

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА  
ОРТОПЕДІЇ НАМН УКРАЇНИ"  
(ДУ ІТО НАМН УКРАЇНИ)

Кваліфікована наукова праця  
на правах рукопису

МАРЦИНЯК СТЕПАН МИХАЙЛОВИЧ

УДК: [616.71-007.15:577.161.2]:616-085/.089.844(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ  
КОМПЛЕКСНЕ ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТАМІН-  
D-ЗАЛЕЖНИЙ ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНИЙ РАХІТ

14.01.21 - травматологія та ортопедія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Марциняк С.М.

Науковий консультант:

Страфун Сергій Семенович,  
член-кореспондент НАМН  
України, професор

Київ-2020

## АНОТАЦІЯ

Марциняка С.М. Комплексне ортопедичне лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 - Травматологія та ортопедія - ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми: розробці нових підходів до діагностики й лікування хворих з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (D-залежний рахіт та D-резистентний рахіт) шляхом вивчення клініко-рентгенологічних особливостей захворювання, їх систематизації, дослідження процесів метаболізму кісткової тканини, аналізу результатів консервативного та оперативного лікування.

Предметом дослідження були - діагностика та лікування 236 пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями, що проходили лікування в підрозділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (Київ), за період з 2008-2019 роки.

Робота має теоретичну та практичну складові. Теоретична частина представлена результатами вивчення та аналізу порушення кісткового метаболізму у пацієнтів з вітамін-D-залежним та вітамін-D-резистентним рахітом. Вивчались показники крові та сечі у 167 пацієнтів з рахітичними проявами, а саме: кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), процеси кісткоутворення (P1NP), кісткової резорбції (В-СТх ( $\beta$ -Cross Laps)), включаючи генетичні дослідження порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)). Результати аналізу були статистично опрацьовані.

Контрольною групою для порівняння були дані власних обстежень пацієнтів з вітамін-D-дефіцитним рахітом, а також середні референтні показники біохімічних досліджень у здорових дітей за даними літературних джерел. Дослідження проводилось окремо за розподілом по віковим групам та статтю,

адже референтні показники кісткового метаболізму відрізняються в процесі росту дитини.

Основні зміни у сироватці крові у пацієнтів з D-залежним рахітом 1-го типу полягають в порушенні співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37), а при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу - 1:4,3. Вітамін-D-залежний рахіт 1 типу супроводжується підвищенням маркерів остеомаліційного процесу (остеокальцин підвищується в 5,8 разів) та посиленням процесів кісткоутворення та кісткової резорбції в 1,1 рази. Наявність пошкодження в рецепторах вітаміну D притаманне лише вітамін-D-залежному рахіту 2 типу, та є патогномонічною ознакою в диференційній діагностиці даного захворювання. Підтверджено, що біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом характеризуються низьким рівнем фосфатів, низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом занижене - 1:1,1), значним збільшенням показників маркеру остеомаліційного процесу – остеокальцину, в 9,1 рази, нормальним рівнем кальцію, а також нормальним або в 28,6% підвищеним рівнем паратгормону, рівень маркеру кісткової резорбції спостерігався вище норми в 1,4 рази при зниженому кісткоутворенні в 0,9 разів від нормовікових показників. Що свідчить не тільки про процеси остеомаліції, але й про втрату органічної основи кістки і відповідно кісткової маси. Гіпофосфатемія та гіперфосфатурія притаманні лише вітамін-D-резистентному рахіту.

Консервативне лікування пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями проводилось в 4 етапи. Перший етап включав в себе повне обстеження пацієнта на кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркеру кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх (β-Cross Laps). На першому етапі в обов'язковому порядку діти проходили генетичне дослідження для виявлення змін (поліморфізму) в алелях рецепторів до вітаміну-D (VDR) та колагену першого типу (COL1). Обстеження в наступних етапах проводилось у відповідному обсязі, окрім генетичних досліджень. Враховуючи, що дані

дослідження крові є довготривалими, а деякі з аналізів, наразі, відправлялись комерційними лабораторіями за межі України, обстеження між етапами лікування сягали від 3 до 3,5 місяців. Для лікування використовувались препарати вітаміну-D, гормональна (активна) форма вітаміну-D – альфакальцидол, препарати кальцію та фосфору органічного.

У пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом 1 типу достовірна нормалізація біохімічних показників та ортопедичної картини досягалась при застосуванні холекальціферолу (80000 Од/міс) та альфакальцидолу (7,5 мкг/міс) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом 2-го типу доведена ефективність патогенетично-спрямованої медикаментозної терапії ортопедичних проявів за умови застосування вітаміну-D в дозі 70000 Од/міс в першому етапі з поступовим зменшенням дози до 45000 Од/міс ( $p < 0,05$ ). Альфакальцидол в дозі до 1 мкг/міс може використовуватись лише на початку лікування з метою активації рецепторів вітаміну-D. Позитивна динаміка в лікуванні ортопедичних проявів спостерігається за умови утримання рівня кальцитріолу на рівні 250-350 пмоль/л ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом достовірна нормалізація біохімічних показників метаболізму кісткової тканини відбувалась при застосуванні вітаміну-D до 60000 Од/міс, препаратів кальцій-фосфорної суміші (до 24 г кальцій-гліцерофосфату), гормональної форми вітаміну-D - альфакальцидолу (12 мкг/міс) ( $p < 0,05$ ).

Результати консервативного лікування, розподілені за віковими групами, показали достовірно кращі результати лікування в молодшій віковій групі до 3 років, хоча позитивна динаміка спостерігалась у всіх вікових групах вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Аналіз дисперсій показав достовірну різницю сум до та після консервативного лікування. Запропонована медикаментозна терапія, яка спрямована на оптимізацію метаболізму кісткової тканини та обміну вітаміну D, у 88,6% (101 пацієнт) випадках дозволила уникнути хірургічної корекції деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті. Консервативна терапія вітамін-D-резистентного рахіту достовірно покращила стан кісткової тканини в перед- та післяопераційному

періоді (терміни консолідації при багаторівневих остеотоміях були в межах вікових показників).

Нами проведено оперативне лікування 67-ми пацієнтів з ортопедичною патологією при рахітоподібних захворюваннях, було виконано та проаналізовано результати 229-ти оперативних втручань.

За відсутності позитивної динаміки в консервативному лікуванні одноплосинних деформацій у пацієнтів раннього віку (до 5 років) добрі результати отримані при застосуванні методики «керований ріст» (12,3 бали). За наявності багатоплосинних деформацій нижніх кінцівок при рахітоподібних захворюваннях добрі та задовільні результати (7-14 балів) дали нові та удосконалені методи корекційно-армівного хірургічного лікування, а саме: після закриття зон росту - багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інтрамедулярним стержнем (11,3 бали), при збереженій зоні росту - багаторівнева остеотомія з фіксацією телескопічним інтрамедулярним стержнем (12,5 балів). Використання накладних накісткових пластин (в т.ч. з кутовою стабільністю) повинно бути обмежене випадками однорівневої корекційної остеотомії.

Таким чином, за наявності рахітоподібних ортопедичних проявів у дітей раннього віку пропонується проводити обстеження на сироватковий вітамін-D. І при виявленні клініко-рентгенологічних ознак рахіту на тлі нормальних показників вітаміну-D продовжити дообстеження показників кісткового метаболізму, для верифікації спадкової генетично зумовленої форми рахітоподібного захворювання. Для об'єктивізації діагностики рахітоподібних захворювань пропонується проводити пакет біохімічних досліджень, які включають: кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP,  $\beta$ -СТх ( $\beta$ -Cross Laps), кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий) та генетичні дослідження (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type I)). Для покращення результатів консервативного лікування та нормалізації показників метаболізму кісткової тканини пропонується використовувати поряд з звичайним холекальциферолом і активні форми вітаміну-D - альфакальцидол, особливо там де він є

патогенетично необхідним (вітамін-D-залежний рахіт 1 типу, вітамін-D-резистентний рахіт). Для хірургічного лікування та попереджень рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок пропонується виконувати багаторівневі корекційні остеотомії з інтрамедулярною фіксацією, зокрема, телескопічними стержнями за наявності зон росту. При одноплощинних деформаціях в ранньому віці, які не піддаються консервативному лікуванню, рекомендовано застосовувати тимчасовий геміепіфізіодез, як малоінвазивний та щадячий спосіб лікування.

Ключові слова: D-залежний рахіт, D-резистентний рахіт, фосфат-діабет, рахітоподібні захворювання, деформації нижніх кінцівок, метаболізм вітаміну-D, лікування рахіту.

