



Юрьева Э.А., Длин В.В. ✉, Кушнарева М.В., Боченков С.В., Воздвиженская Е.С.
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Бисфосфонаты в лечении нарушений обмена кальция у детей: более 40 лет применения (лекция)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Юрьева Э.А.; анализ данных и написание текста – Юрьева Э.А., Кушнарева М.В., Боченков С.В., Воздвиженская Е.С.; научное редактирование – Юрьева Э.А., Длин В.В.

Подана: 09.02.2023

Принята: 20.02.2023

Контакты: vdlin@pedklin.ru

Резюме

Лекция содержит анализ результатов использования бисфосфонатов (БФ) в лечении нарушений обмена кальция в костях и мягких тканях у детей и взрослых. БФ – целый класс (более 10) синтетических аналогов естественных регуляторов обмена кальция в организме – неорганических пирофосфатов. За 40 лет клинического использования БФ определены показания к их применению (резорбция кости, риск переломов, наследственные остеопатии у детей и взрослых). Установлены основные механизмы действия БФ (ингибиторы ферментов, повышающих активность остеокластов). Определены фармакологические свойства БФ, различия в степени активности отдельных препаратов (от 1 до 10 000 единиц), выявлены их противовоспалительные свойства. Определены дозы, способы введения БФ и схемы лечения, а также условия, при которых повышается риск побочных эффектов. Продолжается поиск новых видов БФ для лечения не костных заболеваний.

Ключевые слова: бисфосфонаты, ксидифон, лечебный эффект, механизм действия, остеопороз, болезнь Педжета, дети

Eleonora A. Yuryeva, Vladimir V. Dlin ✉, Maria V. Kushnareva, Sergey V. Bochenkov,
Ekaterina S. Vozdvizhenskaya

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Bisphosphonates in Treatment of Calcium Metabolism Disorders in Children: Over 40 Years of Experience (A Lecture)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Eleonora A. Yuryeva; data analysis and text writing – Eleonora A. Yuryeva, Maria V. Kushnareva, Sergey V. Bochenkov, Ekaterina S. Vozdvizhenskaya; scientific editing – Eleonora A. Yuryeva, Vladimir V. Dlin.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 20.02.2023

Contacts: vmlin@pedklin.ru

Abstract

The lecture contains an analysis of outcomes of bisphosphonates (BP) use in treatment of calcium metabolism disorders in bones and soft tissues in children and adults. BP is a whole class (more than 10) of synthetic analogues of natural regulators of calcium metabolism in the body - inorganic pyrophosphates. Over 40 years of clinical use of BP, indications for their use (bone resorption, fractures risk, hereditary osteopathies in children and adults) were determined. The main mechanisms of BP action were established (inhibitors of enzymes that increase the activity of osteoclasts). Pharmacological properties of BP, differences in the activity of individual drugs (from 1 to 10,000 units) were defined, and their anti-inflammatory properties were revealed. Doses, methods of BP administration and treatment regimens were determined, as well as conditions increasing adverse effects risk. Further investigations of new types of BP for non-bone diseases treatment are underway.

Keywords: bisphosphonates, xydiphon, therapeutic effect, mechanism of action, osteoporosis, Paget's disease, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушение обмена кальция в первую очередь проявляется снижением целостности костной ткани, остеопорозом в результате резорбции кости, что характерно, в частности, для различных состояний и наследственных болезней детского возраста: авитаминоз D, иммобилизация, лечение глюкокортикоидами, болезнь Педжета, несовершенный остеогенез, дисплазия соединительной ткани, эктопический кальциноз и другие [1]. В течение последних десятилетий была доказана эффективность лечения таких заболеваний у детей с помощью различных бисфосфонатов (БФ) [2–4]. Однако остеопороз значительно чаще выявляется у женщин после менопаузы и у лиц обоего пола в пожилом возрасте и уже более 40 лет стандартным методом лечения остеопороза является использование БФ [5–7]. В процессе клинического применения БФ определялись оптимальные дозы, сроки, способы введения [8–10].

Помимо фармакологических свойств и механизмов терапевтического действия различных БФ в процессе клинического наблюдения были выявлены некоторые побочные эффекты этих препаратов и условия их возникновения, взаимодействия с другими препаратами [9, 11–13].

■ БИСФОСФОНАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

БФ являются синтетическими аналогами естественных регуляторов обмена кальция в организме – неорганических пирофосфатов (Р-О-Р связь). Замена в молекуле БФ кислорода на углерод (Р-С-Р связь) обеспечивает им устойчивость к спонтанному и энзиматическому гидролизу в тканях. БФ не метаболизируются в организме, откладываясь в костях (90%), в мягких тканях, и выделяются с мочой в неизменном виде. Описаны также биодоступность и другие фармакологические свойства БФ [2].

