

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНІ ОСТЕОПАТІЇ

Гук Ю.М., Кінча-Поліщук Т.А., Поворознюк В.В.,
Зима А.М., Марциняк С.М., Балацька Н.І.

*ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ»,
ДУ «Інститут геронтології НАМНУ», Київ*

Серед широкого загалу системних захворювань скелета, що виникають на тлі вроджених (первинних) порушень метаболізму кісткової тканини, чільне місце посідають дві групи захворювань – це недосконалий остеогенез та вроджені ниркові остеопатії. Ці дві нозології, незважаючи на абсолютно різний етіопатогенез, поєднують основна клінічна ознака – остеопороз, зумовлений глибокими порушеннями мікроархітектоніки кісткової тканини, зниженням кісткової щільності, що призводить до виникнення численних низькоенергетичних переломів, значних деформацій кісток.

Недосконалий остеогенез, або вроджена ламкість кісток (ВЛК), відноситься до великої групи спадкових колагенопатій, зумовлених мутаціями в генах колагену I типу. Захворювання має різноманітні клінічні прояви в залежності від типу, але значне порушення структури кісткової тканини завжди виступає на перший план [1].

Ниркова остеопатія (НО) – група вроджених тубулопатій, які перебігають з порушенням каналцевого транспорту електrolітів та органічних речовин у мембранах ниркових каналців, що призводить до змін кісткової структури внаслідок втрати кальцію, фосфору та амінокислот із сечею й розвиненням рахітоподібних деформацій кісток [2]. Найбільш частою формою НО є вітамін-D-резистентний рахіт (фосфат-діабет) – спадкове захворювання, пов'язане з дефіцитом фосфатів у організмі, що супроводжується затримкою росту дітей [3, 4, 5, 6, 7].

Ортопедичне лікування хворих з метаболічними остеопатіями (МО) повинне бути спрямовано на корекцію наявних деформацій кінцівок з метою покращення біомеханіки ходи. Але структурно-функціональний

стан кісткової тканини при МО не завжди дозволяє виконувати реконструктивні операції на кістках без проведення медикаментозної корекції, спрямованої на покращення кісткової структури, зменшення частоти переломів. Медикаментозна терапія цієї патології до сьогодні викликає більше запитань, ніж відповідей, і, зокрема, не розроблена корекція наявних порушень у дитячому віці [8, 9].

Метою нашого дослідження була розробка схем та режиму дозування препаратів, що поліпшують стан кісткової тканини при МО шляхом антирезорбтивної дії, або стимуляції кісткоутворення для подальшої хірургічної корекції наявних деформацій.

Дослідження було виконане в 22 хворих віком від 7 до 18 років (12 дівчат та 10 хлопців), серед них 16 пацієнтів з ВЛК (6 – з I типом НО, 8 – з III типом НО, та 2 з IY типом НО за D. Sillence (1979), та 6 хворих на НО (фосфат-діабет). Усім хворим виконували визначення мінеральної щільності кісток (МЩК) у двох стандартних ділянках: поперековому відділі хребта (L₁-L₄) та проксимальному відділі стегнової кістки, в передно-задньому напрямку – на початку лікування та через 12 міс. Кістковий метаболізм вивчався шляхом визначення маркерів кісткового обміну згідно рекомендацій Міжнародної організації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) шляхом імуноферментного аналізу на аналізаторі «ELECSIS» фірми ROCHE в умовах лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМНУ. Досліджувалась також лужна фосфатаза, рівень кальцію та фосфору крові, а у хворих з НО ще й рівень кальцію й фосфору сечі. Всім пацієнтам, що діставали медикаментозну

корекцію остеопорозу, дослідження виконувались у динаміці з інтервалом 6-12 міс.

Результати та обговорення. Дослідження маркерів кісткового обміну показало підвищення їх рівня в усіх випадках. В усіх 16 хворих на ВЛК відзначалося збільшення показників кісткоутворення (P1NP) у 2-5 разів, кістковий обмін (остеокальцін) перебільшував вікову норму в 2-3 рази в більшості випадків, а показники кісткової резорбції (β Стх) були в 95,5% (16 випадків) вище за нормальні. При цьому слід зазначити, що ступінь зростання показників корелювала з типом ВЛК та тяжкістю ураження кісткової системи. При НО показники кісткоутворення й резорбції підвищувались меншою мірою й майже рівномірно, не спостерігалось такого значного переважання кісткоутворення над остеорезорбцією. У хворих на ВЛК тільки в 7 випадках було відзначено зниження рівня вітаміну D, але незначною мірою, а в 9 досліджених він був у межах норми, тоді як в усіх 6 випадках НО рівень вітаміну D був значно знижений – 10,0-25,35 nmol/l, а в 2 хворих – менше 10 nmol/l. Рівень лужної фосфатази був підвищений в усіх хворих, але більшою мірою при НО, ніж при ВЛК. Показники мінерального обміну (рівень кальцію та фосфору крові й сечі) при ВЛК були нормальними. Характерними біохімічними ознаками фосфат-діабету були низький рівень неорганічних фосфатів крові – 0,52-0,7 ммоль/л, підвищена екскреція фосфатів із сечею до 19 ммоль/добу, підвищення в 1,7-2 рази рівня лужної фосфатази крові, в 3 хворих спостерігалось підвищення рівня паратгормону та кальцитоніну крові.

