантный, спонтанные мутации, семейный мозаицизм	не изучен	очень тяжелые	множественные переломы	голубые	не изучены	наличие вормыевых костей с отсутствием оссификации	перинатальная смерть
III	аутосомно-доминантный, очень редко аутосомно-рецессивный, семейный мозаицизм	несовершенный дентиногенез	тяжелые	прогрессирующие деформации длинных костей, позвоночника	голубые при рождении и белые у взрослых	кифосколиоз	гипопластические вормыевы кости	инвалидность, пациенты прикованы к инвалидным коляскам
IV A	аутосомно-доминантный,	нормальный	умеренной тяжести	умеренной тяжести	белые	кифосколиоз	гипопластические вормыевы кости	благоприятный
IV B	аутосомно-доминантный, семейный мозаицизм	несовершенный дентиногенез	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучен

по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам, однако сейчас доказано, что преобладает аутосомно-доминантный тип наследования с семейным мозаицизмом [20, 32]. Очень редко наблюдается НО с аутосомно-рецессивным типом наследования. В классификации, представленной М. Ramachandran (2008), также учитывается состояние дентиногенеза [29]. При этом НО подразделяется на подтип В, который сопровождается нарушениями дентиногенеза, и подтип А, который не имеет этих нарушений.

На сегодня выделено еще четыре типа НО (V, VI, VII, VIII), которые не связаны с патологией коллагена I типа и пока не внесены в Международную классификацию остеохондропатий [18, 27, 44]. В 2009 г. Glogieux F.H. представлена другая классификация несовершенного остеогенеза (табл. 2).

Характеристика типов несовершенного остеогенеза (табл. 1). I-й тип является наиболее распространенной формой НО. Характеризуется легким течением, врожденной или ранней тугоухостью, костными изменениями умеренной тяжести, у пациентов голубые, синие или аспидно-серые склеры. Переломы выявляются в различных периодах жизни больного, но чаще в неонатальном периоде,

в то время, когда ребенок начинает ходить, в пубертате и в пожилом возрасте, когда развивается остеопороз. Изменения со стороны позвоночника (кифоз, сколиоз) выявляются в среднем у 20 % пациентов. Несовершенный дентиногенез встречается только при типе В.

II тип (перинатально-летальный) — это самый тяжелый вариант болезни. Новорожденные с II типом НО рождаются с задержкой внутриутробного развития, с голубыми склерами, короткими деформированными нижними конечностями, со множественными переломами. Как правило, умирают до или сразу же после рождения, иногда живут несколько месяцев.

III тип проявляется тяжелыми прогрессирующими деформациями, несовершенным дентиногенезом. Дети рождаются с несколькими переломами, у них голубые склеры, которые становятся белыми к отрочеству. С возрастом возникают О-образные деформации конечностей, бочкообразная грудная клетка с ее последующей килевидной деформацией (*pectus carinatum*). Классическим рентгенографическим симптомом является кость в виде попкорна (с возрастом участки эндохондральной оссификации, возникшие из-за переломов в не-

Таблица 2. Классификация несовершенного остеогенеза Glorieux F.H. (2009)

Тип НО	Тяжесть заболевания	Дентиногенез	Типичные симптомы	Генетический вариант	Мутации
I	легкое течение, без деформаций	нормальный	нормальная длина ребенка, голубые склеры	аутосомно-доминантный	COL1A1, COL1A2
II	перинатальная смерть	не изучен	множественные переломы и деформации при рождении	аутосомно-доминантный, спонтанные мутации, семейный мозаицизм	COL1A1, COL1A2
III	тяжелое	несовершенный дентиногенез	задержка физического развития ребенка, треугольное лицо, голубые склеры	аутосомно-доминантный, очень редко аутосомно-рецессивный, семейный мозаицизм	COL1A1, COL1A2
IV	среднетяжелое, тяжелое	несовершенный дентиногенез	задержка физического развития ребенка, голубые или белые склеры	аутосомно-доминантный	COL1A1, COL1A2
V	среднетяжелое, тяжелое	нормальный	гиперпластическая костная мозоль, белые склеры	аутосомно-доминантный	не изучен
VI	среднетяжелое, тяжелое	нормальный	белые склеры	аутосомно-рецессивный	не изучен
VII	среднетяжелое, тяжелое, перинатальная смерть	нормальный	белые склеры	аутосомно-рецессивный	CRTAP
VIII	тяжелое, перинатальная смерть	нормальный	белые склеры	аутосомно-рецессивный	LEPRE1

