

Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор)

В.В. Петухова¹, А.Ю. Мушкин^{1,2}, М.М. Костик^{3,4}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic review

V. Petukhova¹, A. Mushkin^{1,2}, M. Kostik^{3,4}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² First St. Petersburg State Medical University by IP Pavlov

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁴ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель: систематизация данных литературы об эффективности и безопасности применения бисфосфонатов (БФ) при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей. **Материалы и методы исследования.** В соответствии со стратегией PRISMA при глубине ретроспекции 5 лет для анализа отобраны 35 иностранных и отечественных публикаций, включающих данные о 2545 пациентах детского возраста, получавших бисфосфонаты. **Результаты.** Более 80% составили больные с несовершенным остеогенезом и небактериальным остеомиелитом. Применение бисфосфонатов у детей эффективно для увеличения минеральной плотности костной ткани и снижения частоты переломов, улучшения качества жизни пациентов; бисфосфонаты обладают противовоспалительным и анальгезирующим эффектом. Основным побочным эффектом бисфосфонатов у детей является гриппоподобный синдром в ответ на первое введение препарата. В указанной возрастной группе не отмечены тяжелые осложнения, характерные для взрослых

(некроз нижней челюсти). **Выводы.** Бисфосфонаты безопасны для применения у детей с несовершенным остеогенезом, небактериальным остеомиелитом и детским церебральным параличом и обеспечивают восстановление минеральной плотности костной ткани. Их более широкое применение требует не только большего количества исследований с высоким уровнем доказательности, но и пересмотра действующих регистрационных документов на препараты согласно современным мировым рекомендациям.

Ключевые слова: бисфосфонаты, дети, памидроновая кислота, памидронат, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, несовершенный остеогенез, небактериальный остеомиелит, детский церебральный паралич

Summary

Background: bisphosphonates use over three decades in a variety conditions in children. However, the evidence of its use is limited. **Aims:** systematic analysis of

publications regarding the effectiveness and safety of bisphosphonates (BPs) in children. **Methods.** PubMed and eLIBRARY were searched for eligible articles of Russian and foreign authors up to February 2021. According to the PRISMA strategies, 35 studies (data of 2545 patients) were included into the analysis. **Results.** More than 80% patients suffered from nonbacterial osteomyelitis (NBO) and osteogenesis imperfecta (OI). BPs in children are effective for increasing the bone mineral density for decreased fracture incidence, to reduce bone pain, to relieve inflammation and to improve the quality of patients' life. The most frequently adverse event was the first-dose effect, such as flu-like syndrome. In the age group under

study, no severe adverse events characteristic of adults have been seen (mandibular necrosis). **Conclusions.** BPs are efficient and safe in children with OI, NBO and cerebral palsy in order to restore the bone mineral density. Further research is required to strengthen the recommendations made, while the wider use of BPs require revision of current registration documents in accordance with global guidelines.

Key words: bisphosphonate, children, pamidronic acid, pamidronate, osteoporosis, osteogenesis imperfecta, nonbacterial osteomyelitis, cerebral palsy, bone mineral density

Введение

Внедрение в практику новых лекарственных средств регламентируется требованиями законодательства в каждой конкретной стране. С одной стороны, это предотвращает использование препаратов и методик с недостаточно проверенной эффективностью и безопасностью, с другой — может препятствовать быстрому включению в стандарты лечения некоторых лекарственных средств, даже доказавших свою эффективность в ходе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), но при орфанных или недавно установленных заболеваниях РКИ с большими выборками в принципе не могут быть проведены в короткие сроки. В некоторых странах применение препарата может ограничивать инструкция, оформляемая в момент регистрации на территории страны, то есть тогда, когда данные о новых клинических эффектах еще отсутствуют.

Формальным поводом для настоящего обзора послужила ситуация, связанная с применением бисфосфонатов (БФ) у детей. К БФ относится группа препаратов на основе пирофосфата, ингибирующих костную резорбцию за счет угнетения активности остеокластов, а также влияния на дифференцировку их и их предшественников [1]. БФ проявляют химическое сродство к минералу основного аморфного вещества кости — гидроксиапатиту, поэтому могут продолжительное время сохраняться в местах активного костеобразования, что, по-видимому, обуславливает длительное сохранение эффекта после прекращения лечения [2].

Наиболее изучены и часто применяются в детской практике препараты на основе памидроновой кислоты [3]. БФ являются практически единственным эффективным методом лечения несовершенного остеогенеза (НО), а при некоторых его формах их введение рекомендуется с рождения по жизненным показаниям [4]. В 2018 г. препараты памидроновой кислоты официально включены Американской кол-

легией детских ревматологов (ACR) в рекомендации по лечению небактериального остеомиелита (НБО) в качестве третьего режима терапии (первые два — ингибиторы TNF- α и метотрексат), а при вертебральной форме — рекомендованы в качестве ведущей линии) [5]. Учитывая влияние БФ на увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), их назначение может быть оправдано при вторичном остеопорозе у детей, в том числе при локальных литических опухолевых и дистрофических поражениях — костных кистах, фиброзной дисплазии, гигантоклеточных опухолях, болезни Пертеса и др. [6–10].

В мире при лечении НО бисфосфонаты успешно применяются более 30 лет [1], однако в соответствующие международные рекомендации они включены только в 2000 г. [11], а в отечественные — в 2014 г. [12]. На территории нашей страны инструкции по применению памидроната (ПМ) утверждены в 2012 г., для золедроната (ЗОЛ) и аледроната (АЛ) — в 2011 г. В этих инструкциях среди показаний к применению ПМ на территории РФ указаны только обусловленная злокачественными опухолями гиперкальциемия, преимущественно остеолитические костные метастазы злокачественных опухолей, множественная миелома и болезнь Педжета, для АЛ — остеопороз у взрослых, а для ЗОЛ — гиперкальциемия и костные метастазы. Абсолютно у всех препаратов детский возраст указан как противопоказание.

Цель обзора

Целью обзора являлась систематизация данных литературы об эффективности и безопасности применения БФ при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей.

