

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

The role of alendronic acid in inhibiting the growth of craniofacial fibrous dysplasia lesions after surgery

A.Yu. Kugushev^{1,2}, A.V. Lopatin^{1,2}, N.S. Grachev^{1,2}, S.A. Yasonov¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia

Contacts: Alexander Yurievich Kugushev – e-mail: drkugushev@gmail.com

Роль алендроновой кислоты в сдерживании роста фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области после резекционных методов лечения

А.Ю. Кугушев^{1,2}, А.В. Лопатин^{1,2}, Н.С. Грачев^{1,2}, С.А. Ясонов¹

¹РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Контакты: Кугушев Александр Юрьевич – e-mail: drkugushev@gmail.com

阿仑膦酸在手术后抑制颅面纤维性骨发育不良生长中的作用

A.Yu. Kugushev^{1,2}, A.V. Lopatin^{1,2}, N.S. Grachev^{1,2}, S.A. Yasonov¹

¹RDКB Federal State Budgetary Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²NMITs DGOI them. Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

通讯作者: Kugushev Alexander Yurievich – e-mail: drkugushev@gmail.com

Fibrous dysplasia is a rare benign hamartomatous bone disease characterized by replacement of bone with fibrous tissue. Due to the lack of a generally accepted universal approach to the FD treatment, surgical treatment remains the most preferable, however, in cases of subtotal involvement or spread to the skull base, this approach is either not feasible or not applicable, and attempts at marginal resection are associated with the risk of continued growth. Currently, extensive experience has been accumulated in conservative treatment of patients with fibrous dysplasia with bisphosphonate drugs, but the role of this therapeutics in non-radically operated patients has not been evaluated. Since 2014, specialists of the Maxillofacial Surgery Department of the Russian Children's Clinical Hospital have treated 16 children with lesions of the frontal bone involving the skull base and subtotal lesions of the upper jaw after non-radical surgery. In all cases, extensive resections would carry the risk of developing serious complications or deformities requiring prolonged rehabilitation. In all cases, we used a similar scheme that is applied for isolated conservative therapy with alendronic acid. In this approach, no serious adverse reactions, including the development of osteonecrosis, were observed, and the achieved surgical result was maintained without an increase in residual volume.

Keywords: Fibrous dysplasia, alendronic acid, skull, children

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Grachev N.S., Yasonov S.A. The role of alendronic acid in inhibiting the growth of craniofacial fibrous dysplasia lesions after surgery. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(4):25–32

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.25-32

Фиброзная дисплазия (ФД) – доброкачественное редкое гамартмное заболевание костей, характеризующееся замещением кости фиброзным компонентом. В связи с отсутствием общепринятого универсального подхода к лечению ФД, хирургическое лечение остается наиболее предпочтительным, однако в случае субтотального поражения или распространение на основание черепа данный подход не рационален или невозможен, а попытка контурной резекции сопряжена с риском продолженного роста. В настоящий момент накоплен длительный опыт консервативного лечения пациентов с ФД препаратами бисфосфонатного ряда, однако не проводилась оценка роли данной терапии при не радикальном оперативном лечении. В отделение челюстно-лицевой хирургии РДКБ с 2014 года накоплен опыт лечения 16 детей после не радикального лечения при поражении лобной кости с распространением на основание черепа и субтотальном поражении верхней челюсти. Во всех случаях проведение обширных резекций было невозможно без риска развития серьезных осложнений или деформаций, требующих длительной реабилитации. Во всех случаях использовалась сходная схема, используемая нами при изолированной консервативной терапии препаратом алендроновой кислоты.

Данный подход не показала развития серьезных побочных реакций, в том числе развития остеонекроза, при этом в динамике достигнутый хирургический результат сохранялся, без нарастания остаточного объема.

Ключевые слова: фиброзная дисплазия, алендроновая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Грачев Н.С., Ясонов С.А. Роль алендроновой кислоты в сдерживании роста фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области после резекционных методов лечения. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(4):25–32

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.25-32

Фиброзная дисплазия костей (ФД) – редкое врожденное, но не наследственное заболевание, обусловленное мутацией GNAS (Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide) [1]. Замещение нормальной кости соединительнотканскими волокнами является основной гистологической характеристикой при морфологическом исследовании [2]. Однако для постановки диагноза требуется клинико-рентгенологическая корреляция, т.к. подобная морфологическая картина соответствует широкой группе фиброзно-костных поражений [2]. Мутация GNAS, ответственного за дифференцировку стволовых клеток в остеобласты, приводит к образованию фиброзно-подобных клеток, которые продуцируют бедный минеральным компонентом матрикс. Клинические проявления ФД гетерогенны: некоторые пациенты имеют минимальные изменения, часто асимптоматические, которые случайно диагностируются, другие – тяжелые деформации и функциональные нарушения [4, 5]. Во втором случае чаще встречается изолированная полиоссальная форма ФД или в составе синдрома МакКьюн–Олбрайт, который характеризуется триадой: эндокринопатией, ФД и пятнами цвета кофе с молоком [6]. В случае отсутствия эндокринопатии данное состояние расценивается как синдром Яффе–Лихтенштейна. Осложнения течения ФД включают переломы, боли в костях, компрессии черепных нервов (риск снижения зрения и слуха) и эндокринопатии, такие как преждевременное половое созревание, гиперсекреция половых гормонов, гипертиреозидизм и реже –

