

МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНИЙ РАХІТ 2 ТИПУ З ПОРУШЕННЯМ ФОРМУВАННЯ КОЛАГЕНУ 1 ТИПУ

Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Резюме. Нами вивчено кістковий обмін у пацієнтів з D-залежним рахітом 2 типу з порушенням формування колагену 1 типу (BD3P (COL1)) на етапі до початку консервативного лікування.

Методи. На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» було обстежено та проліковано 13 пацієнтів з діагнозом ВДЗР (COL1) типу. Хлопчиків було 53,9%, дівчат – 46,2%. Прогресування ортопедичних проявів спостерігали вже до 1 року. Більшість пацієнтів (46,2%) звернулись у віці 3-5 років.

У сироватці крові до лікування досліджено: кальцій іонізований, фосфор, кальцій загальний, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, паратгормон інтактний (PTH), остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), маркер кісткоутворення (PINP), маркер остеорезорбції (β-СТх).

Результати. Зміни в сироватці крові, при вітамін-D-залежному рахіті COL1 типу у вигляді порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:5,1; при тому, що нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37) з підвищенням показників кісткового обміну (остеокальцин був підвищений у 3,6 рази) при знижених показниках кісткоутворення та кісткоруйнування (в 0,6 та 0,7 разів відповідно), свідчать про значні дерегуляції та порушення метаболізму кісткової тканини, що виникли внаслідок порушення не тільки рецепції до вітаміну D, але й синтезу колагену 1 типу.

Таким чином, порушення рецепції до кальцитріолу в поєднанні з генетично зумовленою поломкою формування колагену 1 типу відображає найбільш тяжкі порушення метаболізму кісткової тканини при вітамін-D-залежному рахіті. Що, у свою чергу, викликає в організмі дитини, що росте, пришвидшення кісткового обміну та прогресування остеомаліційних процесів, поряд зі значним прискоренням розсмоктування кісткової тканини. Це, на нашу думку, пов'язано з формуванням недосконалого колагену, який організм дитини намагається перебудувати, хоча дане припущення потребує подальшого вивчення.

Висновки. Генетично зумовлене порушення рецепції до вітаміну D призводить до значного акумулювання активного метаболіту вітаміну D у сироватці крові, а поєднання даної патології з генетично детермінованим порушенням формування колагену 1 типу значною мірою впливає на процеси кісткоутворення/кісткоруйнування із залученням механізмів компенсації остеомаліційного процесу (система паратгормон-вітамін-D-остеокальцин).

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

Вступ

Вітамін-D-залежний рахіт (ВДЗР) (спадковий рахіт) – генетично детерміноване захворювання пов'язане з порушенням метаболізму вітаміну D (VD). ВДЗР поділяється на два типи. При I типі ВДЗР не відбувається чи частково гальмується конверсія 25-гідроксивітаміну 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, 10]. II тип ВДЗР являє собою нечутливість кінцевого органу до автогену 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, 11]. Під час вивчення в наших дослідженнях генетично зумовленого порушення (поліморфізму) до рецепторів вітаміну D ми виявили, що в деяких пацієнтів виявляється поліморфізм в алелях гену колагену 1 типу, який ми внутрішньо класифікували як вітамін-D-залежний рахіт COL тип (BD3P (COL1)).

Відомо, що органічний матрикс на 90-95% складається з білка колагену; тільки незначна кількість протеогліканів присутня у сформованій щільній кістці. Колагенові волокна кісткового матриксу утворені колагеном, який також входить у склад сухожилків та шкіри. Слушно зауважити, що існує декілька типів колагену, але для кісткової тканини основним є колаген I типу. Синтез колагену I типу – складний процес, який

перебігає при нормальній експресії генів, що відповідають за цей процес. Організація колагену I типу відрізняється в різних тканинах, що можна пояснити їх специфічними структурними властивостями та здатністю матриксу до кальцифікації [12, 13].

Є багато різних причин рахітичних (остеомаляційних) синдромів, але всі вони призводять до відсутності доступного кальцію й фосфору для мінералізації новоутвореного остеоїда. 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].