Несмотря на значительные достижения в исследовании свойств и эффективности БФ при болезнях костных и мягких тканей, остается еще целый ряд нерешенных вопросов, что, в частности, объясняется тем, что большой класс БФ отличается не только по выраженности антирезорбтивного действия (от 1 до 10 000 единиц), но также по величине и строению углеродной цепочки и наличию в молекуле атомов азота, гидроксильных и циклических групп [5, 13, 14]. По наличию азота в молекуле БФ делятся на две группы с разными эффектами на резорбцию кости: безазотистые – этидронат (ксидифон) – 1 единица по эффективности, клондронат (10 ед.), тилудронат (10 ед.) и азотсодержащие – алендронат (фозамакс), резидронат, памидронат, неридронат, олпадронат, ибандронат (по 1000 ед. эффективности), а также – золедронат (зомета, 10 000 ед. антирезорбтивного действия) [5].

Большая часть попавшего в циркуляцию БФ (не менее 50–60%) быстро (1–2 часа) выделяется с мочой в неизменном виде после приема внутрь или внутривенно [5, 15, 16]. При поступлении БФ через кожу (мазь Ксикрем, аппликации) переход в циркуляцию происходит постепенно, и основная масса препарата выводится с мочой в течение 2–3 дней, что предупреждает нарушение транспортных систем почки от побочных эффектов выделения одномоментно больших количеств БФ [2].

Биодоступность БФ зависит не только от строения молекулы, но и от способа введения препарата в организм: внутрь, внутривенно, трансдермально, через нефростому после удаления конкремента, в виде аэрозоля при эмфиземе [2, 5]. В связи с тем, что в зарубежных публикациях представлены результаты использования БФ внутрь и внутривенно, большое внимание уделяется анализу усвоения БФ именно при таких способах введения препаратов [15, 16]. Установлено, что адсорбция БФ в кишечнике не превышает 1% введенной дозы. Это обусловлено высокой аффинностью БФ к Са и микроэлементам пищи, в связи с чем основная часть препарата образует в кишечнике нерастворимые комплексы с катионами и выводится с калом, не подвергаясь дальнейшей абсорбции в кишечнике. Оральное применение БФ используется ежедневно, один раз в неделю, в течение 10 дней каждого месяца в течение 1 года. Во всех публикациях подчеркивается необходимость строгого соблюдения условий при приеме БФ внутрь: препараты назначаются натощак за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, запиваются водой в количестве 180–250 мл, после чего не принимается пища в течение не менее 30 минут. Соблюдение указанных условий приема БФ внутрь снижает риск повреждения слизистых пищевода и желудка, вплоть до развития эзофагального рефлюкса, гастрита и образования язв [5]. Кроме

того, выведение больших количеств БФ через почку при низком диурезе может вызвать отложение нерастворимых комплексов БФ в почечной ткани, в просвете канальцев или в лоханке, особенно при щелочной pH мочи. Большая часть азотсодержащих БФ доставляется в организм внутривенно при соблюдении медленного введения (не менее 15 минут). При этом способе биодоступность препарата составляет не менее 40% введенной дозы [8]. Высокая антирезорбционная эффективность и аффинность к гидроксипатитам кости азотсодержащих БФ способствует сохранению их в костных тканях в течение длительного времени после прекращения лечения (до 8–10 лет), позволяет ограничивать частоту их введения до 1–4 раз в год (золедронат) при лечении остеопороза и снижении плотности костей ниже 1–1,5% от нормы. Иногда встречаются побочные явления при внутривенном введении БФ: транзиторная гипокальциемия и обусловленная ею фибрилляция предсердий при быстром или массивном введении БФ. Кроме того, описана краткосрочная острофазная реакция на введение препарата (6–48 часов), характеризующаяся субфебрильной температурой, тошнотой, ознобом, болями в костях, мышцах и суставах, головной болью (по аналогии с активацией провоспалительных цитокинов). Как правило, такая реакция возникает при первом введении БФ и снимается индометацином [9, 11, 12, 17]. Гипокальциемия при лечении БФ может возникать также при предшествующей лечению недостаточности витамина D и кальция, что определяет необходимость соблюдения контроля за этими показателями (табл. 1).

