

МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА D-РЕЗИСТЕНТНИЙ РАХІТ

Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А.

ДУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України», Київ

Резюме. На базі клініки ортопедії дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» під нашим спостереженням було 39 дітей, хворих на D-резистентний рахіт. Хлопчиків було 25, дівчат – 14. Всі пацієнти до початку лікування, були обстежені біохімічно (кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитриол, паратгормон інтактний, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), маркери кісткового обміну (остеокальцин, P1NP, β-СТх). Отримані біохімічні дані сироватки крові в пацієнтів характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або дещо низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом у межах нормальних показників – 3,8), нормальним рівнем кальцію, а також нормальним або незначно підвищеним рівнем паратгормону. При цьому рівень показника кісткового обміну значно збільшений (остеокальцин був підвищений у 9,1 рази порівняно з нормальними показниками), а рівень маркеру кісткоруйнування має тенденцію до підвищення в 1,4 рази при дещо зниженому кісткоутворенні (в 0,9 разів від нормовікових показників). Це свідчить про значні порушення кісткового метаболізму – не тільки про посилені процеси остеомаліції, але й про втрату органічної основи кістки внаслідок порушень співвідношень кісткоутворення та кісткоруйнування. Отримані дані дозволяють удосконалити схему медикаментозної корекції патології кісткової тканини при D-резистентному рахіті.

Вступ

Вперше зв'язок між патологією кісткової системи та порушеннями в нирках був встановлений ще у 1911 р. Marley та Flether. Зміни в кістках, які при цьому виникали, дістали назву «нирковий інфантилізм», оскільки такі хворі відрізнялись низьким зростом. У подальшому ця патологія стала називатися «нирковий рахіт» згідно того, що зовнішній вигляд та рентгенологічна картина у хворих були дуже подібні до звичайного рахіту. Надалі після з'ясування етіопатогенезу змін у кістках при патології нирок рахітоподібні деформації скелета почали називати «нирковою остеодистрофією» [1], пізніше ця група захворювань дістала назву «спадкові нефропатії», що, безумовно, краще окреслює наявні зміни в кістковій тканині й відповідає патогенетичній суті захворювання.

Найбільш розповсюдженою патологією серед цієї групи захворювань є фосфат-діабет (Ф-Д), або вітамін-D-резистентний рахіт (BDPP), його частота складає 1:20000 дитячого населення [2]. Це спадкове X-зчеплене захворювання, зумовлене зниженням зворотньої реабсорбції фосфатів у проксимальних відділах ниркових каналців, що проявляється виникненням рахітоподібних змін скелета.

Вперше вітамін-D-резистентний рахіт відмежовано від D-дефіцитного рахіту McCune у 1935 році. Більш поглиблено характерні осо-

бливості хвороби та деякі метаболічні аспекти вивчені та освітлені Albright F., Butler A.M., Bloomberg E. у 1937 році. X-зчеплений тип спадковості був описаний Winters R.W. зі співавторами у 1958 році.

Вітамін-D-резистентний рахіт є моногенним захворюванням, яке відрізняється генетичною гетерогенністю [3, 4, 5, 6].

При виникненні мутацій у гені PHEX виникає дефіцит білка, який виконує транспорт фосфатів у ниркових каналцях і, можливо, в кишківнику з розвитком гіпофосфатемії, а також у деяких випадках гіперфосфатурії [7, 8]. Розлади трансмембранного транспорту можуть бути пов'язані як з первинними дефектами білків, так і з епігенетичним опосередкованим впливом. Порушення фосфорно-кальцієвої рівноваги призводить до демінералізації кістки, розвитку рахітоподібних деформацій скелета й затримки росту [9, 10, 11, 12, 13]. Порушення активного транспорту неорганічних фосфатів у ниркових каналцях при BDPP супроводжується збільшенням втрати фосфору із сечею, що призводить, внаслідок дефіциту фосфатів у плазмі крові, до надлишкової секреції паратиреоїдного гормону, розвитку вторинного гіперпаратиреозу та формування рахітичних змін у скелеті. Але зрозуміло, що при наявних порушеннях кісткова тканина відповідає не тільки демінералізацією, страждає також і загальний метаболізм кістки.

Лікування BDPP починається з кальцитріолу (альфакальцидолу) та фосфатів.

