

## ПЕРШИЙ ДОСВІД СУЧАСНОГО ПІДХОДУ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА D-ЗАЛЕЖНИЙ РАХІТ

Гук Ю.М., Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А.

*Інститут травматології та ортопедії НАМН України, м. Київ*

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

**Вступ.** Вітамін-D-залежний рахіт (BD3P) (спадковий рахіт) – генетично детерміноване захворювання, пов’язане з порушенням метаболізму вітаміну D (BD). BD3P поділяється на два типи. При I типі BD3P не відбувається чи частково гальмується конверсія 25-гідроксिवітаміну D у 1,25-дигідроксивітамін D. Дана поломка відбувається за рахунок дефіциту чи аномалії ниркової 1,25 гідроксилази, яка є необхідною для перетворення 25-гідроксивітаміну D у 1,25-дигідроксивітамін D [1, 2, 3, 4]. II тип BD3P являє собою нечутливість кінцевого органу до аутогену 1,25-дигідроксивітаміну D. Порушення взаємодії 1,25-дигідроксивітаміну D з рецептором може бути обумовлено повною відсутністю рецепторів чи дефектами гормон-зв’язуючого чи ДНК-зв’язуючого доменів рецептора вітаміну D (VDR) [1, 4, 5].

Є багато різних причин рахітичних (остеомаляційних) синдромів, але всі вони призводять до відсутності доступного кальцію й фосфору для мінералізації новоутвореного остеїда. Оскільки дані 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 проявами широко застосовувати ряд досить складних лабораторних досліджень, і деякі з них стали нам доступні лише з недавнього часу [6, 7, 8, 9].

**Матеріал та методи.** На базі клініки дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» було обстежено 18 пацієнтів з діагнозом BD3P. Хлопчиків було 10, дівчаток – 8. BD3P I типу спостерігався в більшості пацієнтів – 15. Із II типом захворювання було лише 3 дітей. Вік пацієнтів склав 1 рік 8 місяців – 4 роки. Жодному пацієнту на етапі звернень до лікарів за місцем проживання не було встановлено правильний діагноз. Найбільш частим попереднім діагнозом були вітамін-D-дефіцитний рахіт та фосфат-діа-

бет. Всі діти були клініко-рентгенологічно оглянуті, проведені лабораторні обстеження на кальцидіол, кальцитріол, VDR (при потребі), кальцій та фосфор сироватки крові та добової сечі, маркери кісткового метаболізму 4-го покоління (P1NP,  $\beta$ -СТх, остеокальцин), паратгормон.

**Результати та їх обговорення.** Проведений нами аналіз обстежень виявив, що BD3P I типу притаманні нормальні чи підвищені показники кальцидіолу (25-гідроксивітаміну D) та знижені показники кальцитріолу (1,25-дигідроксивітаміну D). Кальцій і фосфор сироватки крові був у межах референтних значень. Паратгормон був підвищений у 1,3-1,8 разів від норми. У дітей з BD3P II типу різниця була лише в показниках кальцидіолу та кальцитріолу, які були в межах норми чи дещо підвищені за рахунок збільшення кількості 1,25-дигідроксивітаміну D.

При аналізі показників кісткового обміну встановлено значне підвищення як швидкості кісткоутворення – P1NP, так і остеорезорбції –  $\beta$ -СТх, при цьому швидкість остеорезорбції переважала над кісткоутворенням у 1,4-1,6 рази. Рівень остеокальцину також був вище нормальних вікових показників у 2,3-3,1 рази, що свідчить про надмірний обмін у кістковій тканині в даного контингенту хворих, без можливості адекватної мінералізації остеона.

Всім дітям розпочато консервативне лікування, яке включало в себе корекцію метаболітів вітаміну D та препарати кальцію. Контроль лікування проводився кожні 10 днів, базуючись на кількісних показниках кальцію в добовій сечі. Від проби Сулковича ми відмовились, тому що результати даного аналізу не співпадали з референтними кількісними показниками кальцію в добовій сечі. Кожен місяць проводився розширений лабораторний аналіз метаболізму вітаміну D.

Розпочиналось лікування із призначення препаратів кальцію (сироп Кальціум-D по 5 мл 2 рази на добу) та активного метаболіту вітаміну

D (Альфа-D<sub>3</sub>-Тева по 0,25 мкг на добу). Під час контролю кальцію в сироватці крові та добовій сечі виявилась деяка закономірність, а саме при BDЗР I типу для нормалізації лабораторних показників та покращення клінічної картини потрібні невеликі дози Альфа-D<sub>3</sub>-Тева (0,25 мкг через 2 дні), тоді як при BDЗР II типу необхідно було збільшувати дозу активного метаболіту до 0,25 мкг 2 рази на добу, навіть при високих значеннях 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці крові. Важливим критерієм у правильній терапії BDЗР був рівень паратгормону, який уже через два тижні після початку лікування знижувався наполовину.