Материалы и методы исследования

Стратегия поиска. Источником информации явились полнотекстовые публикации в иностранных и отечественных журналах с глубиной ретроспектив-

ного поиска 5 лет, отобранные по базам данных Национальной медицинской библиотеки США PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) при использовании Mesh-терминов: «Diphosphonates» (термин включает упоминание: Alendronate, Clodronic Acid, Etidronic Acid, Ibandronic Acid, Pamidronate, Risedronic Acid, Technetium Tc-99m Medronate, Zoledronic Acid), «Adolescent», «Child», «Infant» (с исключением публикаций, посвященных взрослым пациентам) и Научной электронной библиотеки eLIBRARY (elibrary.ru) по ключевым словам «Бисфосфонаты», «Дети» (дата последнего обращения — 20.03.2021).

Полная стратегия поиска представлена на рис. 1.

Критериями включения статей в анализ явилось указание:

- 1) на применение БФ у детей до 18 лет;
- 2) на описание эффективности и/или побочных эффектов применения БФ.

В соответствии с рекомендациями PRISMA для систематических обзоров [13], первичный отбор публикаций выполняли по названию и аннотации. Из дальнейшего анализа элиминировали публикации, описывающие отдельные клинические случаи и неси-

стематические обзоры литературы, а также публикации по применению препаратов при соматических состояниях, не связанных с патологией опорно-двигательного аппарата (гиперкальциемия и т.п.), и при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (миодистрофия Дюшена). При выявлении повторяющихся авторов из анализа исключали работы с возможным повторным учетом пациентов, оставляя публикацию, либо содержащую наибольшее число наблюдений, либо наиболее позднюю по времени.

При окончательной оценке 33 полнотекстовых публикаций помимо формальных данных (первый автор; год публикации; страна — по первому автору) для анализа извлечены следующие показатели: количество получавших БФ пациентов, их возраст, патология (заболевание), название препарата, оценка эффективности и осложнений с детализацией (табл. 1, рис. 2, 3).

В ходе анализа учитывали:

- 1) оценку **МПКТ** на основании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника до и не ранее чем через год после начала лечения БФ; значение Z-score < -2,0 расценивалось как остеопороз;