На возникновение побочных явлений при лечении БФ могут влиять также возраст, пол пациента, тяжесть остеопороза и снижения плотности костей, а также предшествующие заболевания (сердечно-сосудистая недостаточность, болезни пищевода, желудка, аллергический статус) и применение одновременно различных препаратов, особенно гормональных. Длительное лечение глюкокортикоидами приводит к апоптозу остеобластов и остеоцитов, повышению активности остеокластов, нарушению ремоделирования кости и остеопорозу, например при ювенильном ревматоидном артрите у детей [11, 17]. Как правило, побочные явления и осложнения при лечении БФ возникают при необходимости применения их в повышенных дозах длительно у пациентов с метастазами в кости при злокачественных опухолях (рак груди, простаты, почек, легких). Изредка при лечении БФ возникают переломы костей в необычных для остеопороза местах (обычно возникают переломы позвоночника и головки бедренной кости). Кроме того, в ряде случаев при лечении БФ злокачественных опухолей и метастазов в кости обнаруживается остеолиз нижней челюсти, однако по частоте это осложнение не отличается от плацебо и пока не известен механизм [8, 12].

Таблица 1
Мониторинг показателей крови и костной ткани при лечении БФ [4]
Table 1
Monitoring of blood and bone parameters in BP treatment

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">– Общий анализ крови– Мочевина и белок– Печеночные функциональные тесты– 25-ОН витамин D– Паратиреоидный гормон– Кальций, магний, фосфаты– Стоматологический статус |
|---|

Таблица 2
Побочные эффекты при лечении бисфосфонатами [3]
Table 2
Adverse effects during treatment with bisphosphonates [3]

Основные побочные эффекты при приеме внутрь	Основные побочные эффекты при парентеральном введении	Побочные эффекты при обоих способах введения
Гастроэнтеральная токсичность Эрозия пищевода Стоматологические нарушения	Острофазная реакция Токсическое воздействие на почку Остеонекроз челюсти Транзиторная лейкопения Боли в костях	Кожная сыпь Глазные осложнения Гипокальциемия Повышение уровня паратгормона в крови Фибрилляция предсердий Вкусовые нарушения Обострение астмы

При применении ксидифона (этидронат) через кожу (1 раз в неделю) в виде мази (2% Ксикрем) в течение более 10 лет мы наблюдали хороший антирезорбтивный эффект и повышение плотности кости у людей старшего возраста и при дерматомиозите у детей и не наблюдали побочных эффектов и осложнений [2]. Побочные эффекты и осложнения при лечении БФ могут возникать достаточно редко при нарушении способов, условий, сроков введения и передозировки. Возможные негативные явления в зависимости от способа введения БФ представлены в табл. 2.

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БФ

Все заболевания костей характеризуются их аномальным ремоделированием. Гомеостаз костей зависит от многих факторов, включая типы клеток (остеокласты, остеобласты, остециты и фибробласты), гормональные регуляторы и факторы роста (паратгормон, кальцитонин, кальцитриол, половые стероиды, глюкокортикоиды, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета), цитокины и другие [5, 13]. В норме неорганические пирофосфаты (PPi) в кости взаимодействуют с остеокластами, остеоцитами и с кристаллами гидроксиапатитов и вторично, через активацию остеокластов, повышают синтетическую функцию остеобластов, обеспечивая ремоделирование костной ткани. В отличие от PPi БФ почти исключительно взаимодействуют с остеокластами, останавливая резорбцию кости, повышают ее плотность [4, 5]. В остеокластах все виды БФ ингибируют фермент фарнезил-дифосфат синтазу, что приводит к нарушению пренилирования (модификации) белков в остеокластах. Однако азотсодержащие БФ обладают способностью ингибировать еще 2 фермента на пути модификации белков остеокластов: геронилгеронил-дифосфат синтазу (ГГДФС) и гекронилгеронил-трансферазу II (ГГТ II), что приводит к повышенной способности подавлять резорбцию кости, а также к более выраженной противоопухолевой активности, чем безазотистые БФ (этидронат, клондронат, тилулронат). Кроме того, безазотистые БФ в остеокластах могут включаться в процесс синтеза АТФ, образуя нерастворимые токсические аналоги АТФ, которые, накапливаясь в клетках, вызывают их апоптоз [13]. Все используемые в клинической практике БФ почти полностью распределяются в костных тканях, однако отмечены положительные эффекты БФ и в мягких тканях, в связи с чем продолжаются исследования по разработке аналогов БФ или новых способов их введения для увеличения действия на не костные ткани [15, 16, 18]. Отмечено, что БФ снижают синтез холестерина и

воздействуют на некоторые ферменты в мягких тканях и оказывают мембраностабилизирующий эффект в клетках [2, 5, 19]. Разрабатываются также конъюгаты БФ с другими лекарствами для получения новых положительных эффектов [20].