Після обстеження та встановлення ступеня порушень мінерального обміну хворим призначалась медикаментозна терапія, спрямована на максимально можливу його корекцію та покращення структурного стану кісткової тканини.

На сьогодні вітамін D та його метаболіти розглядаються як основний ланцюг гормональної регуляції обміну кальцію та фосфору у організмі. Доведено, що метаболіти вітаміну D, особливо кальцитріол, змінюють функціональну активність фосфоліпідного біошару кліткових мембран ентероцитів, у результаті чого збільшується їх проник-

ність для іонів Ca, крім того кальцитріол стимулює синтез кальційзв'язуючого білка, який забезпечує перенесення іонів Ca з кишківника в кров. Одночасно вітамін D стимулює всмоктування фосфатів у кишківнику [10]. Активними метаболітами вітаміну D₃ регулюється проліферація та диференціювання остеобластів та остеокластів, синтез специфічних білків, ферментів, мінеральний обмін кістки, вони зменшують резорбцію кісткової тканини, сприяють мобілізації Ca в кістку. При цьому стимулюється кишкова та ниркова реабсорбція Ca, в результаті підсилюється мінералізація кісткової тканини та стимулюється кісткоутворення. Доведено, що альфакальцидол не тільки сповільнює остеокластогенез, а й сприяє кісткоутворенню, створюючи анаболічний ефект по відношенню до кісткової тканини. Він знижує рівень маркерів резорбції кісткової тканини [11]. Тому при ВЛК та НО всі хворі одержували базову терапію у вигляді активної форми вітаміну D – альфакальцидолу (фірма TEVA) по 0,5-1 мкг на добу та препарати Ca – остеогенон по 1-2 капсули 2 рази на добу, кальцемін по 1-2 табл. на добу.

У зв'язку з тим, що при ВЛК значно посилені процеси кісткового обміну з утворенням т.з. «недосконалої» кісткової тканини нами були застосованні препарати памідренової кислоти (ППК) «Паміред», або «Паміредин» у 12 хворих у дозі 1,0-3,0 мг/кг/добу протягом двох діб з інтервалом між циклами інфузій 3 місяці. Вік хворих на момент початку лікування ППК був у межах від 7 до 14 років. Прийом препаратів Ca відповідав рекомендованій добовій нормі та корегувався в залежності від показників рівня Ca крові. Всім хворим проводився контроль рівня Ca сироватки до початку інфузій, через 2 доби після інфузії ППК та в інтервалах між інфузіями. У випадках, коли рівень Ca в крові був нижчий за норму, або на нижній межі нормальних показників проводилась його корекція шляхом призначення препаратів Ca в підвищеній дозі (1500 мг/добу) в поєднанні з 1 мкг альфакальцидолу. Слід відзначити, що введення ППК в усіх випадках призвело до м'якого зниження рівня Ca сироватки від нормальних показників (2,2-2,6

ммоль/л) до 1,9-2,1 ммоль/л. Одним з побічних ефектів при використанні ППК є короточасний підйом температури на 1-4є С у перші дні від початку лікування. Лихоманка в усіх випадках проходила самостійно. Також у 7 хворих у перші 2 доби після введення ПМК спостерігались болі в кістках, а в 9 випадках – головний біль.

Решта хворих – 4 пацієнти – отримували міакальцик по 200 ОД інтраназально через день протягом місяця. Результати лікування у хворих, що отримували міакальцик, остеогенон та альфакальцидол без ППК порівнювались з результатами хворих, що лікувались бісфосфонатами.