Чому застосовується гормональний метаболіт, а не звичайний вітамін D? На це питання нам дають відповідь сучасні патофізіологічні погляди на розвиток BDPP.

Сучасні пізнання в патофізіології розкривають деякі темні плями в процесі метаболізму кісткової тканини, а саме нещодавно стало відомо, що PHEX-ген (Phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked), який має пряме відношення до втрати фосфатів при BDPP, а також, за даними деяких авторів, має вплив на FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) (даний зв'язок тільки вивчається) [10, 11, 12]. Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ФД, і це підвищення концентрації призводить до втрати фосфатів та дефіциту концентрації кальцитріолу в сироватці крові. FGF-23 пригнічує експресію SLC34A1 (Sodium/phosphate cotransporter) білка, який відповідає за реабсорбцію фосфатів у проксимальних каналцях через білок NaPi-2a, що призводить до втрати фосфатів. FGF23 також знижує рівень 1α -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Тому **метою** даної роботи було дослідження порушень кісткового обміну та встановлення можливих порушень у процесах кісткоутворення та кісткоруйнування на тлі демінералізації кістки при BDPP.

Матеріал та методи

Під нашим спостереженням було 39 дітей. Хлопчиків було 25, дівчаток – 14. Всі пацієнти до початку лікування були обстежені біохімічно (кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), P1NP, β -СТх) (таб. 1).

Розподіл хворих на BDPP проводився за віковими групами, кількість пацієнтів за віковими групами представлено в таблиці 2.

Результати та їх обговорення

Як видно з таблиці 1, при BDPP, загальноорозповсюджені показники крові, а саме кальцій та кальцій іонізований крові у більшості випадків були в межах вікових норм, натомість, в усіх пацієнтів спостерігалось зниження фосфору крові.

Більш наочна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 1.

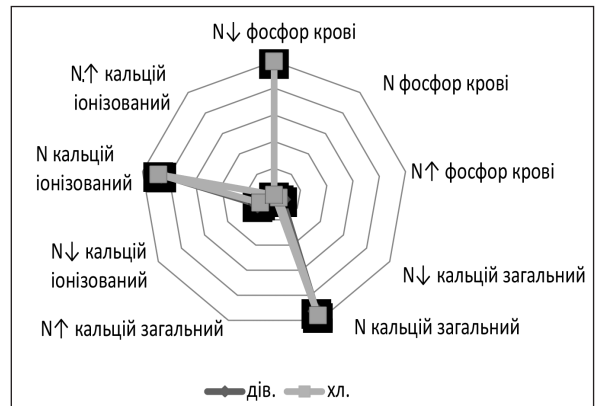


Рис. 1. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на BDPP.

Дослідження маркерів кісткового обміну при BDPP (табл. 1) показало, що маркер кісткоутворення P1NP був у межах вікової норми лише у 35,7% дівчат і 48,0% хлопчиків, а в 50,0% жіночої та в 36,0% чоловічої статі спостерігалось підвищення показника кісткоутворення. Зниження показника P1NP було в обох групах і спостерігалось лише у 14,3% дівчаток і 16,0% хлопців. Маркер кісткової резорбції β -СТх у більшості випадків був підвищений – 92,9% дівчаток та 60,0% хлопців. Показники у межах вікової норми спостерігались у 32,0% хлопців і 7,1% дівчат (рис. 2).

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину (табл. 1) показало, що при BDPP у групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показ-

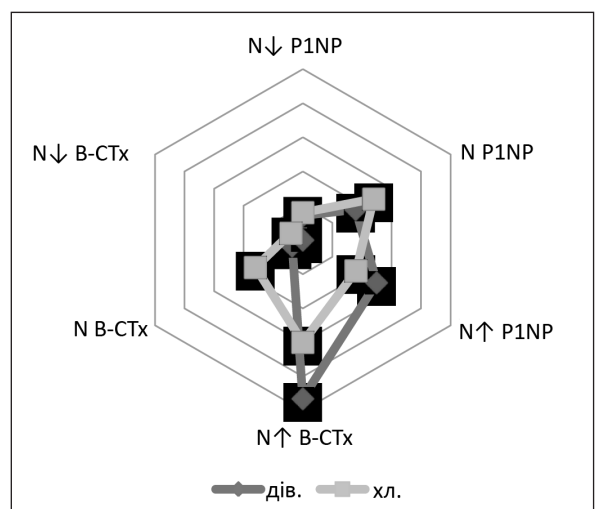


Рис. 2. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткоруйнування у хворих на BDPP.