скольких участках кости, исчезают, оставляя увеличенные рентгенопрозрачные зоны эпифизов). У этих пациентов наблюдается прогрессирующий кифосколиоз. Иногда широкая грудная клетка «ложится» на узкий таз. Как правило, дети с III типом НО не способны к самообслуживанию и заканчивают жизнь в инвалидном кресле.

IV тип характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений. Симптоматика подобна I типу НО, за исключением нормального цвета склер. Часты деформации позвоночника и несовершенный дентиногенез.

Виды НО, не связанные с патологией коллагена I типа. V тип НО относят к аутосомно-доминантному типу наследования. Клиническая картина подобна IV типу. Особенностью является склонность к формированию гиперпластической костной мозоли; оссификации межкостной мембраны предплечья и голени, что ведет к ограничению супинации и пронации; непроницаемость рентгеновских лучей в метафизах костей у детей [41].

VI тип клинически подобен II и IV типу, но отличается типичной гистологической картиной — формированием обширных полей остеоида за счет нарушения минерализации, которые не сопровождаются нарушениями минерального обмена в кости.

VII тип проявляется деформациями длинных костей, укорочением проксимальных отделов конечностей, *соха vara*, сопровождается нормальным дентиногенезом и обычным цветом склер. Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. VII тип НО обусловлен мутацией

гена в хромосоме 3p22-24.1, который кодирует ассоциированный с хрящом протеин (the cartilage-associated protein gene — CRTAP). CRTAP является кофактором для посттрансляционной модификации коллагена I типа. Тяжесть заболевания зависит от степени дефицита CRTAP. При абсолютном дефиците CRTAP наступает пренатальная смерть или ребенок рождается с тяжелой формой НО [26].

VIII тип — тяжелый тип течения, клинически подобен II типу НО, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, связан с мутацией LEPRE1. Диагностируется в перинатальном возрасте. Характерны тяжелые деформации костей, белые склеры, сопровождается нормальным дентиногенезом.

Такие варианты НО, как остеопороз-псевдоглиома, Bruck-синдром, Cole-Carpenter синдром, не входят в вышеупомянутые типы НО.

Синдром остеопороз-псевдоглиома вызван мутациями в гене, который кодирует низкой плотности липопротеин-рецептор-связанный протеин 5 (LRP5), клинически проявляется слепотой и ломкостью костей. Считают, что LRP5 принимает участие в пролиферации и дифференцировке остеобластов.

Bruck-синдром — аутосомно-рецессивное заболевание, которое связано с мутациями фермента телопептидлизилгидроксилазы костного коллагена I типа. Сопровождается врожденными суставными контрактурами и ломкостью костей [4, 5].

Cole-Carpenter синдром — тяжелая прогрессирующая форма НО, сопровождается множественными краниосиностозами и задержкой роста.

Клиническая картина несовершенного остеогенеза

Клиническая картина охватывает широкий спектр как скелетных, так и экстраскелетных симптомов. Переломы могут возникать во внутриутробном периоде, в момент родов или в постнатальном периоде. Иногда переломы начинаются в возрасте 7–12 лет. Чаще отмечаются переломы диафизов длинных костей, ребер и ключиц. Переломы чаще бывают поперечными, иногда — косыми. Множественные переломы одной и той же конечности приводят к ее незначительному анатомическому укорочению и искривлению. Однако не только переломы являются причиной тех тяжелых деформаций, которые наблюдаются у этих больных. В их возникновении и усугублении большое значение имеют статико-динамические условия и вынужденное положение, в котором длительное время находится больной.

Экстраскелетные проявления НО происходят в других органах, которые содержат коллаген:

- глаза: тонкие голубые склеры, склонные к перфорации;
- зубы: при прорезывании отчасти прозрачные и бесцветные (коричневатые), склонные к выпадению;
- уши: глухота (одно- или двусторонняя), возникает из-за повреждения костей среднего уха;
- сердце и сосуды: аномалии клапанов сердца и аорты;
- почки: камни и гиперкальциемия;
- кожа: келоидные рубцы после повреждений или операций.