Большая часть попавших в организм БФ выводится в неизменном виде с мочой в первые 3–4 часа после введения, остальное количество «оседает» в костной ткани. Экскреция избытка БФ с мочой происходит в основном за счет фильтрации и частично за счет секреции в проксимальных канальцах. Побочные эффекты на почку возникают при приеме внутрь и обусловлены одномоментной массивной дозой препарата вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН). Однако при соблюдении рекомендуемых доз препарата и приема с большим количеством жидкости побочные эффекты на почку отсутствуют даже у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (фильтрация менее 30 мл/мин). БФ долго персистируют в костях и могут высвобождаться в процессе ремоделирования, затем вновь оседать в кости и частично выделяться в неизменном виде с мочой даже через 8–10 лет после прекращения лечения. БФ не взаимодействуют с цитохромом P450, не используют анионные и катионные транспортные каналы в клетках почек, которые используют для экскреции других лекарственных средств [2, 4, 5].

Основным показанием для использования БФ в клинических условиях у детей и взрослых является необходимость повышения плотности костной ткани и снижения риска переломов при остеопорозе. В основном используются 8 БФ: этидронат (ксидифон), клодронат, тилудронат, памидронат, алендронат (фозамакс), ибандронат, резидронат и золедронат (зомета). Другими показаниями для использования БФ являются болезни Педжета и Пертеса и метастазы в костях. БФ также используются для снижения повышенного уровня кальция в крови при злокачественных опухолях (множественная миелома, злокачественная гиперкальциемия). В табл. 3 представлены показания и противопоказания для применения БФ у взрослых и детей.

Дозы и способы введения наиболее часто используемых БФ при заболеваниях костных тканей представлены в табл. 4.

У детей так же, как и у взрослых, БФ применяются в течение последних десятилетий для лечения и профилактики остеопороза и переломов костей. Такие ситуации у

Таблица 3
Клиническое применение бисфосфонатов [3]

Table 3
Clinical use of bisphosphonates [3]

Болезни у взрослых	Педиатрические болезни костных тканей	Противопоказания
Остеопороз Солитарные опухоли и метастатическая болезнь костной ткани Злокачественная гиперкальциемия Болезнь Педжета Аваскулярный некроз «Стрессовые» переломы костей Артропластика Комплексный региональный болевой синдром-1	Фиброзная дистрофия Несовершенный остеогенез Болезнь Пертеса	Беременность или ее планирование у женщин Хронические болезни почек Остеомалация и низкое содержание в крови Са и витамина D Сахарный диабет Сердечно-сосудистые болезни: сердечная недостаточность, недостаточность коронарных артерий и аритмия Патология полости рта и пищевода при приеме БФ внутрь

Таблица 4

Дозы основных бисфосфонатов, применяемых в клинических условиях у взрослых и детей [4, 5]

Table 4

Doses of the main bisphosphonates used in clinical settings in adults and children [4, 5]

Препарат	Дозы препарата	Показания к применению
Клодронат	2 мг/кг/сут (per os) или 300 мг/сут 7–10 дней (в/в)	Злокачественная гиперкальциемия, остеолитические метастазы
Этидронат	5–10 мг/кг/сут (per os)	Болезнь Педжета, гетеротопическая кальцификация
Тилудронат	400 мг/сут (per os)	Болезнь Педжета
Алендронат	1–2 мг/кг/сут или 30–50 мг/в нед. (per os)	Болезнь Педжета, остеопороз
Минодронат	1 мг/сут или 50 мг в месяц (per os)	Остеопороз
Неридронат	1–2 мг/кг 1 раз в 3 мес. (в/в), 25 мг/мес (в/м)	Болезнь Педжета, НОГ, КРБС-1
Памидронат	0,5–1 мг/кг/ per os 3 дня каждые 3–6 мес. (в/в)	Злокачественная гиперкальциемия, множественная миеломная костная болезнь, болезнь костей при раке груди
Резиндронат	2 мг/кг/сут или 15 мг/нед или 150 мг/мес (per os)	Болезнь Педжета, остеопороз
Золедронат	0,015–0,05 мг/кг в 3–6 мес. или 5 мг в год (в/в)	Метастазы в кости, НОГ, злокачественная гиперкальциемия, множественная миеломная болезнь костей, остеопороз

Примечания: НОГ – несовершенный остеогенез, КРБС-1 – комплексный регионарный болевой синдром, тип 1, с остеопорозом, в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.