ключевые слова: фиброзная дисплазия, алендроновая кислота

Интересы: автором заявлено отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Grachev N.S., Yasonov S.A. The role of alendronic acid in inhibiting the growth of craniofacial fibrous dysplasia after surgery. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(4):25–32

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.25-32

Введение

Фиброзная дисплазия костей (ФД) – редкое врожденное, но не наследственное заболевание, обусловленное мутацией GNAS (Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide) [1]. Замещение нормальной кости соединительнотканскими волокнами является основной гистологической характеристикой при морфологическом исследовании [2]. Однако для постановки диагноза требуется клинико-рентгенологическая корреляция, т.к. подобная морфологическая картина соответствует широкой группе фиброзно-костных поражений [2]. Мутация GNAS, ответственного за дифференцировку стволовых клеток в остеобласты, приводит к образованию фиброзно-подобных клеток, которые продуцируют бедный минеральным компонентом матрикс. Клинические проявления ФД гетерогенны: некоторые пациенты имеют минимальные изменения, часто асимптоматические, которые случайно диагностируются, другие – тяжелые деформации и функциональные нарушения [4, 5]. Во втором случае чаще встречается изолированная полиоссальная форма ФД или в составе синдрома МакКьюн–Олбрайт, который характеризуется триадой: эндокринопатией, ФД и пятнами цвета кофе с молоком [6]. В случае отсутствия эндокринопатии данное состояние расценивается как синдром Яффе–Лихтенштейна. Осложнения течения ФД включают переломы, боли в костях, компрессии черепных нервов (риск снижения зрения и слуха) и эндокринопатии, такие как преждевременное половое созревание, гиперсекреция половых гормонов, гипертиреозидизм и реже –

синдром Кушинга [7, 8]. Значительное число пациентов имеют фосфатопатию из-за того, что мутантные клетки продуцируют FGF23 (phosphate-regulating hormone fibroblast growth factor-23), приводящие к потере фосфатов с мочой [9]. ФД также может быть связана с различными злокачественными образованиями, включая саркоматозную трансформацию, муцинозную опухоль поджелудочной железы, аденому печени, рак щитовидной железы и высокий риск рака молочной железы [8, 10–12]. Сочетание ФД с миксомами расцениваются как Мазабраунд синдром [13].

Качество жизни у пациентов с ФД с минимальными проявлениями практически не изменено в отличие от пациентов с полиоссальными формами [14]. В первую очередь качество жизни снижают боли в костях, которые встречаются практически у половины пациентов [5] и которые являются основной целью проводимой медикаментозной терапии.

Учитывая тот факт, что в очагах ФД остеобласты окружены большими активными остеокластами (гигантские клетки), которые приводят за счет своей активности к гиперпаратиреозу и предполагаемому дальнейшему развитию локальных очагов остеолитического характера, рационально использование бисфосфонатов. Бисфосфонаты оказывают положительное действие по снижению боли при метастазах в кости [15, 16]. Алендронат также эффективен при регионарных костных болях [17] и болезни Педжета [18]. Действие алендроновой кислоты по уменьшению боли связано с подавлением костной резорбции и индукции противовоспалительного механизма [19]. Противовоспалительный эффект основан на центральном и периферическом антици-

токиновом действии, включая подавление провоспалительных цитокинов, нейропептида Y и простогландинов [20, 21]. Однако нет исследований механизмов купирования болей в костях при ФД. Так как бисфосфонаты относятся к остеомоделирующим препаратам, повышая плотность в очагах при болезни Педжета и уменьшая риск переломов у пациентов с костными метастазами, считается, что они также могут повышать плотность в очагах ФД. Подтверждением этому является наше исследование по оценке костной плотности очагов на фоне терапии алендроновой кислотой, показавшее повышение ее в течение первого года терапии у 2/3 пациентов. Однако в доступной литературе нет указаний на возможность сдерживания роста остаточной опухолевой ткани после проведения биопсии или контурной резекции по эстетическим показаниям с использованием бисфосфонатов. Кроме того, проведение обширных резекций, особенно верхней челюсти, сопряжено с длительной реабилитацией.

Материал и методы

В отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ Москвы суммирован опыт лечения ФД челюстно-лицевой области за период 2014–2022 гг. Накопленный опыт лечения 110 пациентов с поражением костей лицевого и мозгового черепа, из которых у 69 пациентов было изолированное поражение верхней челюсти (47) или лобной кости (22). У 43 пациентов в качестве схемы лечения был использован препарат алендроновой кислоты в таблетированной форме для удобства пациентов. Решение о назначении лекарственной терапии проводилось через оформление врачебной комиссии и зависело от локализации, распространенности очагов ФД и возраста ребенка. Расчет дозы проводился исходя из антропометрических показателей и мог быть скорректирован при развитии побочных эффектов. Одновременно с курсовым приемом алендроновой кислоты все дети получали препараты кальция и витамина D. Монотерапию получали 26 детей, находившиеся под амбулаторным контролем, 16 детей получали терапию после операции и 1 пациент перед операцией – ремоделирующая резекция очага. Остальные 8 детей подвергались изолированному хирургическому лечению или наблюдались.