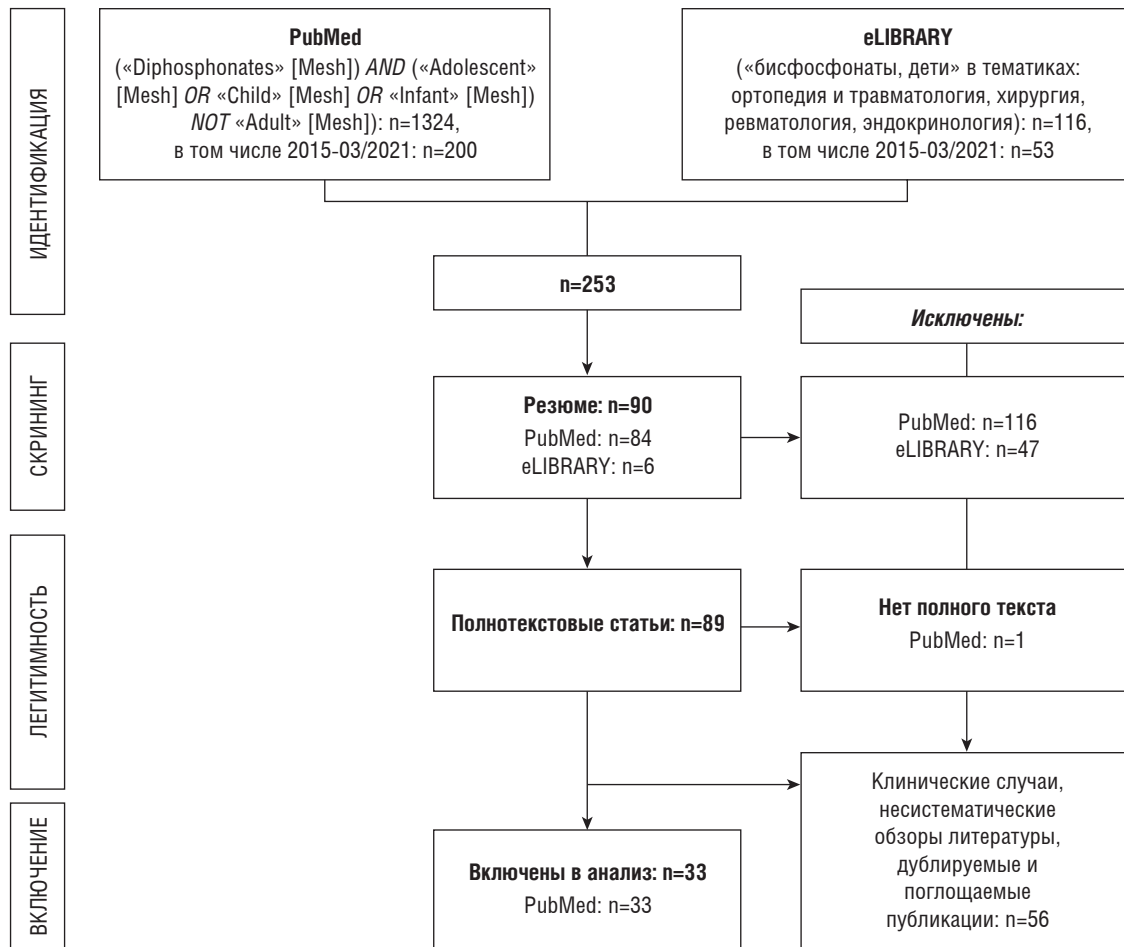


Рис. 1. Стратегия поиска

Таблица 1

Публикации, включенные в систематический обзор

| Авторы | Год | Страна | Пациенты, абс. число | Медiana возраста | Патология | Препарат | Эффективность | | | | | | | Осложнения | | | Характеристика исследования | | |
|---------------------|------|------------|----------------------|------------------|-----------|---|----------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------|---|---|-----------------------------|---|---|
| | | | | | | | увеличение МКТ | снижение частоты переломов | уменьшение болевого синдрома | ремиссия/частичная ремиссия | повышение качества жизни | реакции острой фазы, лихорадка | гипо(кальци/фосфат)емия | расстройства ЖКТ | | | | | |
| M.J. Kim [3] | 2015 | Корея | 58 | Нет данных | ДЦП | ПМ, АЛ | + | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | Метаанализ |
| F. Lv [17] | 2018 | Китай | 136 | 6,8 | НО | ЗОЛ, АЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2-летнее рандомизированное «open-label», «head-to-head» сравнительное |
| J.J. Sinikumpu [4] | 2015 | Финляндия | 274 | 1,1 | НО | ПМ, ЗОЛ, НЕР | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | СО |
| E.B. Rijks [18] | 2015 | Нидерланды | 519 | 9,2 | НО | ПМ, АЛ, НЕР, оладронат, ризедронат, ибадронат | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | СО |
| P.J. Simm [2] | 2018 | Австралия | 124 | Нет данных | исп. БФ | ПМ, АЛ, ризедронат, этидронат | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Практические рекомендации |
| N. Nasomyont [19] | 2020 | США | 7 | 8,1 | СМА | ПМ, ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| M.M. Kostik [20] | 2019 | Россия | 91 | 6,6 | НБО | ПМ | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| M.E. Robinson [21] | 2019 | Канада | 31 | 10,2 | НО | ПМ, ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| S. Soncha [22] | 2019 | Чили | 5 | 9,5 | НБО | Нет данных | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| I. Michalus [23] | 2019 | Польша | 58 | 8,7 | НО | ПМ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| L.J. Li [24] | 2019 | Китай | 32 | 9,0 | НО | ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2-летнее проспективное «open-label» |
| J. Suřko [25] | 2019 | Польша | 41 | 9,5 | НБО | ПМ | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| C.M. Andreasen [26] | 2019 | Дания | 51 | 11,3 | НБО | ПМ | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | КИ |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|-------------------|-----|------|---------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|
| Q. Jia [27] | 2019 | Китай | 16 | 13,5 | ГКО | Нет данных | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| A. Wiedemann [28] | 2019 | Франция | 27 | 12,0 | ДЦП | ЗОЛ | + | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | КИ |
| M. Kashii [29] | 2018 | Япония | 34 | 10,9 | НО | ПМ | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| R.M. Kreikemeier [30] | 2017 | США | 102 | 7,5 | исп. БФ | ПМ, ЗОЛ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| O. Marginean [31] | 2017 | Румыния | 9 | 8,5 | НО | ПМ | + | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| Y. Ata [32] | 2017 | Япония | 11 | 10,0 | НБО | АЛ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| P. Trejo [33] | 2017 | Канада | 13 | 7,5 | НО | Нет данных | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| A. Schnabel [34] | 2017 | Германия | 8 | 10,5 | НБО | ПМ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| S. Kumar [35] | 2016 | Индия | 26 | 6,9 | НО | ЗОЛ | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| S. Pastore [36] | 2016 | Италия | 26 | 9,0 | НБО | ПМ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| I. Saimi [37] | 2016 | Индия | 6 | 7,5 | ЮД | АЛ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| K. Lindahl [38] | 2016 | Швеция | 79 | 8,6 | НО | ПМ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| A. Sato [39] | 2016 | Канада | 437 | 11,9 | НО | ПМ, ЗОЛ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| M.A. Sighero [40] | 2015 | Италия | 11 | 11,5 | ОП | АЛ | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| A.E. Al-Agha [41] | 2015 | Саудовская Аравия | 131 | 11,4 | ОП | ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| G.A. Otaify [42] | 2015 | Египет | 33 | 8,1 | НО | ЗОЛ | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2-летнее проспективное наблюдательное |
| T. Palomo [43] | 2015 | Канада | 37 | 2,5 | НО | ПМ, ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| D. Kaiser [44] | 2015 | Швейцария | 5 | 6,0 | НБО | ПМ, ЗОЛ, НЕР | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| L.M. Sánchez-Sánchez [45] | 2015 | Мексика | 14 | 7,3 | НО | ЗОЛ | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| A. Biggin [46] | 2015 | Австралия | 17 | 6,0 | НО | ПМ, ЗОЛ | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| В.М. Кенис [47] | 2018 | Россия | 57 | 9,2 | ДЦП | ПМ, ибандронат | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| В.М. Кенис [48] | 2020 | Россия | 19' | 9,8 | ДЦП | Ибандронат | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | КИ |
| | | | 15 | | ОП, СМГ | | | | | | | | | | | | | | |

* Пациенты исключены из суммарного числового анализа как потенциально поглощаемые другой публикацией [47], исп. БФ — применение БФ без детализации патологии; ЮД — ювенильный дерматомиозит; СМА — спинальная мышечная атрофия; ГКО — гигантоклеточные опухоли; ПМ — памидронат; АЛ — алендронат; ЗОЛ — золедронат; НЕР — неридронат; СО — систематический обзор; КИ — клиническое исследование; ОП, СМГ — остеопороз при спиноэмозговой грыже.