Диагностические критерии. Пациенты с остеопорозом неясной этиологии и/или с множественными периферическими переломами должны быть обследованы на предмет НО. Исследование должно включать: изучение семейного анамнеза, общий осмотр, исследование слуха, обследование глаз и зубов, обследование сердца.

Инструментальные методы исследования позволяют выявлять деформации скелета, остаточные явления предыдущих переломов и деформаций.

Лечение несовершенного остеогенеза

Целью лечения больных с НО является улучшение физической активности пациентов, что включает уменьшение частоты переломов, предотвращение развития деформаций и кифосколиоза, предупреждение снижения плотности костной ткани при иммобилизации конечности, а также улучшение функциональной активности пациента.

До недавнего времени лечение больных с НО, особенно детей, заключалось в применении ви-

таминов А, Д, С, минералов (алюминия, кальция, магния, фосфатов, стронция, фторидов), гормонов (кальцитонина, кортизона, эстрогенов, андрогенов, тироксина), трансплантации костного мозга, болеутоляющих средств для облегчения хронической боли в конечностях. Отдельные из этих методов имели определенный успех, но не выдержали проверку временем. Иногда, для сохранения возможности пациентом ходить или стоять, врачи используют метод интрамедуллярного остеосинтеза.

Применение бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе. Поскольку НО — это болезнь, при которой наблюдается высокая скорость ремоделирования костной ткани, необходимо использовать препараты, которые ее снижают. К последним относят бисфосфонаты, которые восстанавливают нормальный баланс между остеобласт-опосредованным синтезом и остеокласт-опосредованной резорбцией кости [12, 14, 17, 25, 28].

На сегодня терапией выбора является раннее применение бисфосфонатов *рег ос* или внутривенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [2, 7, 11, 22, 23].

В 1987 г. Devogelaer J.P. et al. впервые продемонстрировали улучшение клинической и рентгенологической картины у 12-летнего пациента с НО после применения памидроната в течение года [36]. Исследования, проведенные до настоящего времени, подтвердили эффективность применения этого препарата [10, 11, 19, 21, 25, 37]. Кроме того, бисфосфонаты назначаются младенцам и маленьким детям для предотвращения последствий НО. Следовательно, раннее и эффективное лечение возможно в любом возрасте, и оно может увеличить длительность и улучшить качество жизни.

Rauch F. et al. в 2002 г. представили результаты лечения 45 детей с НО. Из-за возможности отдаленных последствий при лечении бисфосфонатами Rauch применил памидронат лишь у пациентов с тяжелым течением болезни, и только тех, у которых было больше трех переломов за год в течение последних двух лет [38]. У большинства больных был III или IV тип НО или тяжелое течение при I типе. Памидронат назначали три дня подряд: в дозе 0,25 мг/кг в первый день инфузии для детей младше 2 лет и 0,5 мг/кг на второй и третий день, а для пациентов старше 2 лет по 0,5 мг/кг все три дня. Циклы инфузии повторяли каждые 3 месяца.

Через два года после терапии памидронатом увеличивалась толщина коркового слоя в гребне подвздошной кости. Качество трабекулярной кости улучшилось за счет увеличения количества трабекул. Памидронат угнетал ремоделирование

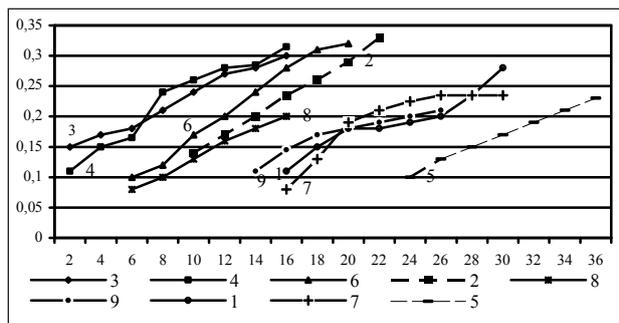


Рис. 1. Изменения МПКТ у 9 пациентов с НО, которые принимали памидронат (цитировано по Plotkin N. et al., 2000). Кривые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 показывают динамику МПКТ соответствующего пациента

губчатой КТ, но в меньшей степени оказывал влияние на компактную кость.