детей характерны для болезни Пертеса, несовершенного остеогенеза, дисплазии соединительной ткани. Кроме того, остеопороз возникает у детей при воспалительных заболеваниях костей (остеомиелит), комплексном регионарном болевом синдроме, ревматических заболеваниях. Помимо костной патологии, БФ применяются и при нарушении обмена кальция в мягких тканях – при дерматомиозите, мочекаменной болезни, эктопической кальцификации, почечных остеопатиях [2, 4].

Вторичный остеопороз у детей. Остеопороз с высоким риском переломов костей возникает у детей с низкой плотностью кости (bone mineral density (BMD) ниже 2 SD по сравнению с возрастной и гендерной нормой) [14, 18, 21–26]. Вторичный остеопороз может быть обусловлен первичным дефектом скелета или являться последствием таких болезней, как нейромышечные, эндокринные, хронические воспалительные заболевания, при дисплазии соединительной ткани, злокачественных новообразованиях, а также из-за применяемых препаратов для их лечения [1, 4, 5]. Такие педиатрические ревматологические болезни, как ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, нефротический синдром и другие, сопровождаются снижением BMD, переломом позвоночника и костей нижних конечностей, что происходит также в связи с длительным лечением глюкокортикоидами и/или их большими дозами [27]. При нелеченых вторичных остеопорозах в пораженных органах и тканях накапливаются цитокины, снижается механическая нагрузка на скелет (иммобилизация), снижается содержание витамина D, а применение глюкокортикоидов вызывает апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулирует рост и активность остеокластов, резорбцию кости и снижает ее ремоделирование [28, 29] у 6% детей [30]. Остеопороз и переломы возникают в 7% случаев через 30 дней

лечения глюкокортикоидами и протекают бессимптомно, что вызывает необходимость осуществлять мониторинг за изменением плотности костной ткани (BMD) [30, 31]. Во всех случаях рекомендуется контролировать уровень кальция и витамина D в крови, а также применять лечебную физкультуру для поддержания двигательной активности мышц и скелета [4]. При снижении BMD хороший эффект оказывают БФ, например, при ювенильном ревматоидном артрите со сниженным BMD у детей, а также в ряде других случаев [32]. В контролируемых наблюдениях было показано, что при лечении золедронатом вторичного остеопороза у детей BMD повышается на 8–19% по сравнению с показателями до начала терапии и с плацебо, причем у не леченных БФ детей BMD снижалась на 7% за тот же период наблюдения [33–35]. Использовались такие БФ, как клодронат и алендронат, внутрь в дозах, значительно меньших, чем применяемые при несовершенном остеогенезе: алендронат 1–2 мг/кг в неделю в течение 12 месяцев; памидронат 9 мг/кг в год (3–6 разовых доз) или 0,5–1,5 мг/кг в сутки 3 дня каждые 2–6 месяцев; золедронат 0,1 мг/кг в год [14, 22–25]. Однако эти рекомендации еще не являются точно установленными и необходимы дальнейшие исследования и уточнения условий введения, доз и выбора конкретных БФ при лечении вторичного остеопороза у детей [4].

Остеомиелит. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит является аутоиммунным воспалительным заболеванием костей у детей в возрасте до 18 лет [4]. Другие формы монофокального неинфекционного воспалительного остеомиелита, как, например, синдром Majeeb, сочетаются с кожными проявлениями: синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеоит, протекают с различной степенью тяжести. Характерны воспалительные проявления с повышением содержания остеокластов и резорбцией кости. БФ снижают резорбцию и оказывают противовоспалительное действие, уменьшают боль и прогрессирование болезни. Применяется клодронат внутривенно или алендронат per os [36, 37]. Маркером положительного эффекта может служить снижение сывороточного уровня фактора некроза опухоли (TNF), который повышается в активную фазу болезни, или такие «суперпровоспалительные» цитокины, как трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), ИЛ6, ИЛ1, содержание которых в крови также снижается при применении БФ [4].

Симптом комплексной регионарной боли – тип-1 – характеризуется болями, отеками, остеопорозом, автономными изменениями кожи. Механизм болезни мало известен. Характерен ацидоз, обусловленный сосудистой гипоксией в мышцах. Предполагается, что БФ снижают ацидоз в костном микроокружении, обеспечивая анальгетический эффект [14, 38], а также снижают продукцию TNF- α и других провоспалительных медиаторов, особенно если лечение начато в первые 12 месяцев от начала болезни. Необходимо дальнейшее изучение эффективности БФ при данном заболевании [38].