Мета – вивчити метаболізм кісткової тканини у пацієнтів із D-залежним рахітом 2 типу та порушенням утворення колагену I типу на попередній стадії, до консервативного лікування.

Матеріал та методи

На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» було обстежено та проліковано 13 пацієнтів з діагнозом BD3P (COL1) типу. Хлопчиків було 53,9%, дівчат – 46,2%. Розподіл за віком представлено в таблиці 1. Прогресування ортопедичних проявів спостерігали вже до 1

року. Більшість пацієнтів (46,2%) звернулись у віці 3-5 років.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів із BD3P (COL1) типу за віком

Вікова група	BD3P (COL1)	%
діти від 0 до року	2	15,38
діти віком 1-2 роки	4	30,77
діти віком 2-3 роки	1	7,69
діти віком 3-5 років	6	46,15
діти віком 5-9 років	-	-
діти віком 9-16 років	-	-
дорослі	-	-
Всього	13	100,00

Жодному пацієнту на етапі звернень до інституту, за місцем проживання не було встановлено правильний діагноз. Найбільш частим попереднім діагнозом були вітамін-D-дефіцитний рахіт та фосфат-діабет. Всі діти були клініко-рентгенологічно обстежені, проведені лабораторні дослідження на кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), маркери кісткового обміну – P1NP, β -СТх (табл. 2), а також - генетичні дослідження (VDR – виявлення поліморфізму в алялях рецепторів до вітаміну D, COL1 – виявлення поліморфізму в алялях рецепторів колагену 1-го типу).

Таблиця 2. Показники метаболізму кісткової тканини в пацієнтів із BD3P (COL1) типу (M \pm m, до лікування)

Показники	Групи за статтю та віком					
	Ж 3-12 м.	Ж 1-2 р.	Ж 2-3 р.	Ж 3-5 р.	Ч 1-2 р.	Ч 3-5 р.
Ca ⁺ , ммоль/л	1,25 \pm 0,01	1,27	1,19	1,20 \pm 0,09	1,23 \pm 0,04	1,22 \pm 0,02
P, ммоль/л	2,13 \pm 0,06	1,9	1,87	1,59 \pm 0,02	1,78 \pm 0,10	1,81 \pm 0,07
Ca, ммоль/л	2,58 \pm 0,01	2,47	2,47	2,35 \pm 0,01	2,50 \pm 0,10	2,45 \pm 0,03
25(OH)D, нг/мл	31,5 \pm 1,1	38,9	10	28,5 \pm 5,5	28,9 \pm 4,7	11,5 \pm 3,1
1,25(OH) ₂ D, пмоль/л	153,0 \pm 11,0	185	112	104,0 \pm 9,0	124,7 \pm 13,5	85,5 \pm 9,9
PTH, пг/мл	25,8 \pm 0,8	58,6	24,8	44,1 \pm 17,9	39,3 \pm 7,8	30,6 \pm 5,2
Osteocalcin, нг/мл	16,9 \pm 3,3	32,5	18,7	27,6 \pm 4,4	30,1 \pm 7,0	27,9 \pm 11,3
Urine calcium (daily), ммоль/д	1,45 \pm 0,05	1,5	1,3	1,50 \pm 0,20	1,33 \pm 0,13	1,40 \pm 0,09
Urine phosphor (daily), ммоль/д	13,0 \pm 1,0	16	15	10,7 \pm 3,3	11,7 \pm 1,4	12,8 \pm 2,4
P1NP, нг/мл	1285,5 \pm 5,5	892	997	1035,0 \pm 88,0	1022,7 \pm 140,9	1034,0 \pm 90,4
β -СТх, нг/мл	1,10 \pm 0,05	2,1	2,3	1,70 \pm 0,40	2,00 \pm 0,26	2,03 \pm 0,23

Результати та їх обговорення

Проведені нами дослідження одинадцяти показників кісткового метаболізму, представлені в таблиці 2, свідчать про порушення обмінних процесів у кістковій тканині на тлі нормальних показників кальцію та фосфору в сироватці крові. Більш наочна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 1.