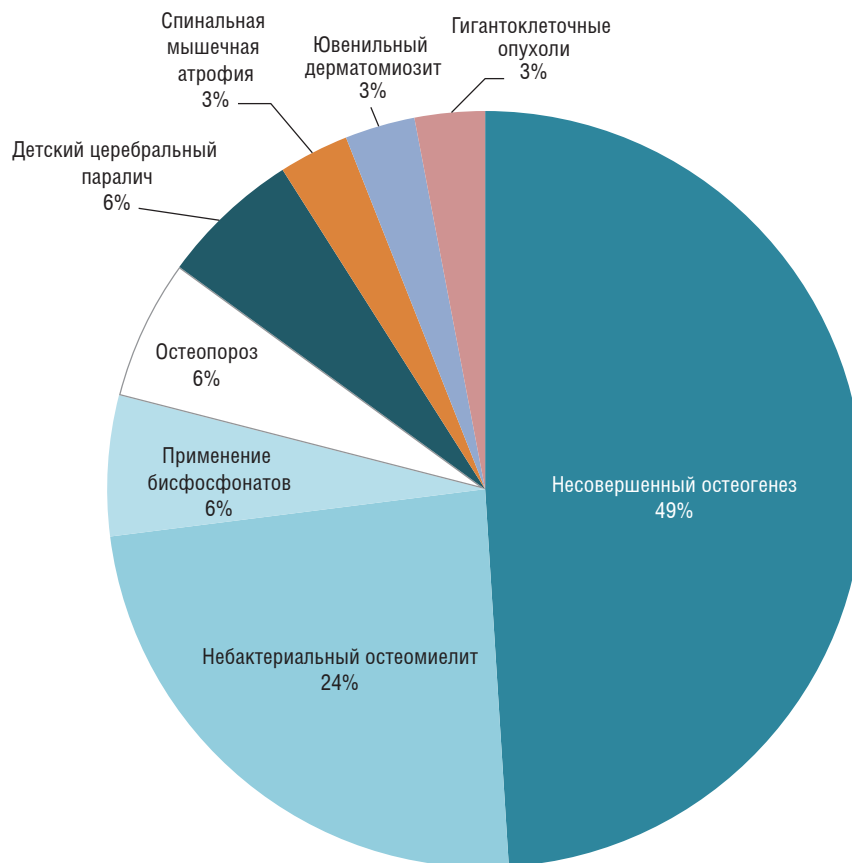


Рис. 2. Распределение публикаций по основной тематике и патологиям (n=35)

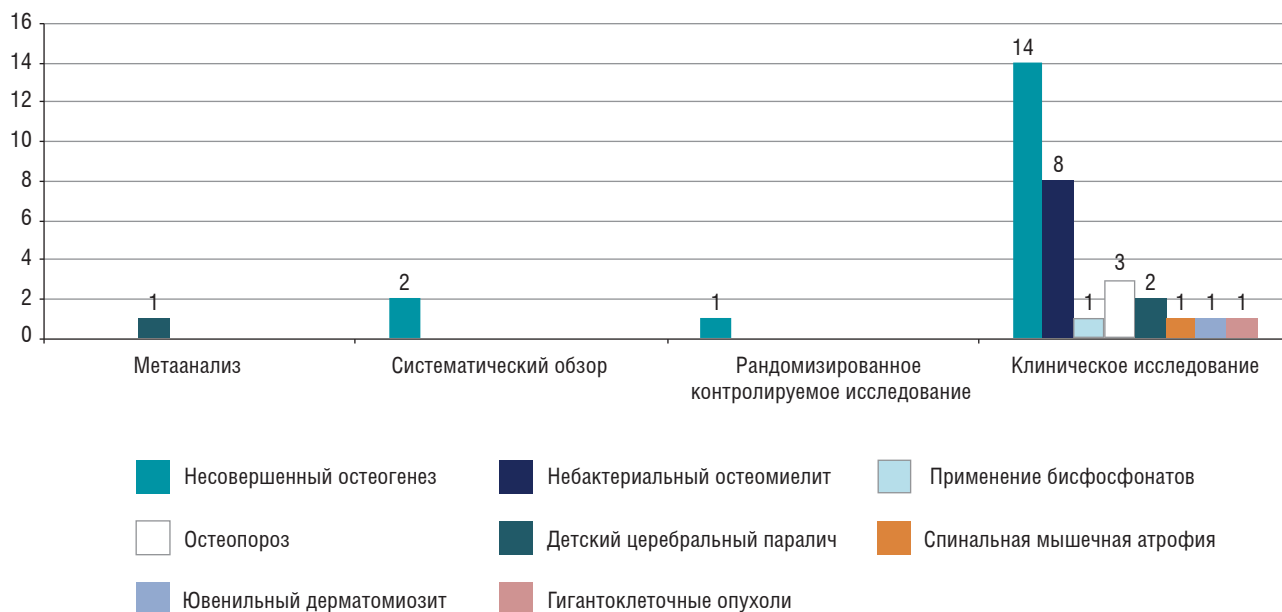


Рис. 3. Распределение публикаций по уровню доказательности и патологии (n=35)

- 2) динамику **частоты переломов** в течение 1 года до и после начала лечения; результат считали положительным, если переломы длинных трубчатых костей и/или позвонков после начала лечения отсутствовали или их количество снизилось по отношению к аналогичному предшествующему периоду;
- 3) изменение **качества жизни**, оцененное по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) пациентом и/или родителями до и после лечения БФ.

Оценка доказательности публикаций определялась по шкале GRADE в модификации В.А. Swiglo и соавт. [14]; дополнительные классы рекомендаций указаны в системе SIGN [15] и классификации Оксфордского центра доказательной медицины (ОСЕВМ) [16] (в табл. 2 приведено сопоставление систем). Шкала GRADE рекомендуется системой SIGN не только как более удобная, но и не валидирующая публикации V класса доказательности. При наличии в публикации утверждений различного класса это учитывалось в обзоре.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с указанными критериями, в окончательный анализ вошли 35 полнотекстовых статей (см. табл. 1), включающих данные о 2545 пациентах, средний возраст — 8,6 года (0,01; 18). I классу доказательности соответствуют 2 публикации [3, 17], II — также 2 [4, 18] и III–IV — 31. И эффективность, и побочные эффекты БФ оценены в 18 статьях, исключительно эффективность или побочные эффекты — в 15 и 2 соответственно. Наиболее часто (60,0% публикаций) у детей использовали памидронат, реже — золедронат и алендронат (42,9 и 20,0%); применение других БФ представлено в четырех работах.

Наибольшее число публикаций/детей относится к НО (14 публикаций/1749 детей) и НБО (8 статей/238 па-

циентов). В зависимости от патологии представлены следующие эффекты применения БФ:

- 1) при **остеопорозе**: повышение МПКТ (отмечено в 19 исследованиях); уменьшение частоты переломов (16 публикаций); снижение болевого синдрома (5 исследований) и повышение качества жизни (3 публикации);
- 2) при **НБО**: ремиссия/частичная ремиссия (7 исследований); уменьшение болевого синдрома (2 публикации).

Побочные эффекты в виде общей воспалительной реакции на первое внутривенное введение препарата описаны в 12 публикациях. Кроме того, отмечены гипокальциемия (12 исследований) и транзиторные желудочно-кишечные нарушения при приеме внутрь (4 публикации).

Последующие результаты анализа сгруппированы с указанием уровня доказательности (табл. 2).