Памидронат путем снижения популяции клеток-предшественников остеокластов угнетал резорбцию кости. Во время лечения отмечалось угнетение остеокластической резорбции в первичных трабекулах, увеличение площади кальцифицированного хряща.

Plotkin N. et al. сообщили об эффекте циклического внутривенного применения памидроната у 30 детей в возрасте 3–16 лет с тяжелым течением НО [28]. Позже эти же исследователи сообщили об эффекте лечения еще 9 пациентов младше 3 лет с тяжелым течением НО [39, 40]. Памидронат назначали на протяжении 12 мес. Препарат вводили внутривенно в течение трех дней. Пациенты принимали этот препарат от 4 до 8 циклов, кумулятивная доза составила 12,4 мг/кг. Памидронат назначали каждые 6–8 недель, поскольку процессы ремоделирования и роста кости у младенцев выше, чем у людей старших возрастных групп. Рентгенографию проводили до назначения терапии и через 6–12 мес лечения. Контрольную группу составили 6 пациентов такого же возраста с тяжелым течением НО. Во время первой инфузии у пациентов наблюдалось снижение уровня кальция в крови до 1,8–2,1 ммоль/л, а также повышение в два раза уровня паратгормона. Но в последующих циклах эти изменения не были отмечены. У пациентов показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по Z-критерию до лечения были значительно ниже нормы (рис. 1). После проведенной терапии МПКТ (по Z-критерию) увеличилась на 86–227%. Если у пациентов до терапии наблюдались тяжелые деформации тел позвонков, то после лечения появления новых деформаций не зафиксировано. Кроме того, имело место увеличение площади тел позвонков, в то время как у пациентов контрольной группы отмечалось достоверное снижение

этих показателей.

Во время лечения памидронатом уменьшилось число переломов, или они возникали от умеренной травмы. Памидронат не нарушал регенерацию кости. Боль в костях исчезала через неделю после начала терапии.

Falk M.J. et al. (2003) также применили внутривенное введение памидроната у 6 детей со средним и тяжелым течением НО [16]. Тяжесть течения определяли по количеству переломов (2 и более за предыдущий год), признакам прогрессирующей деформации длинных костей или в случае снижения МПКТ ниже трех среднеквадратических отклонений для возрастной нормы на уровне позвоночного столба. Falk M.J. et al. назначали циклы внутривенного введения памидроната (“Novartis”) от 2 до 5 месяцев (в среднем 3,8 месяца). Каждый цикл состоял из внутривенного 3-часового введения памидроната (из расчета: в первый день первого цикла доза была уменьшена до 0,5 мг/кг/с, в течение 2 последующих дней составила 1 мг/кг/с). Полная ежегодная доза памидроната составила 9 мг/кг. Все пациенты придерживались диеты, обогащенной кальцием и витамином D. Дополнительное назначение карбоната кальция имело место у тех пациентов, у которых количество кальция в пищевом рационе было ниже возрастной нормы, и у тех, у которых уровень ионизированного кальция был ниже нормы. После лечения памидронатом у всех пациентов отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, которое в течение года составило 48%, что достоверно выше аналогичного показателя группы возрастного контроля. Критерий Z за год увеличился в среднем на 1 SD (диапазон колебаний 0,5–1,4) ($P < 0,03$).

У 6 пациентов во время терапии памидронатом возникли новые переломы из-за увеличенной двигательной активности ребенка и умеренной или тяжелой травмы (например, от удара кулаком в стену, падения тяжелой коробки или падения ребенка со ступенек).

Таким образом, терапия с использованием внутривенного введения памидроната у детей с НО способствовала увеличению минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника, снижала склонность к переломам при минимальной травме, улучшала мобильность пациента, уменьшала боль в костях, улучшала качество жизни пациента.