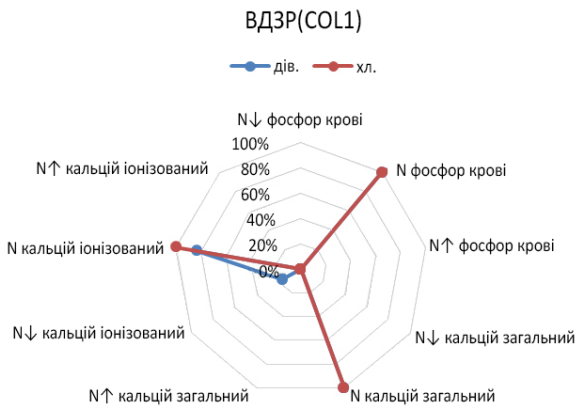


Рис. 1. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДЗР (COL1)

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДЗР (COL1) (табл. 2) показало, що маркер кісткоутворення P1NP був у межах вікової норми як у хлопчиків, так і в дівчаток (у 57,1% та 33,3% випадках відповідно), в 66,7% жіночої статі та в 28,6% чоловічої статі спостерігалось підвищення показника кісткоутворення. Зниження P1NP було тільки в групі хлопчиків і спостерігалось лише в 14,3% випадків. Маркер кісткової резорбції β -СТх у хлопчиків був у межах вікової норми в 28,6% випадків, натомість у дівчат в усіх випадках, а у хлопців у 71,4% спостерігались підвищені показники кісткоруйнування (рис. 2).

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину (табл. 2) показало, що при ВДЗР (COL1) у групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках за статеву ознакою були тільки при дослідженні швидкості ремоделювання кістки. При ВДЗР (COL1) типу паратиреоїдний гормон був у межах норми у 100,0% дівчаток та хлопчиків. Показники кісткового обміну – остеокальцину, за статтю розподілились таким чином: відсоток нормальних та підвищених показників швидкості ремоделювання в дівчаток був близький до формули – 50×50 , а в чоловічій гру-

пі – в межах норми – 28,6%, натомість пришвидження кісткового обміну спостерігалось у 71,4% (рис. 3).

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-залежний рахіт (COL1) типу (табл. 2) показує деякі особливості.

У групі хлопчиків спостерігались зниження показників кальцидіолу в 71,4% випадків, у дівчаток – лише в 33,3% випадків. У межах вікової норми кальцидіол був у 66,7% дівчаток та 28,6% хлопчиків. Підвищені показники кальцидіолу в даних групах не спостерігались (рис. 4).

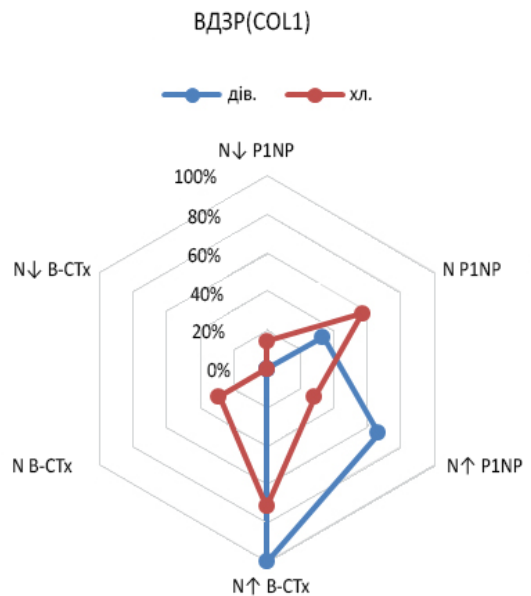


Рис. 2. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткоруйнування у хворих на ВДЗР (COL1)

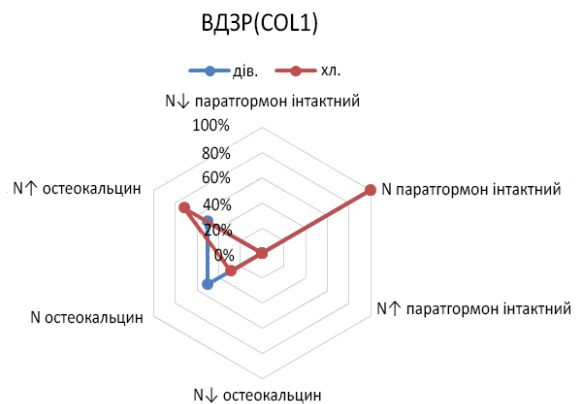


Рис. 3. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДЗР (COL1)