Наводимо приклад лікування BDЗР I типу. Пацієнт К., 2009 р.н. звернувся до нас у липні 2012 року зі скаргами батьків на варусну деформацію нижніх кінцівок. Дитину було всебічно обстежено. Клінічно 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. 1).

При обстеженні лабораторно: P1NP – 1012,7 нмоль/л, остеокальцин – 112 нмоль/л, β-СТх – 2,48 нмоль/л, паратгормон – 79,70 pg/ml, вітамін D загальний (25-гідроксивітамін D) – 61,36 нмоль/мл, 1,25-дигідроксивітамін D – 32 пмоль/мл (норма 45-144 пмоль/мл), кальцій крові – 2,29 ммоль/л.

Після обстеження та встановлення діагнозу на підставі лабораторних показників – BDЗР I типу – розпочато лікування. Призначено сироп Кальціум D по 5 мл 2 рази на добу, Альфа-



Рис. 1. Фото хворого до лікування.

D<sub>3</sub>-Тева по 0,25 мкг 1 раз на день. Кожні 10 днів проводився контроль екскреції кальцію нирками, після чого дозу кальцію й активного метаболіту вітаміну D було протягом 2 місяців поступово зменшено до 5 мл сиропу Кальціум D через день і 0,25 мкг Альфа-D<sub>3</sub>-Тева через 2 дні. Через 3 місяці клінічно деформація нижніх кінцівок значно зменшилась (сумарний варус кінцівок сягав 10 градусів). Лабораторні показники також покращились: P1NP – 908,09 нмоль/л, остеокальцин – 87,13 нмоль/л, β-СТх – 1,38 нмоль/л, паратгормон 54,80 pg/ml, вітамін D (25-гідроксивітамін D) – 56,34 нмоль/мл, 1,25-дигідроксивітамін D – 47 пмоль/мл (норма 45-144 пмоль/мл), кальцій крові – 2,34 ммоль/л.

Через 6 місяців після початку лікування варусна деформація нижніх кінцівок була відсутня (рис. 2).

Показники кісткового обміну наближались до норми (P1NP – 812,20 нмоль/л, остеокальцин – 74,40 нмоль/л, β-СТх – 1,08 нмоль/л, паратгормон – 49,3 pg/ml, вітамін D (25-гідроксивітамін D) 58,24 нмоль/мл, 1,25-дигідроксивітамін D – 52 пмоль/мл (норма 45-144 пмоль/мл), кальцій крові – 2,37 ммоль/л (рис. 3).

Враховуючи, що дитина споживає кальцій з їжею в достатній кількості, в подальшому терапію вирішено проводити лише Альфа-D<sub>3</sub>-Тева в дозі 0,25 мкг 2 рази на тиждень.

**Висновки.** Таким чином, діагностика BDЗР за клінічними ознаками є можливою лише висококваліфікованими фахівцями й потребує сучасних лабораторних методів дослідження сироватки крові та сечі.

Терапію ортопедичних (і не тільки) проявів BDЗР потрібно проводити під наглядом спеціаліста, й завдяки появі нових препаратів активних метаболітів вітаміну D можна відмовитись від надзвичайно великих доз вітаміну D<sub>3</sub>.



Рис. 2. Фото хворого через 6 місяців після початку лікування.