Cheung M.S., Gloreix F.H., Rauch F. в 2009 году сообщили о результатах лечения памидронатом пациентов с VII типом НО [21]. Поскольку этот вариант болезни патогенетически отличается от I–IV типа и не связан с патологией I типа коллагена

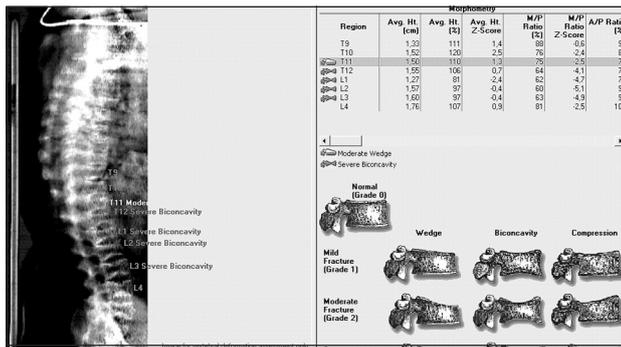


Рис. 2. Результаты рентгеноморфометрического анализа больного Б.

на, было неизвестно, окажется ли препарат столь же эффективным, как и при других типах НО. Группой сравнения стали пациенты с I, III и IV типом НО. Результаты лечения были аналогичны лечению у пациентов с мутацией гена CRTAP или без нее.

23–26 июня 2009 г. в Кембридже (Великобритания) проходила Пятая Международная конференция «Здоровье кости у детей» (Children’s Bone Health). Большое внимание уделялось НО: его патогенезу, диагностике и лечению. Ученые (Castro L.S. et al., Crabtree N.J. et al., Menezes-Filho H.C. et al., Alcausin M.B., Elazabi A.) представили работы, в которых доказана эффективность терапии памидроновой кислотой у детей с НО [6, 23, 12, 14, 17].

На базе отдела клинической физиологии и патологии костно-мышечной системы ГУ «Институт геронтологии АМН Украины» проводится лечение больных с НО различных возрастных групп. Представляем результаты лечения одного из пациентов.

Больной Б., 22 года, рост 158 см, масса 100 кг. Жалобы на боль в левом плечевом суставе, тазобедренном и коленном суставах справа, боль в спине. Из анамнеза. Болеет с детства. Первый перелом развился в 3 месяца жизни — правая плечевая кость. В 6 лет — перелом в дистальном отделе левой плечевой кости, после чего поставлен диагноз — несовершенный остеогенез. С 7 лет ежегодно у больного было по одному-два низкоэнергетических перелома бедренной кости, чаще правой конечности. Последний перелом произошел три года назад — перелом правой бедренной кости. Пациент периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты и препараты кальция. Наследственность: у деда и отца несовершенный остеогенез.

Из истории болезни. На боковой рентгенограмме грудного отдела позвоночника определяется выраженный остеопороз со снижением высоты и деформациями тел позвонков. Спондилоартроз. На боковой рентгенограмме поясничного отдела позвоночника определяется выраженный остеопороз со снижением высоты тел позвонков и компрессией тела позвонка L1. СОЭ — 12 мм/ч, уровень кальция в сыворотке крови 2,0 ммоль/л.

По результатам обследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено снижение

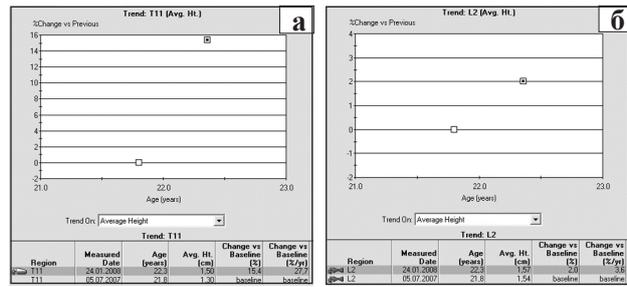


Рис. 3. Динамика показателей минеральной плотности костной ткани больного Б. на фоне лечения препаратом «Памиред»: а) на уровне тела позвонка TXI; б) на уровне тела позвонка LII

показателей минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета:

- поясничный отдел позвоночника: BMD 0,697 г/см², T-показатель (-4,0), Z-показатель (-5,2);
- бедренная кость: BMD 0,716 г/см², T-показатель (-2,3), Z-показатель (-3,2);
- средняя треть предплечья: BMD 0,550 г/см², T-показатель (-2,3), Z-показатель (-2,3);
- весь скелет: BMD 0,936 г/см², T-показатель (-2,4), Z-показатель (-3,9).