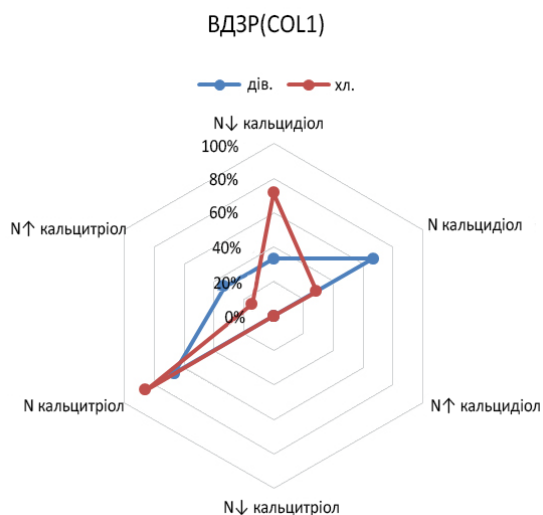


Рис. 4. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДЗР (COL1)

Дослідження кальцитріолу крові показало схожі коливання показників як у хлопчиків, так і в дівчаток. Нормальні показники кальцитріолу спостерігались у 66,7% жіночої та 85,7% чоловічої статі. В решті випадків ми виявили підвищення показника кальцитріолу (33,3% – дівчаток, 14,3% – хлопчиків). Зниження показника кальцитріолу нижче норми при ВДЗР (COL1) не було. Дана картина, на нашу думку, пов'язана не тільки з генетично зумовленою втратою чутливості рецепторів до вітаміну D, а й генетичною поломкою формування алелей колагену 1 типу, поряд з акумулятивною властивістю накопичення невикористаного кальцитріолу, що виникає при нормальних чи незначно підвищених показниках кальцидіолу.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (табл. 2) показало значне зниження екскреції мікроелементів в 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 був знижений, а фосфор сечі коливався між нормальними та зниженими показниками. Це, на нашу думку, пов'язано з компенсаторними можливостями дитячого організму для заощадження кальцію та фосфору в кров'яному руслі.

Зміни в сироватці крові при вітамін-D-залежному рахіті COL1 типу у вигляді порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:5,1; нормою для даного віку пацієнтів

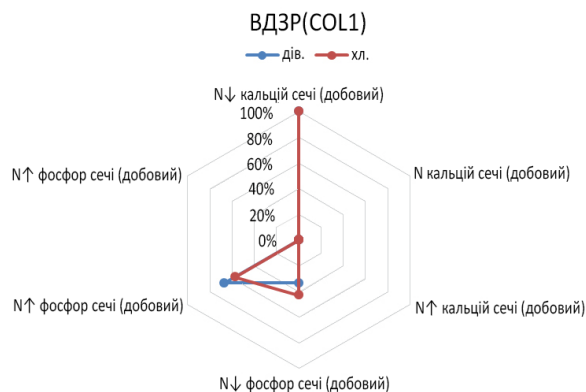


Рис. 5. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДЗР (COL1)

є 1:1,34-1,37) з підвищенням показників кісткового обміну (остеокальцин був підвищений у 3,6 рази) при знижених показниках кісткоутворення та кісткоруйнування (в 0,6 та 0,7 разів відповідно), свідчать про значні дерегуляції та порушення метаболізму кісткової тканини, що виникли внаслідок порушення не тільки рецепції до вітаміну D, але й синтезу колагену 1 типу.

Таким чином, порушення рецепції до кальцитріолу в поєднанні з генетично зумовленою поломкою формування колагену 1 типу відображає найбільш тяжкі порушення метаболізму кісткової тканини при вітамін-D-залежному рахіті. Що, у свою чергу, викликає у організмі дитини, що росте, прискорення кісткового обміну та прогресування остеомаляційних процесів, поряд зі значним прискоренням розсмоктування кісткової тканини. Це, на нашу думку, пов'язано з формуванням недосконалого колагену, який організм дитини намагається перебудувати, хоча дане припущення потребує подальшого вивчення.