Таблиця 1. Показники крові та сечі в пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом ($M \pm m$, до лікування)

Стать	Вікова група	Кальцій Іонізований	Фосфор Крові	Кальцій Загальний	Кальцидіол	Кальцитріол	Паратормон Інтактний	Остеокальцин	Кальцій сечі (добовий)	Фосфор сечі (добовий)	PINP	β -СТх
Жіноча	2-3 р.	1,20	0,98	2,28	24,41	83,00	28,90	131,25	2,80	29,00	1115,00	3,16
	3-5 р.	1,19±0,04	0,50±0,10	2,27±0,07	14,03±3,26	68,33±8,69	40,35±6,86	133,57±33,83	1,57±0,18	35,00±5,13	799,33±330,55	2,33±0,15
	5-9 р.	1,21±0,01	0,56±0,06	2,35±0,04	26,86±8,84	86,00±13,38	31,35±6,35	80,19±4,73	1,58±0,32	32,90±3,18	907,00±73,34	2,49±0,18
	9-16 р.	1,22±0,02	0,66±0,14	2,32±0,02	8,16±1,84	66,00±10,00	80,19±4,73	87,96±29,84	4,70±2,60	35,20±9,90	716,00±562,00	1,74±0,65
Чоловіча	дорослі	1,16±0,03	0,67±0,07	2,26±0,04	14,19±4,19	70,67±2,73	78,54±26,10	65,05±22,54	2,07±0,26	31,77±6,62	306,33±201,71	1,33±0,52
	1-2 р.	1,18±0,03	0,66±0,01	2,37±0,05	12,06±3,13	57,67±15,98	41,70±5,58	172,67±81,56	1,67±0,42	27,33±2,91	1196,00±118,77	2,70±0,19
	2-3 р.	1,25±0,05	0,79±0,09	2,32±0,02	36,14±24,09	88,00±44,00	53,31±32,74	162,32±23,12	1,95±0,15	33,00±1,00	721,00±194,00	2,41±0,70
	3-5 р.	1,21±0,01	0,93±0,14	2,48±0,11	24,67±6,52	96,75±16,67	36,33±16,49	121,66±3,20	3,33±1,35	27,02±6,66	970,25±134,80	2,25±0,34
Чоловіча	5-9 р.	1,24±0,02	0,60±0,07	2,35±0,04	14,79±2,91	60,43±7,64	57,69±8,31	145,24±32,02	3,39±0,67	36,30±2,99	910,29±95,09	2,06±0,22
	9-16 р.	1,21±0,02	0,40±0,03	2,38±0,04	20,08±3,62	76,80±7,51	28,71±6,55	119,62±21,24	1,70±0,48	39,00±2,12	831,00±156,00	2,15±0,20
	дорослі	1,18±0,04	0,55±0,09	2,22±0,02	20,51±3,95	71,75±4,11	67,64±20,67	99,23±28,34	2,28±0,37	40,00±4,06	487,25±194,67	1,81±0,41

Таблиця 2. Розподіл хворих на вітамін-D-резистентний рахіт за віковими групами

Вік	BDPP
діти від 0 до року	
діти віком 1-2 роки	3
діти віком 2-3 роки	3
діти віком 3-5 років	7
діти віком 5-9 років	12
діти віком 9-16 років	7
дорослі	7
Всього	39

них за статевою ознакою були несуттєві. При BDPP типу паратиреоїдний гормон був у межах норми в 71,4% дівчат та 72,0% хлопців. Показник кісткового обміну – остеокальцин – синхронно виявився збільшеним майже в 100% випадків (рис. 3).

Аналіз показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт (табл. 1) виявив деякі особливості метаболізму вітаміну D. Відмінностей показників за статтю майже не бспостерігалось. При обстеженні пацієнтів з фосфат-діабетом виявилась цікава закономірність, а саме: переважання нормальних показників остаточного метаболіту вітаміну D – кальцитріолу, який гідроксилується нирками, при зниженні майже в усіх випадках гідросильованого в печінці кальцидіолу (рис. 4).