По результатам рентгеноморфометрического анализа установлена клиновидная деформация тела позвонка TXI, двояковогнутые деформации тел позвонков TXII, LI, LII, LIII (рис. 2).

Диагноз: несовершенный остеогенез IV типа.

После соответствующей коррекции уровня кальция в сыворотке крови пациенту назначено внутривенное капельное введение препарата «Памиред» в дозе 30 мг, дважды с интервалом 3–4 дня (суммарная доза за один курс — 60 мг). Курс лечения повторили в течение года трижды.

По результатам контрольных исследований минеральной плотности костной ткани во время проведения повторного курса лечения установлено увеличение показателей минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника, всей бедренной кости, средней трети предплечья (рис. 3 а, в, г), а также локально на уровне поврежденных позвонков (рис. 4 а, б).

Таким образом, терапия бисфосфонатами пациентов с НО является медикаментозно-эффективной. Наиболее широко применяемым препаратом из этой группы является памидронат. Памидронат взрослым назначают в дозе 7,5 мг/кг/год с интервалом 4–6 мес [29].

Схема применения памидроната у детей представлена в табл. 3.

Представляем алгоритм назначения памидроната у пациентов с несовершенным остеогенезом (рис. 5).

Безопасность лечения памидронатом еще до конца не изучена. Он с осторожностью должен назначаться детям, подросткам, а также женщинам, которые собираются иметь детей, поскольку неизвестно, как будет влиять препарат на плод во время беременности.

Препарат после введения накапливается в костях и выводится из них на протяжении нескольких лет.

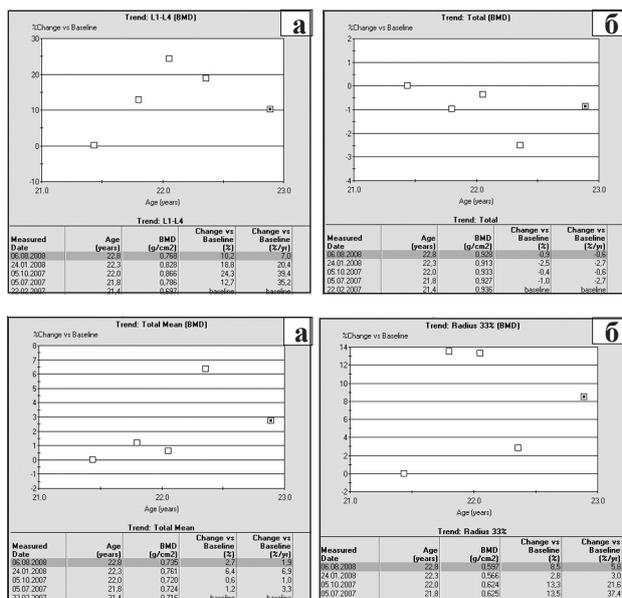


Рис. 4. Показатели минеральной плотности костной ткани больного Б. в различных участках скелета на фоне курсового лечения памидроновой кислотой: а) поясничный отдел позвоночника; б) весь скелет; в) вся бедренная кость; г) средняя треть предплечья

Побочный эффект бисфосфонатов. Первая инфузия препарата может сопровождаться острой реакцией на введение — лихорадкой, рвотой, сыпью. Симптомы преимущественно возникают в первые 12–24 часа и снимаются антипиретиками. У грудных детей с тяжелым НО на фоне введения лекарства могут возникнуть осложнения со стороны дыхательных путей — респираторный дистресс-синдром [32]. Также может наблюдаться гипокальциемия; как правило, она возникает во время первой инфузии в первые три дня. Для предупреждения гипокальциемии перед назначением бисфосфонатов нужно определить уровень кальция и витамина D в плазме крови.

Каждый цикл терапии оставляет на рентгенограмме полосу склероза кости, которая становится менее заметной при отдалении от зоны роста [35].