Болезнь Пертеса – аваскулярный остеонекроз головки бедренной кости, развивающийся у детей в возрасте 4–10 лет. БФ (в частности золедронат) снижают остеокластическую резорбцию кости, предупреждают деформацию головки бедренной кости, а также болевой синдром, улучшают походку [39, 40].

Дерматомиозит. Болезнь характеризуется хроническим воспалением мышц, кожи и других органов и остеопорозом у детей. Кальциноз является формой деструктивной кальцификации, осложняющей течение болезни, особенно в местах, обычно подвергающихся давлению: локоть, колено, пальцы, ягодицы. Эффективное лечение

кальциноза не разработано, но БФ оказывают антирезорбирующее действие. Описана также способность БФ в сочетании с иммуносупрессивной терапией задерживать развитие кальциноза при начальных формах болезни [41–43].

Болезнь Педжета – неупорядоченное ремоделирование кости: повышение скорости ремоделирования и роста костной ткани в одних участках и, наоборот, снижение ремоделирования и плотности кости с нарушением ее целостности в других участках. В настоящее время нормализация ремоделирования кости возможна почти у всех пациентов с помощью БФ последнего поколения: происходит нормализация обмена кости, костной гистологии и рентгенологических признаков ее лизиса. Лечение золедронатом оказывает хороший эффект, сохраняющийся в течение длительного периода (более 6 лет), при этом пациенты не нуждаются в более частом применении БФ и сохраняют оптимальное качество жизни [3].

Несовершенный остеогенез (НОГ) – болезнь «хрупкого человека» [4] – характеризуется повышенной ломкостью костей в связи с недостаточным количеством коллагена I типа либо его аномальным строением в структуре кости, что является причиной ее слабости и ломкости. Различаются также типы наследования болезни. В зависимости от данных различий выделяют 4 классические формы болезни, однако число вариантов синдрома в настоящее время составляет не менее 15 видов. Чаще всего встречается I тип НОГ, протекающий сравнительно легко, в то время как остальные нередко являются причиной летального исхода. Достаточно эффективных методов лечения НОГ нет, применяют костные штифты, витамин D, кальций, физиотерапию, БФ. К сожалению, БФ (золедронат) только повышают плотность кости и могут увеличивать рост кости, но не эффективны против рецидивирующих переломов, слабости связок, мышечного тонуса, сниженной подвижности, проблем со зрением, слухом [4].

Гиперкальциемия – нередкая проблема в ортопедической практике, возникающая при метастазах опухоли в кости, множественной миеломе, первичном гиперпаратиреозе. Повышение Са в крови обусловлено выходом его из кости под действием остеокластов, или метастатических опухолевых клеток. БФ (золедронат) эффективно снижают выход Са из кости и уменьшают выраженность гиперкальциемии в 88% случаев. Эффект еще более усиливается при сочетании БФ и кальцитонина, при этом повышается экскреция Са с мочой [3].

Эффективность ксидифона при лечении болезней у детей

Ксидифон – отечественный аналог этидроната – применяется в клинических условиях с середины 80-х годов при различных заболеваниях у детей и взрослых, оказывая наиболее мягкое воздействие на предотвращение резорбции кости и нормализацию обмена кальция. Препарат используется в виде 2% раствора внутрь (с большим количеством воды, натошак) или через кожу (2% раствор в виде аппликаций или 2% мази Ксикрем с легким втиранием в кожу спины). За сорок лет не отмечено побочных действий применения препарата, но показана его эффективность в повышении минерализации костей (BMD), зубов, при использовании в амбулаторных условиях [2]. Показана эффективность ксидифона при почечной патологии для лечения обменных нефропатий с оксалатно-кальциевой кристаллурией, а также для профилактики нефролитиаза, в том числе и вторичного в послеоперационный период после удаления камня из почки. Оказалось, что 0,2% раствор ксидифона может