Результаты

Все наблюдаемые пациенты были в возрастном диапазоне 1–17 лет. Средний возраст дебюта составил $8,35 \pm 0,38$ года, при этом для монооссальной формы возраст дебюта был выше ($8,46 \pm 0,46$), чем при полиоссальной форме ($6,97 \pm 0,78$, $p=0,1$, $\alpha=0,05$). От момента дебюта заболевания до обращения в стационар и уста-

новки правильного диагноза проходило от 1,5 месяца до 15 лет. Средний возраст поступления был $11,06 \pm 0,39$ и $9,3 \pm 0,65$ года для монооссальной и полиоссальной фиброзной дисплазии, соответственно. Пациенты мужского пола преобладали, соотношение заболеваемости составило 1,4:1. Основной жалобой была видимая деформация, у 4 пациентов – нарушение дыхания, связанное с компрессией полости носа, в двух случаях головные боли и в трех случаях – случайная находка при рутинном исследовании. Показанием к проведению оперативного лечения была видимая деформация лобной области или верхней челюсти.

При проведении резекции очагов лобной кости проводили субтотальное удаление фиброзно-измененных масс без повышения необоснованного риска повреждения близлежащих структур. Восстановление проходило с использованием аутокостного трансплантата со свода черепа или импланта на основе полиэтерэтеркетона. При поражении верхней челюсти проводили плоскостную резекцию в зоне деформации с удалением не более 50% опухолевой массы для сохранения жесткости пораженного альвеолярного гребня.

При проведении терапии в течение первого года после операции отмечено нарастание плотности в зоне поражения без увеличения объема поражения. Несмотря на то, что статистически достоверно увеличение происходит при изолированной терапии, она не позволяет скорректировать деформацию (табл. 1).

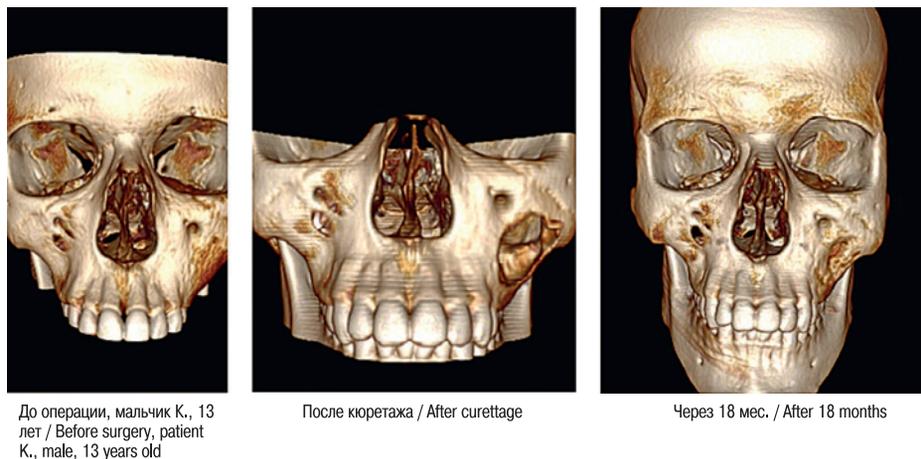
Отсутствие нарастание опухолевых масс отмечено при субдигнально проведенной резекции с удалением не менее 80% пораженной кости как при проведении терапии, так и без (рис. 1–3). Однако при удалении меньшего объема опухолевых масс, отмечалось восстановление прежнего объема поражения, если терапия не проводилась, даже у детей в постпубертатном периоде (рис. 4). Сдерживание роста ФД основано на способности алендроновой кислоты повышать плотность в зоне поражения.

При дополнительном анализе обнаружена сильная связь между степенью нарастания плотности в очаге и дозой препарата по окончании терапии с сохранением средней плотности через 2 года и последующим нарастанием максимальной плотности. При этом достоверных различий при изолированной оценке длительности или дозы препарата получено не было (табл. 2–4). Однако стоит отметить, что чем выше была доза препарата, тем старше ребенок, т.к. доза зависела от антропометрических показателей, которые имеют прямую корреляцию с возрастом.

При разделении на группы результаты проведенной терапии не всегда были однозначны. Не обнаружено определенных показаний в зависимости от костной плотности для начала терапии у детей (корреляция Спирмена 0,563), т.к. имеется широкая вариабельность рентгенологической картины (рис. 5). Однако четко прослеживается наибольшая эффективность при

Таблица 1. Динамика костной плотности в зависимости от типа проводимого лечения
Table 1. Dynamics of bone density depending on the type of treatment performed