Порівняльний аналіз показників маркерів кісткового обміну у дітей з ВЛК при застосуванні ППК показав, що під впливом терапії зменшується швидкість кісткової резорбції в середньому на $29 \pm 8\%$ та швидкість кісткового обміну в середньому на $22 \pm 6\%$. Після проведення 4-х циклів терапії бісфосфонатами МЩК на рівні поперекового відділу хребта підвищилась на 56-64% відносно вихідних показників. Достовірно покращився Z-показник за 1 рік – у середньому на 1 SD (діапазон коливань 0,6-1,5). У той же час, у хворих, що не отримували ППК, зріст цих показників був значно меншим. Підвищення МЩК було більшим у пацієнтів, які отримували ППК (на 0,4-0,7 SD). За період спостереження у хворих, які отримували лікування бісфосфонатами, не було відзначено вертебральних компресій, а МЩК поперекового відділу хребта збільшувалась. У 2-х пацієнтів були нові переломи під час терапії ППК, але вони виникали через підвищення рухової активності дитини та від травм більшої інтенсивності.

В основі терапії кісткових змін в усіх хворих на НО (фосфат-діабет) лежать активні форми вітаміну D₃ (альфакальцидол, форкал, альфафоркал по 0,25-0,75 мкг/добу) під постійним контролем показників кальцій-фосфорного обміну. В комплекс лікування поряд з альфакальцидолом обов'язково включались препарати кальцію – кальцеїн, остеогенон, фосфатна суміш, кальцію гліцерофосфат. Проведена терапія в усіх випадках показала позитивний ефект. Рівень вітаміну D підвищився до 40-55 nmol/l, знижувався рівень луж-

ної фосфатази, кальцитоніну. МЩК через 12 міс підвищилась на 0,3-0,6 SD.

При рентгенологічному обстеженні через рік після початку лікування в усіх хворих відзначено покращення структури як трабекулярних (тіла хребців) та і трубчатих (проксимальні ділянки стегон) кісток. Слід зазначити, що на результати лікування безумовно впливала гіподинамія в тих хворих, які ходили самостійно, а потім внаслідок наявності перелому або хірургічного втручання переходили на ліжковий режим.

Покращення показників кісткового обміну та МЩК дозволило в 10 хворих на ВЛК та в 5 хворих на НО в подальшому виконати корекційні остеотомії та усунути деформації кісток, покращити біомеханіку ходи.

Висновки.

1. Медикаментозна терапія при метаболічних остеопатіях є ефективною, зменшує ступінь остеопорозу та кількість патологічних переломів довгих кісток і повинна проводитись в усіх хворих. Вибір схеми лікування залежить від змін структурно-функціонального стану кісткової тканини та характеру порушень кісткового обміну.

2. Застосування препаратів памідронової кислоти при вродженій ламкості кісток є більш ефективним та перспективним, ніж терапія із застосуванням інших антирезорбентів.

3. Проведення передопераційної медикаментозної підготовки при метаболічних остеопатіях дозволяє проводити корекційні остеотомії з метою усунення наявних деформацій кісток.

Література

1. *Бережной А.П., Шилов А.В., Белова Н.А., Снетков А.И.* Комплексное лечение несовершенного костеобразования у детей // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – №12. – С. 45-48.
2. *Новиков П.В.* Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. / М., «Триада – X». – 2006. – 336 с.
3. *Bielesz B., Klaushofer K., Oberbauer R.* Renal phosphate loss in hereditary and acquired disorders of bone mineralization. // Bone. – 2004. – 35(6). – P. 1229-1239.
4. *Tanaka H.* Hypophosphatemia and rickets, osteomalacia. // Clin Calcium. – 2001. – 11(10). – P. 1282-1289.
5. *Maroteaux P.* Bone diseases in children. / Philadelphia: Lippincott. – 1979. – 435 p.

6. Смирнов Ю.Н., Босин В.Ю., Зуйкова В.Н., Шолов А.В. Рентгенологические исследования скелета при тубулопатиях у детей. // Вопр. охр. мат. и дет. – 1980. – №5. – С. 35-38.
7. Нерман М.В. Нефрология детского возраста: рук. для врачей. / 2-е изд. – С-Пб: СпецЛит. – 2010. – 683 с.
8. Yoshikazu Nishi, Kazuko Hamamoto, Michi Kajiyama et al. Efficacy of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta. // J. Pediat. – 1992. – №121. – P. 477-480.
9. Marini J.C., Gerber N.L. Osteogenesis imperfecta: rehabilitation and prospects for gene therapy // JAMA. – 1997. – 277. – P. 746-750.
10. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. // Osteoporos Int. – 2004. – 15. – P. 589-602.
11. Шахт Е., Ричи Ф., Реджинстер Дж.-В. Влияние альфакальцидола на прочность костной ткани и силу скелетных мышц. Риск падений и переломов. // Здоров'я України. – 2009. – №9. – С. 78-80.