Дана картина, на нашу думку, пов’язана з прямим зв’язком рівня фосфору крові та кальцитріолу.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (табл. 1) звертає увагу на значне знижен-

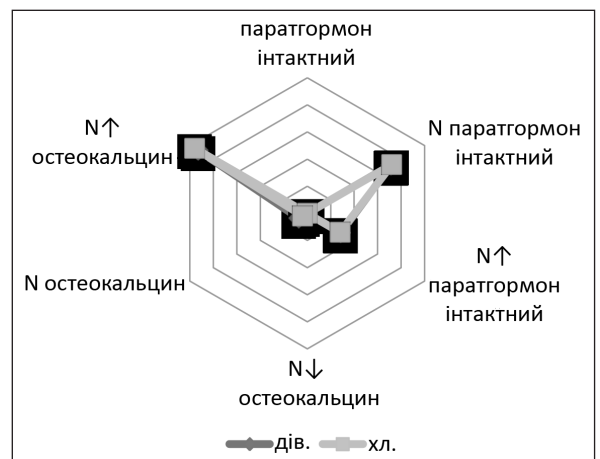


Рис. 3. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на BDPP.

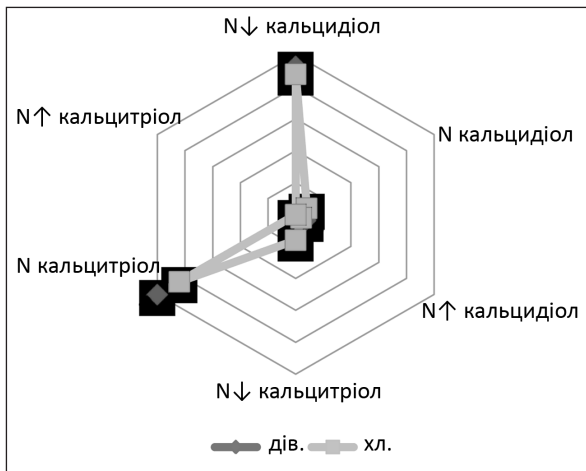


Рис. 4. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на BDPP.

ня екскреції мікроелементів у добовій сечі (рис. 5). Статева різниця показників виведення з організму дитини кальцію та фосфору в даній групі була несуттєвою, в усіх випадках добовий кальцій сечі знижений, а фосфор сечі коливався між нормальними та зниженими показниками.

Окрім констатації лабораторних даних сироватки крові та сечі на долікувальному етапі ми також вивчали кореляційні залежності між біохімічними показниками, які віддзеркалюють процеси метаболізму кісткової тканини у хворих на BDPP (рис. 6).

Як видно з рис. 6, середні та сильні кореляційні залежності спостерігалися лише між кальцидіолом та кальцитріолом, рівнем фосфору крові та сечі, а також швидкістю кісткового обміну й процесами кісткоутворення та кісткоруйнування.

Таким чином, біохімічні дані сироватки крові в пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом ха-

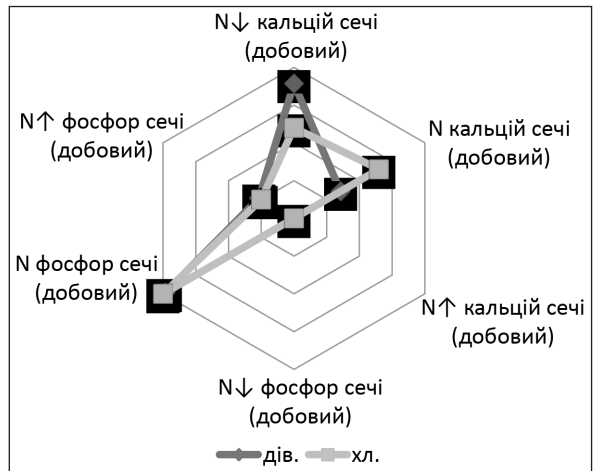


Рис. 5. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на BDPP.

рактеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або дещо низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом у межах нормальних показників – 3,8), нормальним рівнем кальцію, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону. При цьому, рівень показника кісткового обміну значно збільшений (остеокальцин був підвищений у 9,1 рази порівняно з нормальними показниками), а рівень маркера кісткоруйнування має тенденцію до підвищення в 1,4 рази при дещо зниженому кісткоутворенні (в 0,9 разів від нормовікових показників). Це свідчить не тільки про процеси остеомалаяції, але й про втрату органічної основи кістки внаслідок порушення співвідношень кісткоутворення та кісткоруйнування.