Тип лечения / Динамика <i>Treatment type / Dynamics</i>		До лечения (НУ) <i>Before treatment (HU)</i>	Через 1 год (НУ) <i>After 1 year (HU)</i>	Через 2 года (НУ) <i>After 2 years (HU)</i>	p
Комбинированное лечение (n=16) <i>Combined treatment (n=16)</i>	Мин. <i>Min</i>	197,0 (46,25–417,8)	326,0 (205,8–426,0)	327,0 (201,3–488,8)	0,694
	Средн. <i>Med</i>	424,5 (281,0–545,3)	461,0 (400,3–609,0)	544 (442–773)	0,134
	Макс. <i>Max</i>	621,0 (583,5–845,3)	762,5 (608,8–882,0)	958,0 (890,5–1062,0)	0,019
Консервативное лечение (n=35) <i>Conservative treatment (n=35)</i>	Мин. <i>Min</i>	380,0 (270,0–469,5)	346 (292–429)	384,0 (306,5–424,5)	0,597
	Средн. <i>Med</i>	552,5 (508,5–633,8)	585,0 (512,0–638,5)	624 (550–669)	0,058
	Макс. <i>Max</i>	715,0 (645,5–789,5)	796,0 (711,5–875,5)	845 (749–995)	0,001
Наблюдение (n=10) <i>Observation (n=10)</i>	Мин. <i>Min</i>	240 (123–373)	322 (211–382)	221 (103–330)	0,630
	Средн. <i>Med</i>	575 (450–625)	633 (477–681)	567 (407–673)	0,746
	Макс. <i>Max</i>	720 (500–934)	714 (670–1017)	759 (640–1013)	0,486

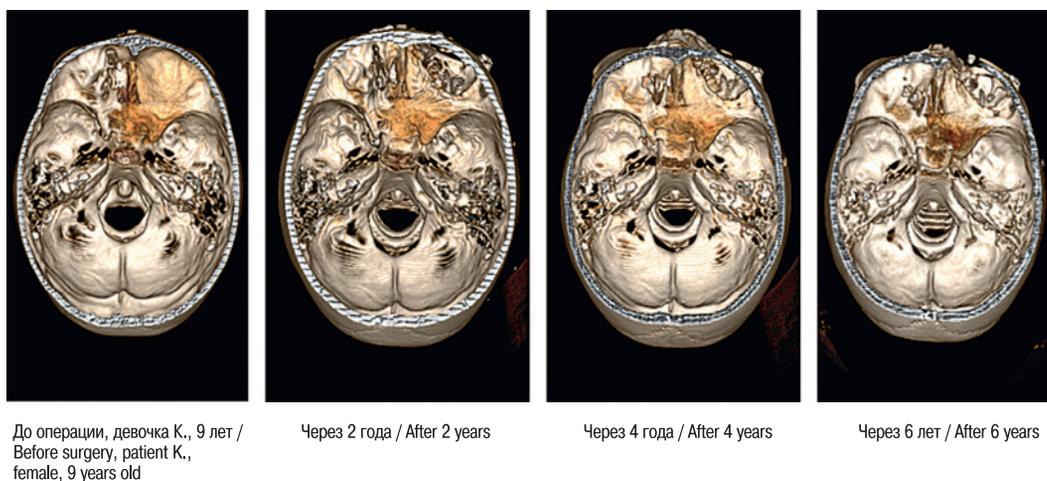


До операции, мальчик К., 13 лет / Before surgery, patient К., male, 13 years old

После кюретажа / After curettage

Через 18 мес. / After 18 months

Рис. 1. Динамика костных изменений после кюретажа верхней челюсти с сохранением достигнутого объема на фоне терапии в течение 1 года
Fig. 1. Dynamics of bone changes after maxillary curettage with preservation of the achieved disease volume during 1 year on the background of the treatment



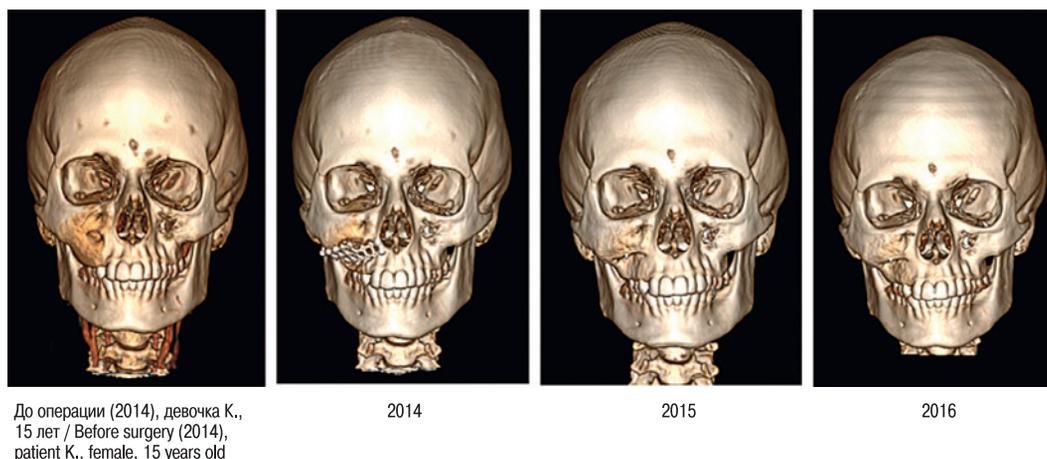
До операции, девочка К., 9 лет / Before surgery, patient К., female, 9 years old

Через 2 года / After 2 years

Через 4 года / After 4 years

Через 6 лет / After 6 years

Рис. 2. Динамика очагов в передней черепной ямке в течение 6 лет после операции (2 года терапии после операции)
Figure 2. Foci in the anterior cranial fossa over time during 6 years after surgery (2 years of post-surgical treatment)



До операции (2014), девочка К., 15 лет / Before surgery (2014), patient К., female, 15 years old

2014

2015

2016

Рис. 3. Динамика костных изменений при резекции с использованием титановой сетки без терапии алендроновой кислотой
Figure 3. Dynamics of bone changes after resection and titanium mesh placement without alendronic acid treatment

педжетоидном и кистозном типах в отличие от склеротического. Данная динамика может быть обусловлена тем, что терапия способствует переводу первых двух типов в склеротический, а потому малоэффективна в период практически полного или

полного естественного созревания очага ФД. В этом случае, вероятнее всего, терапия алендроновой кислотой не требуется. Однако в связи с малым числом детей со склеротическим типом, проверить данную теорию на данный момент было невозможно.