Таблица 3. Схема применения памидроновой кислоты у детей (Plotkinet H. et al., 2000) [4]

Возраст	Доза	Частота введения
Меньше 2 лет	0,5 мг/кг в день три последующих дня	каждые 2 месяца
2–3 года	0,75 мг/кг в день три последующих дня	каждые 3 месяца
Старше 3 лет	1 мг/кг в день три последующих дня, максимальная доза 60 мг/день	каждые 4 месяца

Примечание: во время первой инфузии первого цикла лечения памирид назначают только в половинной дозе



Рис. 5. Алгоритм назначения памидроната у пациентов с несовершенным остеогенезом

На фоне лечения бисфосфонатами отмечается плохое заживление костной ткани после остеотомии (но не после перелома). Поэтому в случае лечения пациента памидронатом остеотомии следует выполнять не ранее, чем через 4–6 мес после завершения курса лечения, чтобы не нарушить формирование костного регенерата.

Также отмечено несколько случаев возникновения остеонекроза челюсти у взрослых во время терапии бисфосфонатами. Однако не зафиксировано ни одного случая остеонекроза челюсти или нарушений заживления кости у детей (исследования проводили в Montreal Shriners Hospital в 1992–2007 гг.

Нужно помнить, что решение о назначении бисфосфонатов детям принимается опытным педиатром вместе с родителями, и должно быть одобрено комитетом биоэтики больницы. Необходимо получить документированное согласие родителей на лечение бисфосфонатами.

Литература

- Allgrove J. Calcium and bone disorders in children and adolescents [Text] / J. Allgrove, N.J. Shaw. — 2009. — 300 pp.
- Astrom A. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta [Text] / A. Astrom, S. Soderhall // Arch. Dis. Child. — 2002. — Vol. 86. — P. 356–364.
- Astrom J. Beneficial Modeling effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta [Text] / A. Astrom, S. Soderhall // Arch. Dis. Child. — 2002. — Vol. 86. — P. 356–364.
- Bruck Syndrome [Text] / V. Datta, A. Sinha, A. Saili, S. Nangia // Indian J. Pediatr. — 2005. — Vol. 72 (5). — P. 441–442.
- Bruck syndrome: Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures [Text] / E.A. Duro Friedl, L. Ferrari Mayans, L.N. Desalvo Portal et.al. // An Pediatr (Barc). — 2008. —