использоваться как литолитическая жидкость через нефростому при риске рецидива камнеобразования. Ксикрем 2% эффективно снижает боль и воспаление тройничного и лицевого нервов, применяется внутрь при бронхиальной астме, поллинозе в комплексе лечебных мероприятий [2]. Ксидифон, олпадронат и золедронат оказались высокоэффективными средствами против атеросклеротических повреждений сосудов и нарушения обменных процессов при экспериментальном атеросклерозе [44, 45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бисфосфонаты с успехом используются уже более 40 лет в клинической практике как препараты, регулирующие обмен кальция в костях и мягких тканях у детей и взрослых. К настоящему времени установлены показания к применению различных видов (более 10) этого класса лекарственных препаратов в зависимости от степени антирезорбтивной активности (от 1 до 10 000 ед.). Определены оптимальные дозы, способы введения и длительность курса лечения каждого вида БФ в зависимости от тяжести болезни. Установлены условия, при которых наиболее высок риск побочных эффектов при лечении БФ. Помимо основных показаний применения БФ – остеопороз (в том числе вторичный у детей) и риск переломов костей, БФ у детей применяются при воспалительных заболеваниях костей (остеомиелит), при мочекаменной болезни и целом ряде наследственных болезней костной ткани: болезнь Педжета, болезнь Пертеса, почечные остеопатии, несовершенный остеогенез. Отмечен положительный эффект БФ и при ряде не костных заболеваний у детей и продолжается поиск новых БФ с таким действием.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yurieva E.A., Dlin V.V. *Pathology of the urinary system in hereditary connective tissue dysplasia*. Moscow: Editus. 2022; 360 p. (in Russian)
2. Matkovskaya T.A., Popov K.I., Yurieva E.A. *Bisphosphonates. Properties, structure, application in medicine*. Moscow: Chemistry. 2001; 223 p. (in Russian)
3. Aggawal S., Gahlot N., Chand U., Dhillon M.S. Bisphosphonates in orthopedics: evidence-based review of indications and adverse effects. *J. Postgrad. Med. Education Research*. 2016;50(2):75–85. DOI:10.5005/jp-journals-10028-1197.
4. Dhanrajani A., Khubchandani R.P. Bisphosphonates in pediatric rheumatology: a review. *Intern. J.Clin. Reumatol*. 2018;13(3):179–184. DOI:10.4172/1758-4272.1000183.
5. Holstein S.A. A patent review of bisphosphonates in treating bone disease. *Expert Opinion Therapeutic Patents*. 2019; May;29(5):315–325. doi: 10.1080/13543776.2019.1608180.
6. Seton M. Breaking from bisphosphonates. *Arthritis Rheumatology*. 2017;69(3):494–498. doi:10.1002/art.39967.
7. Fatoye F., Smith T., Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systemic review. *BMJ Open*. 2019;14(9):e027049. doi:10.1136/bmjopen-2018-027049.
8. Reid S. Bisphosphonates in treatment of osteoporosis: a review of their controversies. *S. Sletal Radiol*. 2011;40:1191–1196. Doi:10.1007/s00256-011-1164-9.
9. Recher R.R., Leiwieck M., Miller P., Ruffel J. Safety of bisphosphonates in treatment of osteoporosis. *Am. J. Med*. 2009;122(2 Suppl):S22–32. doi:10.1016/j.amjmed.2008.12.004.
10. Whiteker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? *N.Eng.J. Med*. 2012;366(22):2048–51. DOI:10.1056/NEJMp1202619.
11. Singo-Rodrigues S.A., Ribeiro R.C., Brito A.C.R. et al. Bisphosphonates – related osteoporosis of the jaw: a review of the literature. *Int.J. Dentistry*. 2014;(1):192320. DOI:10.1155/2014/192320.
12. Khosla S., Bilezikap J.T., Dempster D.W. et al. Benefits and risks of bisphosphonates therapy of osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 2012;97:2272–2282. DOI:10.1210/jc.2012-1027.
13. Drake M.D., Clarke P.B., Rhosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Meyo Clin.Proc*. 2008; 89(9):1032–1045. DOI:10.4065/83.9.1032.
14. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine. Reviews*. 1998;19(1):80–100.
15. Cremer S.C., Pilai G., Papapoulos S.E. Pharmacokinetic/pharmacodynamics: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin. Pharmacokin*. 2005;44(6):551–570. DOI:10.2165/00003088-200544060-00001.
16. Cremer S. Pharmacology of bisphosphonates. *Br. J Clin. Pharmacol*. 2019;85(6):1052–1062. DOI:10.1111/bcp.13867.