Рис. 4. Динамика костных изменений после плоскостной резекции
Figure 4. Dynamics of bone changes after the excision

Проводимая терапия алендроновой кислотой хорошо переносилась, не было зарегистрировано побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата. В 5 случаях отмечались боли в мышцах и фебрильный подъем температуры после первого применения, которые сохранялись в течение 2–3 дней, однако после коррекции дозы побочные эффекты не повторялись. В остальных случаях нарушения самочувствия не зарегистрировано.

Обсуждение

В настоящий момент нет никаких общепринятых протоколов для лечения ФД черепно-лицевой области. Все рекомендуемые варианты лечения разделены на 3 категории: наблюдение, медикаментозная терапия, хирургическое. Хирургическое

лечение остается наиболее предпочтительным и направлено на устранение или предотвращение деформаций и функциональных расстройств. Это связано с тем, что при наблюдении даже небольших бессимптомных очагов в костях черепа, которые не беспокоят пациента, спонтанного восстановления не происходит [22]. Однако проведение радикального лечения не всегда возможно, либо оно сопряжено с риском развития стойких деформаций, требующих длительной реабилитации или использования индивидуальных имплантов.

Несмотря на то что первый опыт использования бисфосфонатов в лечении ФД описан еще в девяностых годах прошлого века, медикаментозная терапия не получила широкого распространения [23]. Многие авторы описывают эффект применения препаратов бисфосфоната, который в значительной степени стабилизирует состояние пациента: отмечается улучшение функ-

Таблица 2. Корреляционный анализ изменения плотности костной ткани за один и два года в зависимости от дозы препарата
Table 2. Correlation analysis of bone density at year one and two in relation to the drug dose

Кoeffициенты корреляции Correlation coefficients	Один год лечения / One year of treatment			Два года лечения / Two years of treatment		
	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max
r	0,022	-0,021	-0,150	-0,053	-0,037	-0,120
p	0,900	0,905	0,397	0,796	0,857	0,558

Таблица 3. Корреляционный анализ изменения плотности костной ткани за один и два года, в зависимости от продолжительности приема препарата
Table 3. Correlation analysis of bone density at year one and two in relation to the treatment duration

Кoeffициенты корреляции Correlation coefficients	Один год лечения / One year of treatment			Два года лечения / Two years of treatment		
	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max
r	-0,224	0,036	0,155	-0,228	0,015	0,075
p	0,202	0,837	0,380	0,264	0,941	0,715

Таблица 4. Корреляционный анализ изменения плотности костной ткани за один и два года, в зависимости от дозы препарата и продолжительности его приема (произведение)
Table 4. Correlation analysis of bone density at year one and two in relation to the drug dose and treatment duration (product)

Кoeffициенты корреляции Correlation coefficients	Один год лечения / One year of treatment			Два года лечения / Two years of treatment		
	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max	Мин. / Min	Средн. / Med	Макс. / Max
r	0,160	0,833*	0,375**	0,049	-0,155	0,660*
p	0,304	<0,001	0,013	0,793	0,380	<0,001

Примечание. * – сильная положительная связь, ** – средняя положительная связь.
Note. * – strong positive correlation, ** – moderate positive correlation

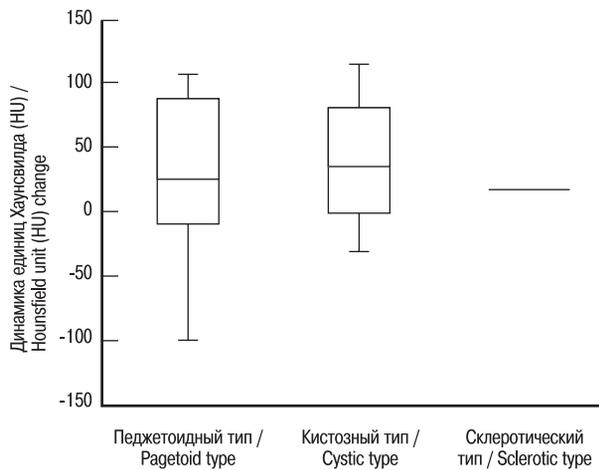


Рис. 5. Изменение костной плотности на фоне консервативной терапии в зависимости от типа рентгенологической картины

Fig. 5. Change of bone density on the background of conservative therapy depending on the type of radiological pattern

ции пораженного участка скелета, снижает болевой синдром, снижает риск возникновения патологических переломов, а также не нарушается линейный рост кости [24]. Однако нет указаний на опыт использования данной терапии после проведенного нерадикального хирургического лечения.