- Vol. 69 (1). — P. 90–91. [Medline].
6. Crabtree N.J. Longitudinal changes in untreated children with osteogenesis imperfecta [Text] / N.J. Crabtree, W. Hogler, N.J. Shaw // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 75.
 7. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta [Text] / F.H. Glorieux et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 947–952.
 8. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta [Text] / A.M. Barnes, W. Chang, R. Morello et al. // *Engl J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2757–2764.
 9. Dempster D.W. New concepts in bone remodeling [Text] / D.W. Dempster // *Dynamics of bone and cartilage metabolism: principles and clinical applications.* — Academic Press. San Diego, California, USA: 1999. — P. 261–273.
 10. Dimitri P. Changes in body composition following 3 years of pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta [Text] / P. Dimitri, J. Crook, N. Bishop // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 22–S89.
 11. Effects of cyclical intravenous pamidronate treatment [Text] / C. Land, F. Rauch, R. Travers, F. Glorieux // *Bone*. — 2007. — Vol. 40 — P. 638–644.
 12. Elazabi A. Spinal bone mineral density in children and adolescents treated with cyclical intravenous pamidronate [Text] / A. Elazabi, J.E. Adams, M.Z. Mughal // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 104.
 13. Marini J.C. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta [Text] / J.C. Marini, S. Bordenick, G. Heavner // *Am J Med Genet.* — 1993. — Vol. 45. — P. 261–264.
 14. Evaluation of the effects of disodium pamidronate on the serum lipid profile in pediatric patients with severe Osteogenesis imperfecta [Text] / H.C. Menezes-Filho, V. Radonsky, G.P. Colares-Neto, H. Kuperman // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 85.
 15. Sillence D.O. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [Text] / D.O. Sillence, A. Senn, D.M. Danks // *J. Med. Genet.* — 1979. — Vol. 16. — P. 101–116.
 16. Falk M.J. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta [Text] / M.J. Falk, S. Heeger, K.A. Lynch // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111. — P. 573–578.
 17. Intravenous pamidronate treatment on children with moderate to severe Osteogenesis imperfecta started less than 36 month of age [Text] / M.B. Alcausin, J. Ault, V. Pacey et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 90.
 18. Labuda M. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3 [Text] / M. Labuda, J. Morissette, L.M. Ward // *Bone*. — 2002. — Vol. 31 (1). — P. 19–25. [Medline].
 19. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta / F. Rauch, S. Cornibert, M. Cheung, F. Glorieux [Text] // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 821–827.
 20. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta: Rehabilitation and prospects for gene therapy [Text] / J.C. Marini, N.L. Gerber // *JAMA*. — 1997. — Vol. 277. — P. 746–750.
 21. Cheung M.S. Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VII [Text] / M.S. Cheung, F.H. Gloireux, F. Rauch // *Calcified tissue international.* — 2009. [Medline].
 22. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children [Text] / F.H. Glorieux et al. // *Bone*. — 2000. — Vol. 26. — P. 103–109.
 23. Osteogenesis imperfecta — Clinical outcomes after 4-year experience with cyclical intravenous pamidronate therapy [Text] / L.S. Castro, C.C. Santos, M.I. Campos et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 59.
 24. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence [Text] / C. Land, F. Rauch, R. Travers, F. Glorieux // *Bone*. — 2007. — Vol. 40. — P. 638–644.
 25. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect [Text] / F.H. Glorieux et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17. — P. 30–38.
 26. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease [Text] / L.M. Ward et al. // *Bone*. — 2002. — Vol. 31. — P. 12–18.
 27. Osteogenesis imperfecta, diagnosis information (clinical and genetic classification) [Text] / G. Baujat, A.S. Lebre, V. Cormier-Daire, M. Le Merrer // *Arch Pediatr.* — 2008. — Vol. 15 (5). — P. 789–791.
 28. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age [Text] / H. Plotkin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1846–1850.
 29. Ramachandran M. Osteogenesis Imperfecta [Text] / M. Ramachandran, D. Jones — 2008. [Medline] retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1256726-overview>.
 30. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta [Text] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 1377–1385.
 31. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta [Text] / F.C. Munns, F. Rauch, R.J. Mier, F.H. Glorieux // *Bone*. — 2004. — Vol. 35. — P. 231–234.
 32. Rowe D.W. Osteogenesis imperfecta [Text] / D.W. Rowe, J.R. Shapiro // *Metabolic bone disease and clinically related disorders.* — Academic Press Inc. San Diego, California, USA., 1998. — P. 651–695.
 33. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age related bone gain than bone loss [Text] / Y. Duan, C.H. Turner, B.T. Kim, I.J. Seeman // *Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 2267–2275.
 34. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants [Text] / D. Sillence // *Clin Orthop.* — 1981. — P. 11–25. [Medline].
 35. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta [Text] / F. Rauch, R. Travers, A.M. Parfitt, F.H. Glorieux // *Bone*. — 2000. — Vol. 26. — P. 581–589.
 36. Suffering from osteogenesis imperfecta [Text] / J.P. Devogelaer, J. Malghem, B. Maldague, Nagant de Deuxchaisnes // *Skel Radiol.* — 1987. — Vol. 16. — P. 360–363.
 37. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta Type V [Text] / L. Zeitlin, F. Rauch., R. Travers et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 38. — P. 13–20.
 38. The effects of intravenous pamidronate on bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta [Text] / F. Rauch, R. Travers, H. Plotkin, F.H. Glorieux // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1293–1299.
 39. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta [Text] / F. Rauch, R. Travers, H. Plotkin, F.H. Glorieux // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1293–1299.
 40. Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease [Text] / T.V. Adamkiewicz, P.S. Mehta, M.W. Boyer et al. // *Bone Marrow Transplant.* — 2004. — Vol. 34 (5). — P. 405.
 41. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease [Text] / F.H. Glorieux et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1650–1658.
 42. Vertebral deformities in children with Osteogenesis Imperfecta: Effects of intravenous pamidronate and neridronate treatment [Text] / R. Beccarda, O. Semmler, C. Landb et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 59–S111.
 43. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment [Text] / C. Land, F. Rauch, C.F. Munns et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 39. — P. 901–906.
 44. Ward L.M. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease [Text] / L.M. Ward, F. Rauch, R. Travers // *Bone*. — 2002. — Vol. 31 (1). — P. 12–18. [Medline].