На наш погляд, саме дослідження кісткових маркерів метаболізму у хворих на BDPP дозволяє об'єктивно оцінити структурно-функціональний стан кісткової тканини в них; встанови-

	кальцій іонізований	фосфор крові	кальцій загальний	кальцидіол	кальцитріол	паратгормон інтактний	остеокальцин	кальцій сечі (добовий)	фосфор сечі (добовий)	P1NP	B-СТх
кальцій іонізований	1,00	0,16	0,24	0,04	0,03	0,06	0,06	0,27	-0,02	0,35	0,02
фосфор крові	0,16	1,00	0,25	0,27	0,24	0,07	0,19	-0,04	0,63	0,04	0,04
кальцій загальний	0,24	0,25	1,00	0,23	0,52	-0,38	-0,13	-0,18	-0,42	0,24	-0,09
кальцидіол	0,04	0,27	0,23	1,00	0,66	-0,34	-0,01	-0,90	-0,13	0,06	0,23
кальцитріол	0,03	0,24	0,52	0,66	1,00	-0,39	-0,38	-0,31	-0,34	-0,04	0,05
паратгормон інтактний	0,06	0,07	-0,38	-0,34	-0,39	1,00	0,48	0,37	-0,36	-0,62	-0,62
остеокальцин	0,06	0,19	-0,13	-0,01	-0,38	-0,32	1,00	-0,02	-0,19	0,52	0,60
кальцій сечі (добовий)	0,27	-0,04	-0,18	-0,30	-0,31	0,48	-0,02	1,00	0,41	0,27	-0,01
фосфор сечі (добовий)	-0,02	0,63	-0,42	-0,13	-0,34	-0,37	-0,19	0,41	1,00	-0,13	-0,18
P1NP	0,35	0,04	0,24	0,06	-0,04	-0,36	0,52	0,27	-0,13	1,00	0,74
B-СТх	0,02	0,04	-0,09	0,23	0,05	0,62	0,66	-0,01	-0,18	0,74	1,00

Рис. 6. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на BDPP (до лікування).

ти швидкість обмінних процесів у кістковій тканині, що у свою чергу, дозволить у майбутньому розробити більш патогенетично обґрунтовану терапію наявних порушень і покращити результати лікування цієї категорії пацієнтів.

Дослідження біохімічних показників (кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), P1NP, β-СТх) за нашими даними, у хворих на BDPP свідчить про генетично зумовлене повне розбалансування механізмів метаболізму кісткової тканини й, як наслідок, порушення її структурно-функціонального стану. Вивчення особливостей даного патологічного процесу шляхом нормалізації та врегулювання балансу між біохімічними показниками, що віддзеркалюють процеси метаболізму кісткової тканини, дало можливість окреслити основні патогенетичні ланки в лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини, залежно від рівня генетичної поломки впливу вітаміну D при BDPP.

Висновки

1. Рівень кісткових маркерів при BDPP об'єктивно відображає метаболізм кісткової тканини та дозволяє проводити обґрунтовану та більш ефективну антиостеопоротичну терапію в цієї категорії пацієнтів.

2. Підвищення рівня остеокальцину при всіх типах захворювання в декілька разів у сироватці крові свідчить як про прискорення кісткового ремоделювання, так і про залученість у патогенез BDPP неколагенових білків.

3. Підвищення рівня маркера кісткоруйнування при дещо зниженому кісткоутворенні свідчить не тільки про процеси остеомаліції, але й про втрату органічної основи кістки внаслідок порушення співвідношень кісткоутворення та кісткоруйнування.

4. Встановлено сильні кореляційні залежності між кальцидіолом та кальцитріолом, фосфором крові та сечі, а також швидкістю кісткового обміну й процесами кісткоутворення та кісткоруйнування.

Література

1. *Cushman M.N., Adams M.D.* Review: Renal osteodystrophy – pathogenesis and treatment // *Amer.J.Med. Sci.* – 1985. – 290 (6). – P. 234-236.
2. *Новиков П.В.* Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М., «Триада – Х», 2006. – 363 с.