Оценка эффективности бисфосфонатов

Бисфосфонаты рассматривают как наиболее эффективный метод лечения первичного остеопороза при **несовершенном остеогенезе**. Эти препараты обеспечивают:

- 1) увеличение МПКТ, что приводит к снижению частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов (высокое качество, А) [17];
- 2) уменьшение болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов (низкое качество, В) [4, 18];
- 3) снижение темпа прогрессирования сколиоза [39] и увеличение высоты тел позвонков (очень низкое качество, С);
- 4) стандартное и модифицированное применение протоколов введения БФ (изменение дозировки и кратности введения в пределах исследования)

Таблица 2

Системы оценки качества публикаций

| Класс | GRADE система доказательности (по В.А. Swiglo и соавт. [14]) | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|--|
| | очень низкое качество | низкое качество | среднее качество | высокое качество |
| | бессистемные клинические наблюдения, очень косвенные доказательства | по крайней мере одно наблюдательное исследование, РКИ* с недостатками, косвенные доказательства | сильные РКИ*, объективные наблюдательные исследования | хорошо проведенные РКИ, исключительно надежные и объективные наблюдательные исследования |
| Классификация ОСЕВМ | IV | III | II | I |
| Класс рекомендаций в системе SIGN | C | B | B | A |

* РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Градация осложнений, зарегистрированных на введение бисфосфонатов у детей

| Препарат | Очень часто | | | Часто | | | | Очень редко | | | |
|------------|---|------------------|----------------|----------------|---------|---------------|-------------|--------------------|-------------------------|--|-----------------------|
| | реакции острой фазы воспаления, лихорадка, гриппоподобный синдром | расстройства ЖКТ | гипокальциемия | гипофосфатемия | миалгия | головная боль | zebra-линии | ирит, конъюнктивит | замедление консолидации | уменьшение костной массы в дистальном отделе лучевой кости | острая задержка мочи* |
| Памидронат | hq, A | | hq, A | hq, A | hq, A | mq, B | hq, A | vlq, C | vlq, C | vlq, C | vlq, C |
| Золедронат | hq, A | hq, A | hq, A | hq, A | hq, A | | | | | vlq, C | |
| Аледронат | hq, A | hq, A | hq, A | hq, A | hq, A | mq, B | hq, A | vlq, C | vlq, C | | |
| Неридронат | hq, A | | hq, A | hq, A | hq, A | mq, B | | | | | |

* Острая задержка мочи описана у одного ребенка с ДЦП и сопутствующей неврологической патологией и метаболическими расстройствами. Высокое качество, А — hq, А; среднее качество, В — mq, В; очень низкое качество, С — vlq, С.

имеет сопоставимые результаты (очень низкое качество, С) [43];

- 5) переход от интенсивной фазы лечения к поддерживающей возможен без снижения эффективности терапии (очень низкое качество, С) [46];
- 6) отмена препаратов после окончания костного роста в течение 2–4 лет не приводит к снижению МПКТ или увеличению числа переломов (очень низкое качество, С) [21].

В отношении побочных эффектов бисфосфонатов при НО отмечено, что они:

- 1) возникают у 40–70% пациентов на первое введение препарата, проявляясь гриппоподобным синдромом, транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией, миалгией, а также нарушениями со стороны ЖКТ при приеме внутрь (высокое качество, А) [17];
- 2) значительно реже встречаются боли в костях [45], анемия и повышение уровня С-РБ крови [23], головная боль [18], уменьшение МПКТ в дистальном отделе лучевой кости [21] (очень низкое качество, С).

БФ, применяемые при терапии **небактериального остеомиелита**, обеспечивают:

- 1) значительное снижение болевого синдрома при периферических и вертебральных формах, в том числе после первого введения [25] (очень низкое качество, С);

- 2) достижение ремиссии или частичной ремиссии (очень низкое качество, С).

В качестве *побочных эффектов* отмечены лихорадка, конъюнктивит и гипокальциемия [34] (очень низкое качество, С).

У детей с **остеопорозом** разной этиологии БФ эффективны для повышения МПКТ (очень низкое качество, С), снижения частоты возникновения переломов (очень низкое качество, С) и улучшения качества жизни (очень низкое качество, С). В свою очередь, *побочные эффекты* в виде реакции острой фазы воспаления на первое введение препарата имеют до 100% пациентов (очень низкое качество, С); также отмечены гипокальциемия (очень низкое качество, С) и боли в костях [41] (очень низкое качество, С).

При вторичном остеопорозе на фоне **детского церебрального паралича (ДЦП)** у детей применение БФ обеспечивает:

- 1) статистически значимое увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (высокое качество, А) [3];
- 2) снижение частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов позвонков (очень низкое качество, С) [2, 28];
- 3) при этом эффективность внутривенного введения ПМ и перорального применения АЛ сопоставима (очень низкое качество, С) [3].

Побочные эффекты у данной категории больных наиболее часто возникают на первое введение препарата (высокое качество, А); проявляются гриппоподобным синдромом, транзиторной гипокальциемией, нарушениями со стороны ЖКТ при приеме препаратов внутрь (высокое качество, А), а их долгосрочное влияние на опорно-двигательный аппарат детей ограничено формированием zebra-линий в метафизах длинных трубчатых костей (очень низкое качество, С) [3].

Интересны результаты, характеризующие применение БФ у детей при другой, помимо НО и НБО, патологии.

- При **спинальной мышечной атрофии** применение БФ эффективно для лечения остеопороза, что сопровождается снижением частоты переломов и увеличением МПКТ (очень низкое качество, С). В свою очередь, *побочные эффекты* характеризуются транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией (очень низкое качество, С) [19].
- При **ювенильном дерматомиозите** применение АЛ приводит к прекращению прогрессирования или частичному регрессу периартикулярного и субфасциального кальциноза (очень низкое качество, С) [37].
- При **гигантоклеточных опухолях** применение БФ после операции снижает риск рецидива опухоли (очень низкое качество, С) [27].

Побочные эффекты бисфосфонатов

Побочные эффекты наиболее часто применяющихся БФ представлены в табл. 3. Ни в одной публикации не упоминается о таких встречающихся у взрослых осложнениях, как остеонекроз нижней челюсти или атипичный перелом бедра. Однако однозначно исключить их у детей невозможно из-за ограниченного размера выборки и длительности периода наблюдения.