Многие авторы для лечения ФД у детей предпочитают парентеральную форму бисфосфонатных препаратов – памидронат [22, 23, 25, 26]. Памидронат 60 мг/сут внутривенно в течение 3 последовательных дней снижает активность остеокластов. Курс повторяется каждые 6 месяцев в течение 18 месяцев. Такой курс уменьшает интенсивность костных болей, резорбцию костной ткани и способствует заполнению литических повреждений. Однако нет единого мнения по эффективности такого лечения. R.D. Charurlat и соавт. описывают улучшение рентгенологической картины на фоне лечения памидронатом в виде утолщения кортикального слоя и заполнения литических очагов только у 50% пациентов [27]. Кроме того, лечение памидронатом часто связано с развитием побочных эффектов: верхняя диспепсия желудочно-кишечного тракта, появление головной боли, диареи, запора и фибрилляции предсердий. Однако, учитывая отсутствие опыта использования данного препарата, сопоставить с собственным опытом не представляется возможным.

Препаратом следующего поколения является алендроновая кислота, широко используемая для лечения остеопороза у взрослых и osteogenesis imperfect у детей [28]. По данным 2-летнего двойного слепого рандомизированного исследования эффективности алендроновой кислоты при лечении ФД, проведенного в 2014 г. у 40 пациентов с полиоссальным поражением костей (24 взрослых и 16 детей), отмечалось уменьшение маркера резорбции костной ткани (NTX-телопептида), а также увеличение плотности очагов без существенного влияния на уровень сывороточного остеокальцина, снижения боли [25]. A.A. Ana Luiza и соавт. (2010) описали опыт использования алендроната у 10-летней девочки, ранее получавшей курс памидроната (1 мг/кг/сут 3 дня с 6-месячным интервалом). По сравнению с памидронатом, когда инфузия сопровождалась головной болью и тошнотой, алендронат переносится лучше [29]. У девочки в течение 10 месяцев наблюдения и лечения полностью исчез

болевого синдром, снизился уровень щелочной фосфатазы, а на рентгенограммах отмечалось увеличение роста и нормализация рентгенологической картины.

В настоящее время нет единого мнения о сроках начала терапии бисфосфонатами и критериев для прекращения терапии [28]. По нашему опыту, показанием к началу терапии является препубертаный период, полиоссальное поражение костей черепа или поражение основание черепа, а также субрадикальное или нерадикальное хирургическое лечение ФД. Критерий оценки эффективности терапии оценивается по нарастанию костной плотности в очаге, т.к. болевой компонент при поражении костей черепа встречается реже. Кроме того, пероральные формы не рекомендуются для купирования болей в костях [23].

Биохимическая оценка эффективности терапии и тяжести ФД на основании изменения маркеров обмена костной ткани (щелочная фосфатаза крови, оксипролин в моче, остеокальцин, NTX) [30] часто не информативна, т.к. референтные значения для некоторых из этих биохимических маркеров у детей не являются точными, в основном потому, что их прирост может быть отражением нормального роста костей и процессов ремоделирования [31]. Кроме того, даже при тенденции к нормализации биохимических маркеров у пациентов нельзя предсказать, будет ли эффект лечения стабильным, а отсутствие изменения уровня щелочной фосфатазы у наблюдаемых нами детей (кроме одного) ставит под сомнение данный показатель.

В настоящий момент отсутствует общепринятый критерий для прерывания терапии. По мнению A.A. Ana Luiza (2010), конец терапии должен совпадать с клиническим улучшением: уменьшением боли в костях, повышением активности, в т.ч. сокращением пропусков в школе и повышением качества жизни [29]. По нашему опыту, прекращение терапии также возможно при нарастании плотности очагов или достижении половой зрелости [32]. Учитывая тот факт, что большинство детей были пердпубертатного возраста, курс терапии редко превышал 3 года.

В литературе есть и негативные отзывы о терапии бисфосфонатами. Так, M.D. Thomsen (2014) в своем наблюдении 26 пациентов с различными формами ФД не отметил значимого эффекта от проводимой терапии бисфосфонатами [33]. В рандомизированном исследовании использования алендроновой кислоты A.M. Воусе не отметил рентгенологических улучшений [34]. Такой эффект мог быть связан с тем, что разные типы ФД по-разному отвечают на терапию, при этом эти изменения имеют статистически значимые изменения только для максимальной плотности и не видны на рентгенограммах [23, 32]. Подтверждением этого является и тот факт, что в самом крупном и длительном на данный момент исследовании использования внутривенного памидроната около половины пролеченных пациентов показали значимое увеличение плотности очагов в виде заполнения литических зон и/или утолщения кортикального слоя [20, 21]. Однако подобные результаты у детей в силу активности роста не всегда удается получить [35]. Тем не менее в рандомизированном слепом исследовании A.M. Воусе с использованием алендроновой кислоты получено достоверное повышение костной плотности у детей в отличие от взрослых, однако субъективная оценка не показала различий [34]. Подобную точку зрения описал в своем исследовании P. Florenzano, связав данный эффект с активностью остеогенеза в периоде роста у детей [31].