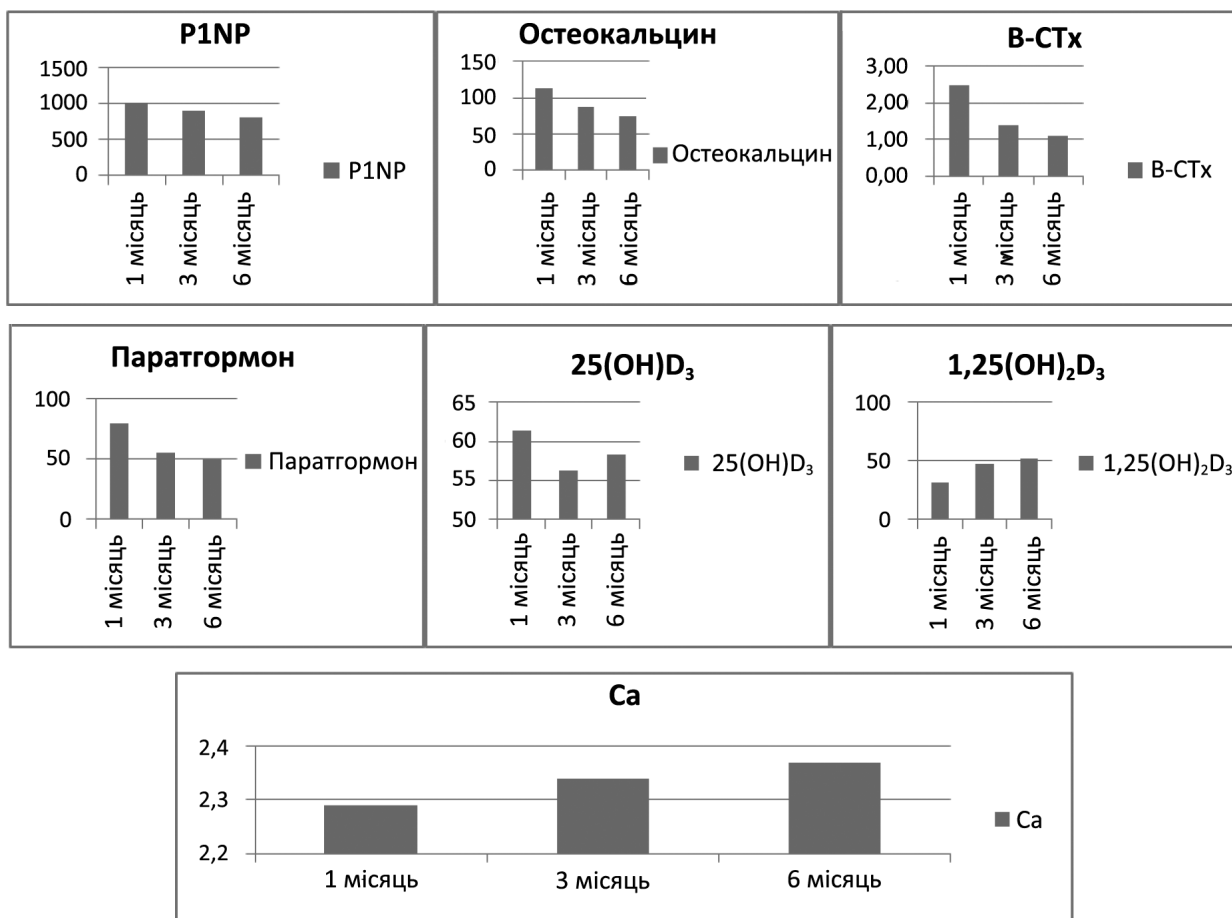


Рис. 3. Показники маркерів кісткового обміну, метаболітів вітаміну D, паратгормону та кальцію крові, динаміка в процесі лікування з інтервалом 3 місяці.

Перспективним напрямком при лікуванні пізно виявлених чи запущених ортопедичних проявів ВДЗР ми вбачаємо тимчасове блокування зони росту в цих дітей.

### Література

1. Brooks M.H., Bell N.H. et al. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. // *New England J. Med.* – 1978. – 298. – P. 996-999.
2. Chan J.C. Renal hypophosphatemic rickets – a review. // *Internat. J. Pediat. Nephrol.* – 1982. – 3. – P. 305-310.
3. Econs M.J., Drezner M. K. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism. / Edited by F. L. Coe and M. J. Favus. In *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, New York, Raven Press, 1992. – P. 935-950.
4. Silver J., Landau H., Bab I. et al. Vitamin D-dependent rickets types I and II. Diagnosis and response to therapy. // *Israel J. Med. Sci.* – 1985. – 21. – P. 53-56.
5. Reade T.M., Scriver C.R., Glorieux F.H. et al. Response to crystalline 1alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitamin D dependency. // *Pediat. Res.* – 1975. – 9. – P. 593-599.
6. Clemens T.L., Adams J.S., Nolan J.M., Holick M.F. Measurement of circulating vitamin D in man. // *Clin. Chim. Acta.* – 1982. – 121. – P. 301-308.
7. Holick M.F. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. // *J. Nutr.* – 1990. – 120 (Suppl. 11). – P. 1464-1469.
8. Nussbaum S.R., Potts J.T. Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. // *J. Bone and Min. Res.* – 1991. – 6 (Suppl. 2). – P. 43-50.
9. Tohme J.F., Seibel M.J., Silverberg S.J. et al. Biochemical markers of bone metabolism. // *Zeitschr. Rheumatol.* – 1991. – 50. – P. 133-141.