Обсуждение результатов

Систематизация представленных в публикациях данных позволяет сделать следующие обобщения (при этом в рассматриваемых публикациях отсутствуют обратные утверждения).

1. Применение БФ у детей:
 - приводит к увеличению МПКТ;
 - обеспечивает снижение частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов позвонков;
 - приводит к улучшению качества жизни пациентов.
2. БФ являются препаратами выбора при лечении НО и входят в третью линию терапии НБО, при этом:

- наиболее изучены эффекты препаратов на основе памидроновой, золедроновой, аледроновой и неридроновой кислот;
- эффективность внутривенного введения ПМ и приема внутрь АЛ сопоставима.

3. БФ обладают противовоспалительным эффектом при НБО, оказывают анальгезирующее действие и эффективны при вторичных формах остеопороза (например, при детском церебральном параличе).

4. **Противопоказаниями** к применению бисфосфонатов являются заболевания, характеризующиеся костным склерозом и повышенной МПКТ, беременность, почечная недостаточность, активный рахит.

5. К **побочным эффектам**, наиболее часто описанным у детей, относят реакцию острой фазы воспаления на первое введение препаратов, проявляющуюся повышением температуры, диспептические явления, а также гипокальциемию/гипофосфатемию. При приеме препаратов перорально возможны транзиторные нарушения ЖКТ, не требующие отмены терапии.

Проведенный анализ показывает, что, несмотря на невозможность полноценного метаанализа, имеющиеся публикации позволяют рекомендовать использование БФ у детей с НО, НБО и ДЦП. Отсутствие большого количества клинических исследований высокого класса можно объяснить низкой частотой некоторых заболеваний (например, частота НО колеблется от 1 на 10 тыс. [47] до 1 на 20 тыс. новорожденных [48]; предполагаемая распространенность НБО составляет 1–2 случая на 1 млн, поражая в основном детей в возрастной группе от 2 до 17 лет [49]). Проведение слепых плацебоконтролируемых исследований в таких случаях затруднено ввиду этических аспектов. При этом отмечено положительное влияние БФ на снижение частоты патологических переломов, очагов поражения и улучшение качества жизни пациентов.

Следует обратить внимание на то, что на фоне многолетнего опыта применения БФ у детей полностью отсутствуют публикации, посвященные их терагенному влиянию, при этом беременность остается противопоказанием в соответствующих инструкциях. Возможно, длительная персистенция в организме с обнаружением их следов в моче в течение 8 лет после последнего введения [2] оставляет открытым вопрос о безопасности препаратов у девочек-подростков.

Особый интерес представляет изучение влияния БФ на состояния, не сопровождающиеся системным остеопорозом. Помимо отмеченного выше снижения частоты рецидивов ГКО, нельзя не отметить исключенные из систематического обзора ввиду соответствующих критериев сведения об их положительном эффекте при болезни Горхема–Стаута [50], болезни Пертеса [7, 10] и фиброзной дисплазии [6] — то есть при разных по этиологии состояниях.

Выводы

Бисфосфонаты применяются при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся снижением МПКТ у детей. Их безопасность доказана на примере таких заболеваний, как НО и НБО, при этом БФ могут применяться у новорожденных, например, при гиперкальциемии [51]. Основными побочными эффектами БФ у детей являются гриппоподобный синдром и гипокальциемия, проявляющиеся во время инфузии и в первые сутки, что требует врачебного наблюдения и мониторинга биохимических показателей.

Данные по ГКО, а также не включенные в систематический анализ публикации, базирующиеся на единичных наблюдениях, позволяют ожидать, что благодаря селективной ингибиции остеокластов возможно расширение перечня патологии, при которой эти препараты могут найти потенциальное применение за счет процессов, сопровождающихся локальной костной резорбцией.

Для повседневного применения БФ в клинической практике требуется не только проведение большего количества исследований с более высоким уровнем доказательности и тщательным анализом отдаленных

результатов, но и, по возможности, пересмотр действующих на территории РФ аннотаций к препаратам согласно современной информации и мировых рекомендаций.

Не включенные в систематический анализ публикации, базирующиеся на единичных наблюдениях применения БФ при несистемной патологии, сопровождающейся локальной костной резорбцией, позволяют ожидать, что благодаря селективной ингибиции остеокластов возможно расширение перечня заболеваний, при которых эти препараты могут найти потенциальное применение.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 18-515-57001.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: В.В. Петухова — написание статьи, создание графического материала, А.М. Мушкин, М.М. Костик — написание разделов статьи, редактирование текста.

Список литературы

1. Rauch F., Travers R., Plotkin H., Glorieux F.H. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 1293–1299.
2. Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A., Munns C.F.; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J. Paediatr. Child Health* 2018 Mar; 54 (3): 223–233. doi: 10.1111/jpc.13768. PMID: 29504223.
3. Kim M.J., Kim S.N., Lee I.S., Chung S., Lee J., Yang Y., Lee I., Koh S.E. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015 Nov 1; 28 (11-12): 1343–1350. doi: 10.1515/jpem-2014-0527. PMID: 26214607.
4. Sinikumpu J.J., Ojaniemi M., Lehenkari P., Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury* 2015 Aug; 46 (8): 1440–1446. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25943292.
5. Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S. et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis/Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Study Group and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Scleroderma, Vasculitis, Autoinflammatory and Rare Diseases Subcommittee. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2018 Aug; 70 (8): 1228–1237. doi: 10.1002/acr.23462. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29112802; PMCID: PMC5938153.
6. Boyce A.M., Kelly M.H., Brillante B.A. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 4133–4134.
7. McQuade M., Houghton K. Use of bisphosphonates in a case of Perthes disease. *Orthop. Nurs.* 2005; 24: 393–398.
8. Simm P.J., O'Sullivan M., Zacharin M.R. Successful treatment of a sacral aneurysmal bone cyst with zoledronic acid. *J. Pediatr. Orthop.* 2013; 33: e61–64.
9. Cornelis F., Truchetet M.E., Amoretti N. et al. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone* 2014; 58: 11–16.
10. Logan L., Haider S., Brauer C., Miettinen P.M. Severe bilateral Legg-Calvé-Perthes resolved with pamidronate in combination with casts, physiotherapy and adductor tenotomy: a pictorial essay over 11 years. *BMJ Case Rep.* 2019 Sep. 18–19 (7): 1232–1241. doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.011.
11. Antoniazzi F., Mottes M., Frascini P., Brunelli P.C., Tat L. Osteogenesis Imperfecta. *Paediatric Drugs* 2000; 2 (6), 465–488. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005.
12. Белова Н.А., Костик М.М., Буклаев Д.С. и др. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом [Электронный ресурс]. <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-osteogenesis.pdf> (дата обращения: 23.06.2021) [Belova N.A., Buklaev D.S. et al. Federal clinical guidelines (protocol) for the provision of medical care to patients with osteogenesis imperfecta [Electronic resource]. <http://morozdgbk.rf/wp-content/uploads/2017/03/Federal-clinical-recommendations-protocol>

- for-indication-medical-care for patients with-osteogenesis-imperfecta.pdf (date of access: 06/23/2021) (In Russ.).
13. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097.
 14. Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 666–673.
 15. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 9781905813 25 4 November 2011.
 16. Howick J., Chalmers I., Glasziou P., Greenhalgh T., Heneghan C., Liberati A., Moschetti I., Phillips B., Thornton H. The 2011 Oxford CEBM Level of Evidence. Available online: <http://www.cebm.net/index>.
 17. Lv F., Liu Y., Xu X., Song Y., Li L., Jiang Y., Wang O., Xia W., Xing X. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. *Endocr. Pract.* 2018 Feb; 24 (2): 179–188. doi: 10.4158/EP171910.OR. PMID: 29466057.
 18. Rijks E.B., Bongers B.C., Vlemmix M.J., Boot A.M., van Dijk A.T., Sakkers R.J., van Brussel M. Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. *Horm Res. Paediatr.* 2015; 84 (1): 26–42. doi: 10.1159/000381713. Epub 2015 May 23. PMID: 26021524.
 19. Nasomyont N., Hornung L.N., Wasserman H. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. *Osteoporos Int.* 2020 May; 31 (5): 995–1000. doi: 10.1007/s00198-019-05227-9. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31788718.
 20. Kostik M.M., Kopchak O.L., Maletin A.S., Mushkin A.Y. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2020 Jan; 40 (1): 97–105. doi: 10.1007/s00296-019-04479-2. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754777.
 21. Robinson M.E., Trejo P., Palomo T., Glorieux F.H., Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Outcomes After Bisphosphonate Discontinuation at Final Height. *J. Bone Miner Res.* 2019 Dec; 34 (12): 2198–2204. doi: 10.1002/jbmr.3833. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31356699.
 22. Concha S., Hernández-Ojeda A., Contreras O., Mendez C., Taleznik E., Borzutzky A. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicenter case series. *Rheumatol Int.* 2020 Jan; 40 (1): 115–120. doi: 10.1007/s00296-019-04400-x. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375886.
 23. Michaluk I., Nowicka Z., Pietras W.A., Nowicka M., Jakubowska-Pietkiewicz E. Pamidronate administration may result in anaemia in children with osteogenesis imperfecta. *Arch. Dis Child.* 2019 Sep; 104 (9): 906–907. doi: 10.1136/archdischild-2019-317467. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243011.
 24. Li L.J., Zheng W.B., Zhao D.C., Yu W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B., Li M. Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2019 Oct; 164–171. doi: 10.1016/j.bone.2019.06.011. Epub 2019 Jun 16. PMID: 31216496.
 25. Sułko J., Ebisz M., Bień S., Błażkiewicz M., Jurczyk M., Namyślak M. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children. *Joint Bone Spine.* 2019 Nov; 86 (6): 783–788. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.005. Epub 2019 Jun 16. PMID: 31216487.
 26. Andreassen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B., Høst C., Mahler B.T., Hauge E.M., Herlin T. Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. *J. Rheumatol.* 2019 Nov; 46 (11): 1515–1523. doi: 10.3899/jrheum.181254. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30988129.
 27. Jia Q., Chen G., Cao J., Yang X., Zhou Z., Wei H., Liu T., Xiao J. Clinical features and prognostic factors of pediatric spine giant cell tumors: report of 31 clinical cases in a single center. *Spine J.* 2019 Jul; 19 (7): 1232–1241. doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.011. Epub 2019 Feb. 15. PMID: 30776487.
 28. Wiedemann A., Renard E., Hernandez M., Dousset B., Brezin F., Lambert L., Weryha G., Feillet F. Annual Injection of Zoledronic Acid Improves Bone Status in Children with Cerebral Palsy and Rett Syndrome. *Calcif. Tissue Int.* 2019 Apr; 104 (4): 355–363. doi: 10.1007/s00223-018-0505-2. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30554334.
 29. Kashii M., Kanayama S., Kitaoka T., Makino T., Kaito T., Iwasaki M., Kubota T., Yamamoto T., Ozono K., Yoshikawa H. Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. *J. Bone Miner Metab.* 2019 May; 37 (3): 545–553. doi: 10.1007/s00774-018-0952-x. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187275.
 30. Kreikemeier R.M., Gosnell H., Halbur L.M., Rush E.T. A retrospective review of initial bisphosphonate infusion in an inpatient vs. outpatient setting for bisphosphonate naïve patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017 Oct 26; 30 (10): 1105–1110. doi: 10.1515/jpem-2016-0318. PMID: 28917085.
 31. Marginean O., Tamasanu R.C., Mang N., Mozos I., Brad G.F. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017 Aug 28; 2507–2515. doi: 10.2147/DDDT.S141075. PMID: 28894358; PMCID: PMC5584887.
 32. Ata Y., Inaba Y., Choe H., Kobayashi N., Machida J., Nakamura N., Saito T. Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Jul 11; 15 (1): 56. doi: 10.1186/s12969-017-0183-z. PMID: 28693592; PMCID: PMC5504748.
 33. Trejo P., Palomo T., Montpetit K., Fassier F., Sato A., Glorieux F.H., Rauch F. Long-term follow-up in osteogenesis imperfecta type VI. *Osteoporos Int.* 2017 Oct; 28 (10): 2975–2983. doi: 10.1007/s00198-017-4141-x. Epub 2017 Jul 9. PMID: 28689307.
 34. Schnabel A., Range U., Hahn G., Berner R., Hedrich C.M. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J. Rheumatol.* 2017 Jul; 44 (7): 1058–1065. doi: 10.3899/jrheum.161255. Epub 2017 May 1. PMID: 28461645.
 35. Kumar C., Panigrahi I., Somasekhara A.A., Meena B.L., Khandelwal N. Zoledronate for Osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016 Aug 1; 29 (8): 947–952. doi: 10.1515/jpem-2015-0351. PMID: 27235668.
 36. Pastore S., Ferrara G., Monasta L., Meini A., Cattalini M., Martino S., Alessio M., La Torre F., Teruzzi B., Gerloni V., Breda L., Taddio A., Lepore L. Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients. *Acta Paediatr.* 2016 Jul; 105 (7): e328–33. doi: 10.1111/apa.13420. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27059298.
 37. Saini I., Kalaivani M., Kabra S.K. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: frequency, risk factors and outcome. *Rheumatol. Int.* 2016 Jul; 36 (7): 961–965. doi: 10.1007/s00296-016-3467-6. Epub 2016 Mar. 23. PMID: 27007612.
 38. Lindahl K., Kindmark A., Rubin C.J., Malmgren B., Grigelioniene G., Söderhäll S., Ljunggren Ö., Åström E. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone.* 2016 Jun; 11–18. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.015. Epub 2016 Mar. 5. PMID: 26957348.
 39. Sato A., Quillet J., Muneta T., Glorieux F.H., Rauch F. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2

- mutations — genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone* 2016 May; 53–57. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.018. Epub 2016 Feb. 27. PMID: 26927310.
40. *Siguero M.A., Del Águila A.V.L., Sereno F.M.T., Marchante F.A.I., Serrano P.R., Barrios E.C.* Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children. *Farm Hosp.* 2015 Nov. 1; 39 (6): 350–354. doi: 10.7399/fh.2015.39.6.9037. PMID: 26618379.
 41. *Al-Agha A.E., Hayatalhazmi R.S.* Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. A 13-year experience. *Saudi Med. J.* 2015 Nov; 36 (11): 1312–1318. doi: 10.15537/smj.2015.11.12590. PMID: 26593164; PMCID: PMC4673368.
 42. *Otaify G.A., Aglan M.S., Ibrahim M.M., Elnashar M., El Banna R.A., Temtamy S.A.* Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan; 27 (1): 81–92. doi: 10.1007/s00198-015-3216-9. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26138583.
 43. *Palomo T., Fassier F., Ouellet J., Sato A., Montpetit K., Glorieux F.H., Rauch F.* Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J. Bone Miner Res.* 2015 Dec; 30 (12): 2150–2157. doi: 10.1002/jbmr.2567. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26059976.
 44. *Kaiser D., Bolt I., Hofer M., Relly C., Berthet G., Bolz D., Saurenmann T.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Jun 19; 25. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y. PMID: 26088861; PMCID: PMC4473828.
 45. *Sánchez-Sánchez L.M., Cabrera-Pedroza A.U., Palacios-Sauce-do G., de la Fuente-Cortez B.* Ácido zoledrónico (zoledronato) en niños con osteogénesis imperfecta [Zoledronic acid (zoledronate) in children with osteogenesis imperfecta]. *Gac. Med. Mex.* 2015 Mar-Apr; 151 (2): 164–168. Spanish. PMID: 25946526.
 46. *Biggin A., Zheng L., Briody J.N., Coorey C.P., Munns C.F.* The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm. Res. Paediatr.* 2015; 83 (3): 183–189. doi: 10.1159/000369582. Epub 2015 Feb. 10. PMID: 25676713.
 47. *Кенис В.М., Иванов С.В., Киселева Т.И. и др.* Переносимость и безопасность применения бисфосфонатов у детей с детским церебральным параличом. *Детская и подростковая реабилитация* 2018; 35 (3): 28–33 [*Kenis V.M., Ivanov S.V., Kiseleva T.I. et al.* Tolerability and safety of bisphosphonates in children with cerebral palsy. *Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya* 2018; 35 (3): 28–33 (In Russ.)].
 48. *Кенис В.М., Сапоговский А.В., Прокопенко Т.Н. и др.* Динамика среднесрочных показателей остеоденситометрии у пациентов с детским церебральным параличом и spina bifida, получавших терапию ибандроновой кислотой. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2020; 8 (2): 129–136 [*Kenis V.M., Sapogovskij A.V., Prokopenko T.N. et al.* Dynamics of medium-term parameters of osteodensitometry in patients with cerebral palsy and spina bifida treated with ibandronic acid. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta* 2020; 8 (2): 129–136 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PTORS33962.
 49. *Glorieux F.H.* Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res. Clin. Rheum* 2008; 22: 85–100.
 50. *Michell C., Patel V., Amirfeyz R. et al.* Osteogenesis imperfecta. *Curr. Orthop.* 2007, 21: 236–241.
 51. *Chen Z., Cheng L., Feng G.* Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018 Mar; 22 (5): 1380–1386. doi: 10.26355/eurrev_201803_14482. PMID: 29565497.
 52. *Ellati R., Attili A., Haddad H., Al-Hussaini M., Shehadeh A.* Novel approach of treating Gorham–Stout disease in the humerus — Case report and review of literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. doi: 20 (3): 426–432.
 53. *Militello M.A., Re M.P., Vitaliti G., Finazzo F., Manzoni P., Vitaliti S.M.* Use of Zoledronic Acid in a Neonate with Subcutaneous Fat Necrosis Complicated with Severe, Refractory Hypercalcemia. *Am. J. Perinatol.* 2019 Jul; 36 (S 02): S134–S138. doi: 10.1055/s-0039-1691777. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238374.

Поступила в редакцию 05.07.2021 г.

Сведения об авторах:

Петухова Вероника Витальевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika_add@mail.ru; ORCID 0000-0002-2358-5529;
Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aytmushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278;
Костик Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: kostmikhail@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1180-808.