Среди побочных эффектов у трети пациентов отмечается транзиторная лихорадка на первое введение препарата. По нашему опыту, лихорадка встречалась у 22,5%, т.е. у каждого

4–5-го пациента, что мы связываем с трудностью титрования дозы у детей менее 30 кг. Умеренные диспепсические явления в виде тошноты, болей в животе и разжиженного стула описаны в 24% [14]. По нашему опыту, транзиторная лихорадка всегда сопровождалась диспепсическими явлениями и длилась от 1 до 3 суток. Остеонекроз нижней челюсти на фоне приема бисфосфонатов, который встречается у 5,4% взрослых, практически не встречается у детей [36]. В настоящий момент, описан только один случай остеонекроза нижней челюсти у ребенка [37]. Такое осложнение могло быть связано с соматическим статусом ребенка и скрытой инфекцией полости рта. Среди побочных эффектов описана гипокальциемия, которую наблюдали и мы, однако она легко корригировалась дотацией препаратов кальция с едой и не требовала инфузионной коррекции [22]. Для снижения риска развития побочных эффектов перед началом терапии необходимо убедиться в нормокальцемии, адекватном уровне витамина D в крови и отсутствии нарушения функции почек. При наличии потери фосфатов с мочой необходимо лечение у нефролога в течение нескольких месяцев, прежде чем будет начата терапия. При отсутствии санации полости рта, она должна быть проведена до терапии, а при возникновении острых процессов в полости рта во время терапии терапия прерывается.

Последние исследования обнаружили, что в образовании ФД играет роль Wnt1B-катениновый путь. Так, при наличии мутации GNAS, Gs активирует Wnt/B- катениновые пути. Таким образом, ингибирование передачи сигнала β -катенина или аллели GNAS, кодирующие Gsa, является потенциально оправданным и требующим дальнейшего исследования [38]. Другим потенциальным путем проведения таргетной терапии является использование сураминового натрия, способного блокировать Gsc. Для доставки сураминового натрия предлагается использование алендроновой кислоты, которая повышает биодоступность и эффективность лечения [39]. Также в качестве доставщика гидроксиапатита кальция, некоторые авторы предлагают алендроновую кислоту.

Выводы

Терапия бисфосфонатными препаратами позволяет увеличить плотность очагов ФД, т.е. способствует «созреванию», что потенциально уменьшает риск продолженного роста в зоне хирургического лечения и сохранению достигнутого результата. Это особенно актуально в случае невозможности или нерациональности проведения радикального удаления пораженных тканей при коррекции деформаций ФД. Безусловно, необходимо дальнейшее исследование расширения показаний к проведению терапии бисфосфонатами при ФД у детей, учитывая редкость заболевания и сложности выработки алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weinstein L.S. G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21(Suppl. 2):120–4. <https://doi.org/10.1359/jbmr.06s223>.
- Кугушев А.Ю., Лопатин А.В. Современные подходы к диагностике и лечению фиброзной дисплазии черепно-лицевой области. *Детская хирургия.* 2017;21(2):93–98 [Kugushev A.Yu., Lopatin A.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of fibrous dysplasia of the craniofacial region. *Detskaja hirurgija.* 2017;21(2):93–98. (In Russ.)].
- Riminucci M., Liu B., Corsi A., et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J. Pathol.* 1999;187:249–58. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199901\)187:2<249::AID-PATH222>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:2<249::AID-PATH222>3.0.CO;2-J).
- Chapurlat R.D., Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22:55–69. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.004>.
- Benhamou J., Gensburger D., Messiaen C., Chapurlat R. Prognostic factors from an epidemiologic evaluation of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort: the FRANCEDYS study. *J. Bone Miner. Res.* 2016;31:2167–72. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2894>.
- Boyce A.M., Florenzano P., de Castro L.F., Collins M.T. Fibrous dysplasia/McCuneAlbright syndrome, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, et al. (Eds.). *GeneReviews*[®], University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>. (Accessed 13 November 2019).
- Boyce A.M., Collins M.T. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of Gs activation. *Endocr. Rev.* 2019. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnz011>.
- Gaujoux S., Salenave S., Ronot M., et al. Hepatobiliary and pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:E97–101. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1823>.
- Collins M.T., Chebli C., Jones J., et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia Intravenous bisphosphonate regimens proposed by FD/MAS international consortium for the management of bone pain in patients with FD/MAS of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16:806–13. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.5.806>.
- Ruggieri P., Sim F.H., Bond J.R., Unni K.K. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer.* 1994;73:1411–24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940301\)73:5<1411::aid-encr2820730516>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1411::aid-encr2820730516>3.0.co;2-t).
- Collins M.T., Sarlis N.J., Merino M.J., et al. Thyroid carcinoma in the McCuneAlbright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:4413–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021642>.
- Majoor B.C., Boyce A.M., Bovée J.V., et al. Appelman-Dijkstra N.M., Increased risk of breast cancer at a young age in women with fibrous dysplasia. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33:84–90. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3286>.
- Majoor B.C.J., van de Sande M.A.J., Appelman-Dijkstra N.M., et al. Prevalence and clinical features of Mazabraud syndrome: a multicenter European study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2019;101:160–8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00062>.
- Majoor B.C.J., Andela C.D., Bruggemann J., et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017;12:80. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0629-x>.
- Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L., et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1785–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612123352401>.
- Paterson A.H., Should bisphosphonates be standard therapy for bone pain? *Supp. Care Cancer.* 1997;5:200–4. <https://doi.org/10.1007/s005200050060>.
- Manicourt D.-H., Brasseur J.-P., Boutsen Y., et al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthrit. Rheum.* 2004;50:3690–7. <https://doi.org/10.1002/art.20591>.
- Reid I.R. Management of Paget's disease of bone. *Osteoporos. Int.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05259-1>.
- Fulfaro F., Casuccio A., Ticozzi C., Ripamonti C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain.* 1998;78:157–69. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00135-3).
- Goicoechea C., Porras E., Alfaro M.J., Martín M.I. Alendronate induces antinociception in mice, not related with its effects in bone. *Jpn. J. Pharmacol.* 1999;79:433–7. <https://doi.org/10.1254/jip.79.433>.