17. Zeng Z., Zeng S., Wang Y., Shend Z. et al. Bisphosphonates for the prevention osteoporosis in patients with rheumatology disease. Open Access. 2013;8,12. Freely Available Online. Plos one/www.plosopl. org. DOI:10.1371/journal.pone.0080890.
18. Papapoulos S.E., Cremers S.C. Prolong BFs release after treatment of children. *N. Eng J Med.* 2007;356(10):1075–1078. DOI:10.1056/NEJMc062792.
19. Plotkin L.I., Leskano V., Thostenson J. et al. Connexin 43 required for the antiapoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res.* 2008;23(11):1712–1721. DOI:10.1359/jbmr.080617.
20. Haney S.L., Chonker Y.S., Varney M.L. et al. In vitro evolution of novel geranylgeranyl diphosphate synthase u inhibitors. *Blood.* 2018;132(1):215. DOI:10.1182/blood-2018-99-113007.
21. Russell R.G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011;49:2–19. DOI:10.1016/j.bone.2011.04.022.
22. Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Leclercq S. et al. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1998;25:714–717.
23. Ghilardi J.R., Rohrich H., Lindsay T.H. et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J. Neurosci.* 2005;25:3126–3131. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3815-04.2005.
24. Simm P.J., Biggin A., Zacharin M. et al. On behalf of the APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J. Paediatr. Child. Health.* 2018;54:223–233. DOI:10.1111/jpc.13768.
25. Baroncelli G., Bertelloni S. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. *Horm. Res. Paediatr.* 2014;82:290–302. DOI:10.1159/000365889.
26. Bishop N., Arundel P., Clark E. et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J. Clin. Densitom.* 2014;17(2):275–280. DOI:10.1016/j.jocd.2014.01.004.
27. Henderson C.J., Cawthell G.D., Specker B.L. et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1997;40(11):1967–1975.
28. McDonagh J.E. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13:399–404. DOI:10.1097/00002281-200109000-00010.
29. Buehring B., Viswanathan R., Binkley N. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013;132(5):1019–1030. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.040.
30. Rodd C., Lang B., Ramsay T. et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis. Care. Res (Hoboken).* 2012;64(1):122–131. DOI: 10.1002/acr.20589.
31. Soybilgic A., Tesher M., Wagner-Weiner L. et al. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. *Pediatric. Rheumatology.* 2014;12(24):1–6. DOI:10.1186/1546-0096-12-24.
32. Thornton J., Ashcroft D., Mughal M. et al. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2006;91:753–761. DOI:10.1136/adc.2006.093997.
33. Ward L., Tricco A., Phuong P.N. et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2007;(4):CD005324. DOI:10.1002/14651858.CD005324.pub2
34. Lepore L., Pennesi M., Barbi E. et al. Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991;9(Suppl 6):33–35.
35. Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(9):1960–1966. DOI:10.1002/1529-0131(200009)43:9<1960::AID-ANR6>3.0.CO;2-J.
36. Miettinen P., Wei X., Kaura D. et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatric. Rheumatology.* 2009;7:2. DOI:10.1186/1546-0096-7-2.
37. Hirano D., Chiba K., Yamada S. et al. Oral alendronate in pediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatrics. International.* 2017;59:506–508. DOI:10.1111/ped.13236.
38. Chevreau M., Romanda X., Gaudina P. et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint. Bone. Spine.* 2017;84:393–399. DOI:10.1016/j.jbspin.2017.03.009.
39. Young M., Little D., Kim H. Evidence for Using Bisphosphonate to Treat Legg-Calver-Perthes Disease. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017;470:2462–2475. DOI:10.1007/s11999-011-2240-0.
40. Jamil K., Zacharin M., Foster B. Protocol for a randomised control trial of bisphosphonate (zoledronic acid) treatment in childhood femoral head avascular necrosis due to Perthes disease. *BMJ. Paediatr. Open.* 2017;1(1):e000084. DOI:10.1136/bmjpo-2017-000084. eCollection 2017.
41. Tayfur A., Topaloglu R., Gulhan B. et al. Bisphosphonates in juvenile dermatomyositis with dystrophic calcinosis. *Mod. Rheumatol.* 2015;25(4):615–620. DOI:10.3109/14397595.2014.988197.
42. Saini I., Kalaivani M., Kabra S. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: frequency, risk factors and outcome. *Rheumatol. Int.* 2016;36:961–965. DOI:10.1007/s00296-016-3467-6.
43. Orandi A., Baszis K., Dharnidharka V. et al. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr. Rheumatol. Online. J.* 2017;15:71.
44. Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Murashov A.N. et al. Biochemical markers of atherogenicity and protective activity of xydifon in experimental animals. *Esper Bulletin. Biol. and Med.* 2012;153(4):445–450. (in Russian)
45. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S. et al. Protective effect of bisphosphonates in on the pathological changes in blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. *Am. J. Pharmacy Pharmacol.* 2016;3(3):14–19.