3. *Dixon P.H., Christie P.T., Wooding C. et al.* Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1998. – 83. – P. 3615-3623.
4. *Econs M.J., McEnery P.T.* Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphaturic disorder. // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1997. – 82. – P. 674-681.
5. *Filisetti D., Ostermann G., von Bredow M. et al.* Non-random distribution of mutations in the PHEX gene, and undetected missense mutations at non-conserved residues. // *Europ J. Hum Gene.* – 1999. – 4. – P. 615-619.
6. *Bai X., Miao D., Panda D. et al.* Partial Rescue of the Hyp Phenotype by Osteoblast-Targeted PHEX Expression // *Mol Endocrinol.* – 2002. – 16 (12). – P. 2913-2925.
7. *Laroche M., Boyer J.F.* Phosphate diabetes, tubular phosphate reabsorption and Phosphatonins // *Joint Bone Spine.* – 2005. – 72 (5). – P. 376-381.
8. *Sabbagh Y., Jones A.O., Tennenhouse H.S.* PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia // *Hum Mutat.* – 2000. – 16. – P. 1-6.
9. *Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Тумов Г.Н.* Терапевтические свойства и способы применения нового комплексобразующего препарата ксидифон. Экспресс-информация // *М. Терапия.* – 1990. – №9. – С. 15-19.
10. *Gattineni J., Baum M.* Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism. // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – 25. – P. 591-601.
11. *Ramon I., Kleynen P., Body J.J., Karmali R.* Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – 162. – P. 1-10.
12. *Strom T.M., Juppner H.* PHEX, FGF-23, DMP1 and beyond. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2008. – 17. – P. 357-362.

МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ D-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАХИТОМ

Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», Киев

На базе клиники ортопедии и травматологии детского возраста ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ» под нашим наблюдением было 39 детей с витамином – D-резистентным рахитом. Мальчиков было 25, девочек – 14. Всем пациентам было проведено комплексное биохимическое обследование: кальций ионизированный, кальций общий, фосфор крови, кальцидиол, кальцитриол, паратгормон интактный, остеокальцин, суточный кальций и фосфор мочи, маркеры костного ремоделирования 4 поколения (остеокальцин, P1NP, β-СТх).

Полученные биохимические данные у обследованных пациентов характеризуются низким уровнем фосфатов, нормальным или несколько сниженным уровнем кальцитриола (соотношения между кальцидиолом и кальцитриолом в пределах нормальных показателей – 3,8), нормальным уровнем кальция, а также нормальным или слегка повышенным уровнем паратгормона. При этом уровень показателя скорости костного обмена значительно увеличен (остеокальцин был повышен в 9,1 раза в сравнении с нормальными показателями), а уровень маркера резорбции имеет тенденцию к повышению в 1,4 раза при сниженном уровне маркера костеобразо-

вания (в 0,9 раз относительно возрастной нормы). Эти данные свидетельствуют не только об остеомаляции, но и о потере органической основы костной ткани вследствие нарушения костеобразования и резорбции. Полученные данные позволяют усовершенствовать схему медикаментозной коррекции патологии костной ткани при D-резистентном рахите.

BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH D-RESISTANT RICKETS

Marcinyak S.M., Kincha-Polishchuk T.A.

SI «Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine», Kyiv

On the basis of childhood clinic of orthopedics and traumatology of «Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of medical science of Ukraine» there were 39 children with vitamin D-resistant rickets under our supervision. There were 25 boys and 14 girls. All

patients underwent complex biochemical examination: ionized calcium, total calcium, serum phosphorus, calcidiol, calcitriol, intact parathyroid hormone, osteocalcin, daily urine calcium and phosphorus, 4th generation markers of bone remodeling (osteocalcin, PINP, β -CTx).

Biochemical data obtained in the examined patients are characterized by low levels of phosphate, normal or slightly reduced levels of calcitriol (the ratio between calcidiol and calcitriol within the normal range – 3.8), normal levels of calcium, as well as normal or slightly elevated levels of parathyroid hormone. At the same time the level indicator of the rate of bone turnover increased significantly (osteocalcin was increased in 9.1 times as compared with the normal values), and the marker osteomalacia tends to increase by 1.4 times while reducing bone formation (0.9 times relative to age norms). These data suggest not only a osteomalacia, but also the loss of the organic matrix of bone tissue due to violation of bone formation and osteomalacia. The data obtained allow to improve the scheme of drug correction of pathology of bone tissue in the D-resistant rickets.