21. Bonabello A., Galmozzi M.R., Canaparo R., et al. Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone*. 2003;33:567–74. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(03\)00229-1](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(03)00229-1).
22. Charpurlat R.D., Meunier P.J. Fibrous dysplasia of bone. *Bailliere's Clin. Rheumatol.* 2000;14:385–98.
23. Chapurlat R., Legrand M.A. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. 2020;1–5. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115784>.
24. Lala R., Matarazzo P., Andreo M., et al. Impact of endocrine hyperfunction and phosphate wasting on bone in McCune-Albright syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002;15(Suppl. 3):913–20. [PubMed].
25. Boyce A.M., Chong W.H., Yao J., et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J. Bone Miner. Res.* 2012. [PMC free article] [PubMed].
26. Park B.Y., Cheon Y.W., Kim Y.O., et al. Prognosis for craniofacial fibrous dysplasia after incomplete resection: AGE and serum alkaline phosphatase. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;39:221–6. [PubMed: 20083386].
27. Chapurlat R.D., Huguency P., Delmas P.D., Meunier P.J. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone*. 2004;35(1):235–42.
28. Bachrach L.K., Ward L.M. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(2):400–9.
29. Ana Luíza A.A., Ivani N.S. Oral alendronate treatment for severe polyostotic fibrous dysplasia due to McCune-Albright syndrome in a child: A Case Report. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010;2010(Article ID 432060)1–4.
30. Diaz A., Danon M., Crawford J. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007;20(8):853–80.
31. Florenzano P., Pan K.S., Brown S.M., et al. Age-Related Changes and Effects of Bisphosphonates on Bone Turnover and Disease Progression in Fibrous Dysplasia of Bone. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(4):653–60. Doi: 10.1002/jbmr.3649.
32. Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А. 10-летний опыт лечения фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области препаратами алендроновой кислоты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):36–42 [Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A. 10-year experience in the treatment of fibrotic dysplasia of the maxillofacial region with alendronate acid preparations. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(3):36–42. (In Russ.)].
33. Thomsen M.D., Rejmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif. Tissue Int.* 2014;94(4):384–95. Doi: 10.1007/s00223-013-9829-0. [Epub 2014 Jan 4].
34. Boyce A.M., Kelly M.H., Brillante B.A., et al. A randomized, double blind, placebocontrolled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:4133–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1371>.
35. Plotkin H., Rauch F., Zeitlin L., et al. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:4569–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030050>.
36. Metwally T., Burke A., Tsai J.Y., et al. Fibrous dysplasia and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;74:1983–99. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.04.001>.
37. Ngan K.K., Bowe J., Goodger N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review. *Dent. Update*. 2013;40(9):733–4, 736–8.
38. Lietman S.A., Schwindinger W.F., Levine M.A. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007;4(Suppl. 4):380–5. [Medline].
39. Lv M., Li X., Huang Y., et al. Inhibition of fibrous dysplasia via blocking Gsa with suramin sodium loaded with an alendronate-conjugated polymeric

drug delivery system. *Biomater. Sci.* 2016;4(7):1113–22. Doi: 10.1039/c6bm00091f. [Epub 2016 May 16].

Поступила 11.03.2023

Получены положительные рецензии 10.08.23

Принята в печать 11.10.2023

Received 11.03.2023

Positive reviews received 10.08.23

Accepted 11.10.2023

Информация об авторах:

Кугушев Александр Юрьевич — д.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Адрес: 119571 Москва, Ленинский проспект, 117; Научный сотрудник кафедры хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1. e-mail: drkugushev@gmail.com.

Лопатин Андрей Вячеславович — д.м.н., профессор, руководитель центра патологии головы и шеи РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Адрес: 119571 Москва, Ленинский проспект, 117. профессор кафедры хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

Грачев Николай Сергеевич — д.м.н., доцент, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Адрес: 119571 Москва, Ленинский проспект, 117. Заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

Ясонов Сергей Александрович — к.м.н., доцент, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Адрес: 119571 Москва, Ленинский проспект, 117.

Information about the authors:

Alexander Yurievich Kugushev — Dr. Med. Sci., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow; Researcher of the Department of Surgery with a Course of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Address: 1, Samory Mashela St., 117198 Moscow. E-mail: drkugushev@gmail.com.

Andrey Vyacheslavovich Lopatin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Center of Head and Neck Pathology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow. Professor of the Department of Surgery with a Course of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Address: 1, Samory Mashela St., 117198 Moscow.

Nikolay Sergeevich Grachev — Dr. Med. Sci., Associate Professor, Oral and Maxillofacial Surgeon, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow. Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Address: 1, Samory Mashela St., 117198 Moscow.

Sergey Alexandrovich Yasonov — Cand. Med. Sci., Associate Professor, Doctor of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow.