

УДК 616.391:577.161.2-053.2:617.586-007.551.56

ГУК Ю.М., МАРЦИНЯК С.М., КІНЧА-ПОЛІЩУК Т.А., НАУМЕНКО Н.О.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

ДІАГНОСТИКА ТА КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНИЙ РАХІТ

Резюме. У роботі подані результати клініко-лабораторного обстеження 35 пацієнтів із вітамін-D-залежним рахітом I та II типу з метою встановлення критеріїв діагностики захворювання та вибору оптимальної тактики терапії наявних порушень обміну кальцію та метаболізму вітаміну D. Усім пацієнтам проводили клінічне обстеження та у зв'язку з подібністю клінічної картини I та II типу захворювання та звичайного рахіту виконували лабораторне обстеження з обов'язковим визначенням рівня метаболітів вітаміну D, кальцію, фосфору сироватки крові та сечі, паратгормону, маркерів кісткового обміну (P1NP, β -Cross Laps, остеокальцин) та гена рецептора вітаміну D (при необхідності). Виділені особливості клінічної картини обох типів захворювання та з'ясовано, що головним при встановленні діагнозу та диференціюванні типів вітамін-D-залежного рахіту є лабораторне визначення метаболітів вітаміну D та маркерів кісткового обміну 4-го покоління. Для вітамін-D-залежного рахіту I типу характерні високий рівень кальцидіолу при низькому рівні кальцитріолу на тлі підвищення показників кісткового обміну, для вітамін-D-залежного рахіту II типу властивим є поліморфізм гена рецептора вітаміну D при низькому рівні кісткового метаболізму та високому або нормальному рівні 25-(OH) D_3 та 1,25-(OH) D_3 у крові. Лікування мусить бути патогенетично обумовленим і базуватися на призначенні метаболітів вітаміну D.

Ключові слова: вітамін-D-залежний рахіт, рахіт, метаболізм вітаміну D, варусні, вальгусні деформації нижніх кінцівок у дітей.

Вступ

Вітамін-D-залежний рахіт (ВДЗР) (спадковий рахіт) — генетично детерміноване захворювання, пов'язане з порушенням метаболізму вітаміну D (VD), що відноситься до великої групи рахітоподібних захворювань. Існує багато причин рахітичних (остеомаляційних) синдромів, але всі вони призводять до відсутності доступного кальцію та фосфору для мінералізації новоутвореного остеоїда. Оскільки ці порушення мають спільний напрямок (дефекти в мінералізації кісток), діти з рахітом та рахітоподібними захворюваннями мають дуже схожу клінічну картину. Цей стереотип спонукає лікаря поряд із клінічними чи рентгенологічними обстеженнями широко застосовувати ряд досить складних лабораторних досліджень, деякі з них стали нам доступні лише з недавнього часу [1, 2, 4, 8].

ВДЗР поділяється на два типи. При I типі ВДЗР не відбувається (чи частково гальмується) конверсія 25-гідроксिवітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D. Ця поломка відбувається за рахунок дефіциту чи аномалії ниркової 1,25-гідроксилази, що необхідна для перетворення 25-гідроксивітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D [3, 5–7]. II тип ВДЗР являє собою нечутливість кінцевого органа до автогена 1,25-дигідроксивітаміну D. Порушення взаємодії 1,25-дигідроксивітаміну D з рецептором може бути обумовлене повною відсутністю рецепторів чи де-

фектами гормон-зв'язуючого чи ДНК-зв'язуючого доменів рецептора вітаміну D (VDR) [6, 7, 9]. Проблема лікування наявних порушень і до сьогодні залишається не вирішеною.

Матеріал та методи

На базі клініки дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» були обстежені та проліковані 35 пацієнтів із діагнозом ВДЗР. Хлопчиків було 29 %, дівчаток — 71 %. ВДЗР II типу спостерігався в більшості пацієнтів — 69 %. Захворювання I типу було лише в 31 % дітей. Вік пацієнтів — від 1 року 2 місяців до 4 років. Жодному пацієнту на етапі звернень до лікарів за місцем проживання не було встановлено правильного діагнозу. Найбільш частим попереднім діагнозом були вітамін-D-дефіцитний рахіт та фосфат-діабет. Був проведений клініко-рентгенологічний огляд усіх дітей, проведені лабораторні обстеження на кальцидіол, кальцитріол, VDR (при потребі), кальцій та фосфор сироватки крові та добової сечі, маркери кісткового метаболізму 4-го покоління (P1NP, β -СТх, остеокальцин), паратгормон.

© Гук Ю.М., Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А.,
Науменко Н.О., 2014

© «Травма», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Результати та їх обговорення

Клінічно вітамін-D-залежний рахіт I типу характеризувався збільшенням лобних та тім'яних ділянок черепа, сплюсненням та облісінням потиличної ділянки черепа, розм'якшенням країв та пізнім закриттям великого тім'ячка, типовою рахітичною деформацією грудної клітки, неспокоєм, підвищеною пітливістю та м'язовою слабкістю.

Для вітамін-D-залежного рахіту II типу найбільш характерним є раннє закриття великого тім'ячка, деформації грудної клітки за типом «дзвін», неспокій, плаксивість, м'язова слабкість та бокалоподібна деформація метафізарних ділянок довгих кісток.

Систематизувавши деформації нижніх кінцівок, ми виявили, що вітамін-D-залежному рахіту I типу притаманна в більшості випадків варусна деформація, а вітамін-D-залежному рахіту II типу — як варусна, так і вальгусна деформація нижніх кінцівок (рис. 1).

Рентгенологічна картина при BDЗР також не є специфічною і дуже нагадує звичайний вітамін-D-дефіцитний рахіт середнього ступеня тяжкості.

Враховуючи схожість клініко-рентгенологічних проявів обох типів захворювання, для діагностики та диференціальної діагностики ми використовували лабораторні методи дослідження, що дозволяють чітко віддиференціювати вітамін-D-залежний рахіт від вітамін-D-дефіцитного та встановити тип BDЗР.

Проведений нами аналіз обстежень виявив, що BDЗР I типу притаманні нормальні чи підвищені показники кальцидіолу (25-гідроксिवітаміну D) та знижені показники кальцитріолу (1,25-дигідроксिवітаміну D). Кальцій і фосфор сироватки крові були в межах референтних значень. Паратгормон підвищений в 1,3–1,8 раза порівняно з нормою. У дітей із BDЗР II типу різниця була лише в показниках кальцидіолу та кальцитріолу, що були в межах норми чи дещо підвищеними за рахунок збільшення кількості 1,25-дигідроксивітаміну D. Показники паратгормону у хворих із II типом захворювання були в межах вікової норми.

При аналізі показників кісткового обміну вітамін-D-залежного рахіту I типу встановлено значне підвищення як швидкості кісткоутворення — P1NP, так і остеорезорбції — β -СТх. При цьому швидкість остео-

резорбції переважала кісткоутворення в 1,4–1,6 раза. Рівень остеокальцину також був вищим від нормальних вікових показників у 2,3–3,1 раза, що свідчить про надмірний обмін у кістковій тканині в даного контингенту хворих, без можливості адекватної мінералізації остео-на. При II типі BDЗР кісткоутворення переважало над кістковою резорбцією. Показники кісткоутворення при BDЗР II типу були в 1,8–2 рази вищими, ніж при BDЗР I типу (рис. 2). При цьому рівень остеокальцину на відміну від I типу був у межах норми або незначно підвищеним.

Усім дітям розпочато консервативне лікування, що включало корекцію рівнів метаболітів вітаміну D та препарати кальцію. Контроль лікування проводився 1 раз на місяць з урахуванням кількісних показників кальцію в добовій сечі. Від проби Сулковича ми відмовилися, тому що дані цього аналізу не збігалися з референтними кількісними показниками кальцію в добовій сечі. Щомісяця проводився розширений лабораторний аналіз метаболізму вітаміну D.

Розпочиналося лікування з призначення препаратів кальцію (по 500 мг 1 раз на добу), водорозчинного вітаміну D (аквадетрим по 10000 ОД) та активного метаболіту вітаміну D (альфа-D3-тева по 0,25 мкг через день). Під час контролю показників кісткового обміну в сироватці крові та добовій сечі виявилася певна закономірність: при BDЗР I типу для нормалізації лабораторних показників для покращення клінічної картини потрібно було застосовувати альфа-D3-тева в дозі 0,25 мкг через день у перший місяць, потім переходити на 0,25 мкг через 2 дні на 3-й — підтримуюча терапія, тоді як при BDЗР II типу застосування активних метаболітів необхідно було тільки на початку консервативної терапії в дозі 0,25 мкг на добу через 2 дні (рис. 3), навіть при високих значеннях 1,25-дигідроксивітаміну D в сироватці крові. Важливим критерієм правильної терапії BDЗР був рівень остеокальцину при I типі та паратгормону — при II, що вже через два місяці після початку лікування знижувався наполовину.

Наводимо приклад лікування BDЗР I типу. Батьки пацієнта К., 2009 р.н., звернулися до нас в липні 2012 року зі скаргами на варусну деформацію нижніх кінцівок. Дитину було всебічно обстежено. Клінічно

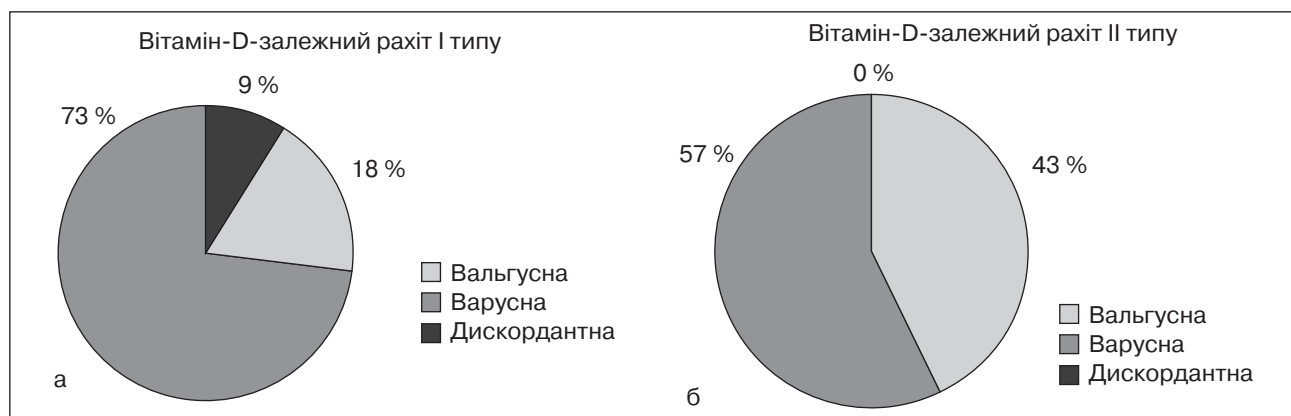
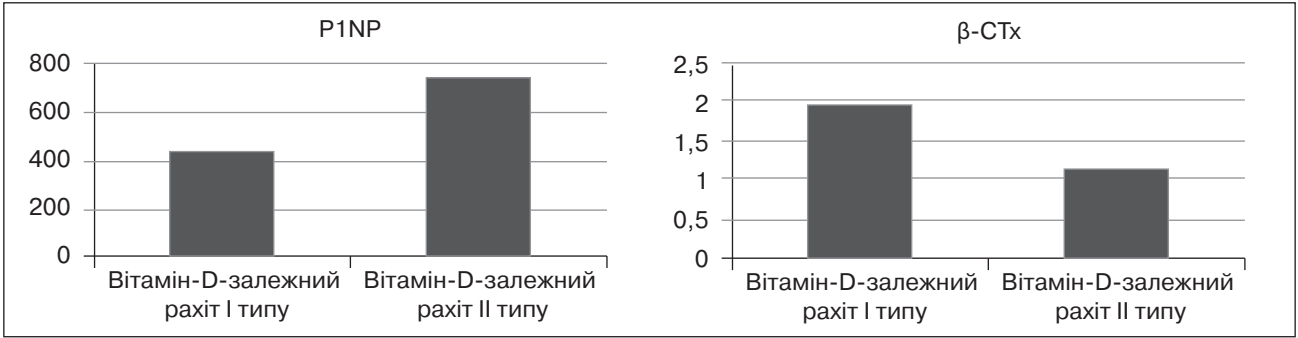
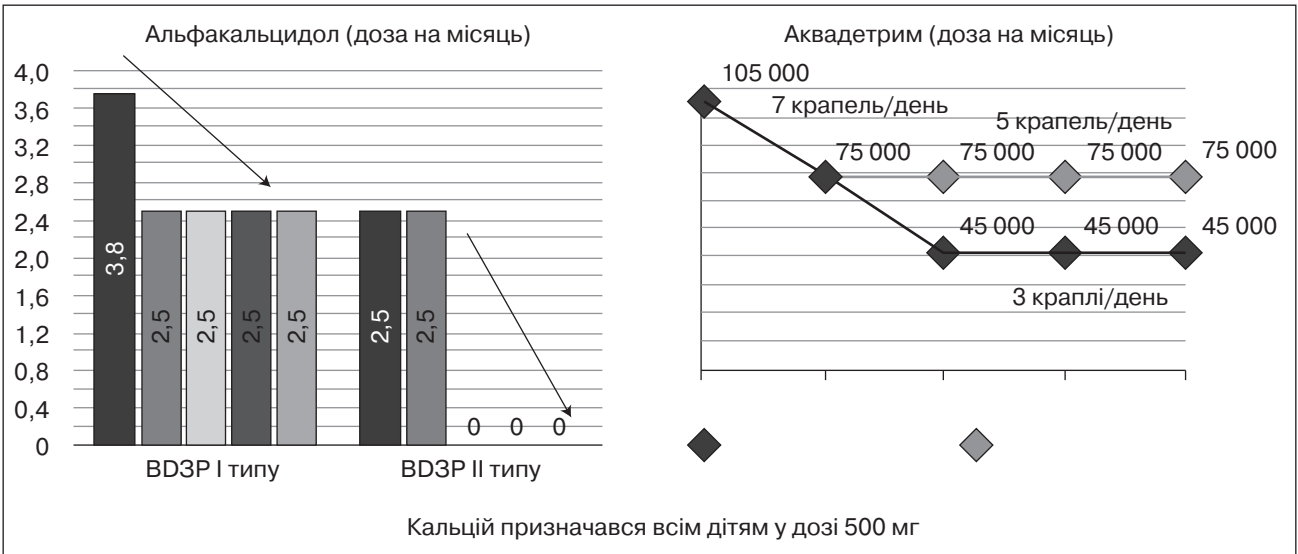


Рисунок 1. Систематизація деформацій нижніх кінцівок при різних типах вітамін-D-залежного рахіту



Рисунки 2. Показники маркерів кісткового обміну 4-го покоління: а) маркер кісткоутворення; б) маркер кісткової резорбції



Рисунки 3. Консервативне лікування різних типів вітамін-D-залежного рахіту

та рентгенологічно у хворого спостерігався виражений варус нижніх кінцівок за рахунок дистального відділу стегон та проксимального відділу гомілок. Зони росту були розширені, розрихлені, із загостреними краями. Варус з обох боків сягав 25 градусів (більша частка за рахунок проксимального відділу гомілок) (рис. 4).

При обстеженні лабораторно: P1NP — 1280,7 нг/мл, остеокальцин — 26 нг/мл, β-СТх — 1,14 нг/мл, паратгормон — 79,70 пг/мл, вітамін D загальний (25-гідроксивітамін D) — 21,36 нг/мл, 1,25-дигідроксивітамін D — 89 пмоль/л (норма 45–144 пмоль/л), кальцій крові — 2,29 ммоль/л.

Після обстеження та встановлення діагнозу BDЗР I типу на підставі лабораторних показників розпочате лікування. Призначено сироп кальцій D по 5 мл 1 раз на добу, альфа-D₃-тева по 0,25 мкг через день. Кожні 10 днів проводився контроль екскреції кальцію нирками, після чого дозу кальцію й активного метаболіту вітаміну D було протягом 2 місяців поступово зменшено — 5 мл сиропу кальцій D через день і 0,25 мкг альфа-D₃-тева через 2 дні. Через 3 місяці клінічно деформація нижніх кінцівок значно зменшилася (сумарний варус кінцівки сягав 10 градусів). Лабораторні показники також покра-

щились: P1NP — 880,3 нг/мл, остеокальцин — 16 нг/мл, β-СТх — 1,02 нг/мл, паратгормон — 23,70 пг/мл, вітамін D загальний (25-гідроксивітамін D) — 61,36 нг/мл, 1,25-дигідроксивітамін D — 149 пмоль/л (норма 45–144 пмоль/л), кальцій крові — 2,45 ммоль/л.

Через 6 місяців після початку лікування варусна деформація нижніх кінцівок була відсутня (рис. 5).



Рисунки 4. Хворий К. до лікування



Рисунок 5. Хворий К. через 6 місяців після початку лікування

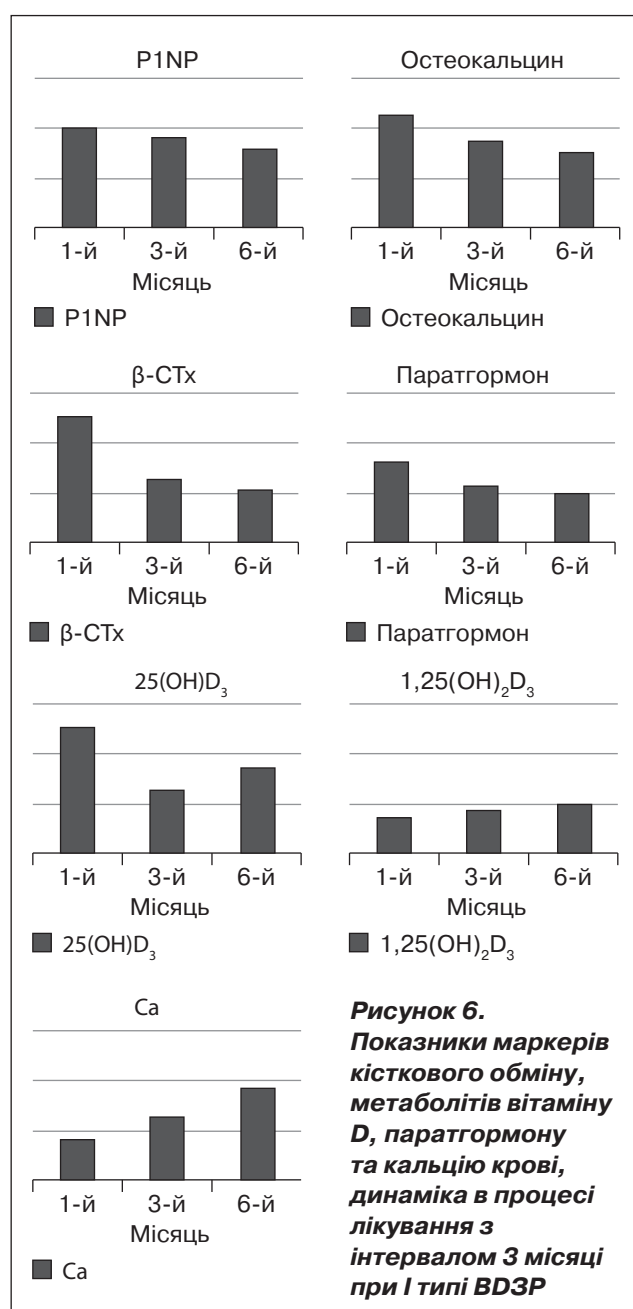


Рисунок 6. Показники маркерів кісткового обміну, метаболітів вітаміну D, паратгормону та кальцію крові, динаміка в процесі лікування з інтервалом 3 місяці при I типі BDЗР

Показники кісткового обміну нормалізувались (P1NP — 680,6 нг/мл, остеокальцин — 6 нг/мл, β -СТх — 1,05 нг/мл, паратгормон — 15,70 пг/мл, вітамін D загальний (25-гідроксिवітамін D) — 72,6 нг/мл, 1,25-дигідроксिवітамін D — 172 пмоль/л (норма 45–144 пмоль/л), кальцій крові — 2,56 ммоль/л (рис. 6). При нормалізації показників залишається підтримуюча терапія, якщо дитина споживає кальцій з їжею в достатній кількості, — альфа-D₃-тева в дозі 0,25 мкг 2 рази на тиждень та аквадетрим у дозі 3 краплі на добу (в пасмурний день).

Висновки

1. За своєю клінічною картиною I та II тип вітамін-D-залежного рахіту є схожими, проте для вітамін-D-залежного рахіту I типу більш характерні ознаки типового вітамін-D-дефіцитного рахіту — рання поява (9–12 міс.) деформацій нижніх кінцівок, пізні закриття великого тім'ячка — після року, вегетативні зміни.

2. Рентгенологічна картина не є типовою для окремо виділеного типу вітамін-D-залежного рахіту.

3. Провідним у встановленні діагнозу та диференціації типів вітамін-D-залежного рахіту є лабораторне обстеження (кальцидіол, кальцитріол, VDR — наявність поліморфізму, кальцій та фосфор сироватки крові та добової сечі, маркери кісткового метаболізму 4-го покоління (P1NP, β -СТх, остеокальцин, паратгормон)).

4. Для вітамін-D-залежного рахіту I типу найбільш характерним є високий рівень кальцидіолу в сироватці крові при низькому кальцитріолі та підвищені показники активності кісткового обміну.

5. Для вітамін-D-залежного рахіту II типу характерна наявність поліморфізму VDR, низькі показники активності кісткового обміну, нормальний або підвищений рівень кальцидіолу та кальцитріолу в сироватці крові.

6. Лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного рахіту базується на своєчасному встановленні правильного діагнозу та призначенні адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування залежно від типу захворювання.

Список літератури

- Brooks M.H., Bell N.H., Love L., Stern P.H., Orfei E., Queener S.F., Hamstra A.J., and De Luca H.F. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D // *New England J. Med.* — 1978. — 298. — 996-999.
- Chan J.C. Renal hypophosphatemic rickets — a review // *Internat. J. Pediat. Nephrol.* — 1982. — 3. — 305-310.
- Clemens T.L., Adams J.S., Nolan J.M., and Holick M.F. Measurement of circulating vitamin D in man // *Clin. Chim. Acta.* — 1982. — 121. — 301-308.
- Econs M.J., and Drezner M.K. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism // *Disorders of Bone and Mineral Metabolism / Edited by F.L. Coe and M.J. Favus.* — New York: Raven Press, 1992. — P. 935-950.

5. Holick M.F. *The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites* // *J. Nutr.* — 1990. — 120 (Supplement 11). — 1464-1469.
6. Nussbaum S.R., and Potts J.T. Jr. *Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism* // *J. Bone and Min. Res.* — 1991. — 6 (Supplement 2). — S43-S50.
7. Reade T.M., Scriver C.R., Glorieux F.H., Nogrady B., Delvin E., Poirier R., Holick F., and DeLuca H.F. *Response to crystalline 1alpha-hydroxyvitamin D₃ in vitamin D dependency* // *Pediat. Res.* — 1975. — 9. — 593-599.
8. Silver J., Landau H., Bab I., Shvil Y., Friedlaender M.M., Rubinger D., and Popovtzer M.M. *Vitamin D-dependent rickets types I and II. Diagnosis and response to therapy* // *Israel J. Med. Sci.* — 1985. — 21. — 53-56.
9. Tohme J.F., Seibel M.J., Silverberg S.J., Robins S.P., and Bilezikian J.P. *Biochemical markers of bone metabolism* // *Zietschr. Rheumatol.* — 1991. — 50. — 133-141.

Отримано 24.04.14 ■

Гук Ю.Н., Марциняк С.М., Кинча-Полищук Т.А.,
Науменко Н.А.
ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України»,
г. Київ

ДИАГНОСТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВИТАМИН-D-ЗАВИСИМЫМ РАХИТОМ

Резюме. В работе представлены результаты клинико-лабораторного обследования 35 пациентов с витамин-D-зависимым рахитом I и II типа с целью выработки критериев диагностики заболевания и выбора оптимальной терапии имеющихся нарушений обмена кальция и метаболизма витамина D. Всем пациентам проводили клиническое обследование и в связи со схожестью клинической картины I и II типа заболевания и обычного рахита выполняли лабораторное обследование с обязательным определением уровня метаболитов витамина D, кальция, фосфора сыворотки крови и мочи, паратгормона, маркеров костного обмена (P1NP, β-Cross Laps, остеокальцин) и гена рецептора витамина D (при необходимости). Выделены особенности клинической картины обоих типов заболевания и определено, что основным в установлении диагноза и дифференциации типов витамин-D-зависимого рахита является лабораторное исследование метаболитов витамина D и маркеров костного метаболизма 4-го поколения. Для витамин-D-зависимого рахита I типа характерны высокий уровень кальцидиола при низком уровне кальцитриола на фоне повышения показателей костного обмена, для витамин-D-зависимого рахита II типа характерен полиморфизм гена рецептора витамина D при низких показателях костного метаболизма и высоком или нормальном уровне 25-(OH)D₃ и 1,25-(OH)₂D₃ в крови. Лечение должно быть патогенетически обусловленным и базироваться на назначении метаболитов витамина D.

Ключевые слова: витамин-D-зависимый рахит, рахит, метаболизм витамина D, варусные, вальгусные деформации нижних конечностей, дети.

Guk Yu.M., Martsyniak S.M., Kincha-Polishchuk T.A.,
Naumenko N.O.
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics of
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

DIAGNOSIS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS

Summary. The results of clinical and laboratory examination of 35 patients with vitamin D-dependent rickets type I and II are considered in order to develop criteria for the diagnosis of disease and selection of the optimal therapy of existing violations of calcium and vitamin D metabolism. All patients underwent clinical examination and, in connection with the similarity of the clinical picture of I, II and types of the disease and rickets, laboratory examination was performed with a mandatory determination of the level of metabolites of vitamin D, calcium, phosphorus of blood serum and urine, parathyroid hormone, bone metabolism markers (P1NP, β-Cross Laps, osteocalcin) and vitamin D receptor gene (if needed). The features of the clinical picture of both types of the disease were determined and it was found that the main thing in the diagnosis and differentiation of D-dependent rickets types is a laboratory study of vitamin D metabolites and bone metabolism markers of 4th generations. Vitamin D-dependent rickets type I is characterized by a high level of calcidiol in low calcitriol level against increased bone metabolism indices, D-dependent rickets type II is characterized by vitamin D receptor gene polymorphism at low rates of bone metabolism and high or normal level of 25-(OH)D₃ and 1.25-(OH)₂D₃ in the blood. Treatment should be pathogenetically conditioned and based on the administration of vitamin D metabolites.

Key words: vitamin-D-dependent rickets, rickets, metabolism of vitamin D, varus, valgus deformity of the lower limbs, children.