Висновки

Генетично зумовлене порушення рецепції до вітаміну D призводить до значного акумулювання активного метаболіту вітаміну D у сироватці крові, а поєднання даної патології з генетично детермінованим порушенням формування колагену 1 типу значною мірою впливає на процеси кісткоутворення-кісткоруйнування із залученням механізмів компенсації остеомаляційного процесу (система паратгормон-вітамін-D-остеокальцин).

Література

1. Brooks, M.H., Bell N. H., Love, L. 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 / In disorders of bone and mineral metabolism. Edited by Coe F.L., Favus M.J. – 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 1 α -hydroxyvitamin D₃ 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). – S. 43-50.
9. Tohme J.F., Seibel M.J., Silverberg S.J. et al. Biochemical markers of bone metabolism // *Rheumatol.* – 1991. – 50. – P. 133-141.
10. Alzahrani A.S., Zou M., Baitei E.Y. et al. A novel G102E mutation of CYP27B1 in a large family with vitamin D-dependent rickets type 1 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010.
11. Katavetin P., Wacharasindhu S., Shotelersuk V. A girl with a novel splice site mutation in VDR supports the role of a ligand-independent VDR function on hair cycling // *Horm Res.* – 2006.
12. Кадурина Т.І., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани / Спб.: Елби-СПб, 2009. – С. 69-91.
13. Katz E.P., Li S.T. The intermolecular space of reconstituted collagen fibrils // *J. Mol. Biol.* – 1973. – 73. – P. 351-369.

BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS TYPE 2 WITH FORMATION OF VIOLATION OF COLLAGEN TYPE 1

Martsynyak S.M., Kincha-Polischuk T.A.

Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences, Kyiv

Summary. We studied the bone metabolism in patients with D-dependent rickets type 2 with formation of collagen violation of type 1 (VDDR (COL1)) at a stage prior to the conservative treatment.

Methods. On the basis of consultative and outpatient department of Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences was examined and treated 13 patients diagnosed VDDR (COL1) type. Boys were 53.9%, girls – 46.2%. Average age are presented in table 1. Progression of orthopedic manifestations observed as early as one year. Most patients (46.2%) approached aged 3-5 years.

It was studied in serum before treatment: ionised calcium, phosphorus, total calcium, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, intact parathyroid hormone (PTH), osteocalcin, urine calcium (daily), urine phosphorus (daily), bone formation marker (P1NP), a marker of osteoresorption (β -CTx).

Results. Changes in serum, in vitamin-D-dependent rickets type COL1, as a violation of the ratio between calcidiol and calcitriol (1:5.1; normal for this age patients is 1:1.34-1.37) with increased bone indices of metabolism (osteocalcin was increased 3.6 times) in terms of reduced bone formation and resorption (0.6 and 0.7 times, respectively), showed significant deregulation and disorders of metabolism of bone tissue caused by violation of not only the reception to vitamin D but also the synthesis of collagen type 1.

Thus, violations of reception to calcitriol in combination with genetically conditioned formation breakdown of collagen type 1 reflects the most severe bone metabolism in vitamin-D-dependent rickets. That, in turn, causes in the body of growing child acceleration of bone turnover and progression of osteomalacia processes, along with significant acceleration of bone resorption. This, in our opinion, due to the incomplete formation of collagen, which is trying to rebuild the child's body, although this assumption requires further study.

Conclusions. Genetically caused by abuse of the reception to vitamin D leads to a significant accumulation of the active metabolite of vitamin D in the blood serum, and the combination of this disease with genetically determined violation of formation of collagen type 1 - significantly affects the processes of bone-formation involving compensation of mechanisms of process of osteomalacia (system PTH-vitamin-D-osteocalcin).

Keywords: Vitamin-D-dependent rickets, vitamin D metabolism, valgus, varus deformity of the lower limbs in children.