## ANNOTATION

Martsyniak S.M. Complex orthopedic treatment of patients with vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant rickets. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.01.21 - Traumatology and orthopedics - GA "Institute of traumatology and orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to solving a topical problem: development of new approaches to diagnostics and treatment of patients with orthopedic rickets (D-dependent rickets and D-resistant rickets) by studying clinical and radiological features of the disease, their systematization, research of bone metabolism, and analysis of results after surgical treatment.

The subject of the study was the diagnostics and treatment of 236 patients with rickets, who were treated in the units of the Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv), for the period from 2008-2019.

The work has theoretical and practical components. The theoretical part is presented by the results of the study and analysis of bone metabolism disorders in patients with vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant rickets.

Blood and urine parameters were studied in 167 patients with rickets: ionized calcium, blood phosphorus, total calcium, calcidiol, calcitriol, intact parathyroid hormone, osteocalcin, urine calcium (daily), urinary phosphorus (daily), cyst processes, bone resorption (B-CTx ( $\beta$ -Cross Laps)), including genetic studies of vitamin D-receptor and collagen type 1 (VDR), COL1 (collagen type I) receptor analysis results were statistically processed.

The control group for comparison was the data of own examinations of patients with vitamin D-deficient rickets, as well as the average reference indicators of biochemical studies in healthy children according to the literature. The study was conducted separately by age group and sex because the reference parameters of bone metabolism differ in the growth of the child.

The main changes in the serum of patients with D-dependent rickets type 1 are a violation of the ratio between calcidiol and calcitriol (1: 2; the norm for this age of patients is 1: 1.34-1.37), and in vitamin D-dependent rickets type 2 - 1: 4.3. Vitamin-D-dependent rickets type 1 is accompanied by an increase in markers of the osteomalacia process (osteocalcin increases by 5.8 times) and increased bone formation and bone resorption by 1.1 times. The presence of damage in vitamin D receptors is characteristic only of vitamin D-dependent rickets type 2 and is a pathognomonic sign in the differential diagnosis of this disease. It is confirmed that the serum biochemical data in patients with vitamin D-resistant rickets are characterized by low levels of phosphates, low levels of calcitriol (the ratio between calcidiol and calcitriol is underestimated - 1: 1,1), a significant increase in the marker of the osteomalacia process - osteocalcin, 9.1 times, normal calcium levels, as well as normal or 28.6% elevated levels of parathyroid hormone, the level of bone marker resorption was observed above normal 1.4 times with reduced bone formation 0.9 times the norm. This indicates not only the processes of osteomalacia but also the loss of the organic basis of bone and bone mass, respectively. Hypophosphatemia and hyperphosphaturia are unique to vitamin D-resistant rickets.

Conservative treatment of patients with rickets was performed in 4 stages. The first stage included a complete examination of the patient for calcium, blood and urine phosphorus, determination of blood calcidiol and calcitriol levels, parathyroid hormone and osteocalcin, as well as the marker of bone formation P1NP and osteoresorption B-CTx ( $\beta$ -Cross Laps). In the first stage, children must undergo genetic testing to detect changes (polymorphism) in the alleles of receptors for vitamin D (VDR) and collagen type 1 (COL1). The examination in the following stages was carried out in the appropriate amount, except for genetic research. Given that these blood tests are long-term, and some of the tests are currently sent by commercial laboratories outside Ukraine, examinations between stages of treatment ranged from 3 to 3.5 months. Vitamin-D preparations, hormonal (active) form of vitamin-D - alfacalcidol, calcium, and organic phosphorus preparations were used for treatment.

In patients with vitamin D-dependent rickets type 1, significant normalization of biochemical parameters and orthopedic picture was achieved with the use of

cholecalciferol (80000 IU/month) and alfacalcidol (7.5 µg/month) ( $p < 0.05$ ). In patients with vitamin D-dependent rickets of the 2nd type, the effectiveness of pathogenetically-directed drug therapy of orthopedic manifestations was proved under the condition of using vitamin-D at a dose of 70000 IU/month in the first stage with gradual dose reduction to 45000 IU/month ( $p < 0.05$ ). Alfacalcidol at a dose of 1 µg/month can be used only at the beginning of treatment to activate vitamin D receptors. Positive dynamics in the treatment of orthopedic manifestations are observed under the condition of maintaining the level of calcitriol at the level of 250-350 pmol / l ( $p < 0.05$ ). In patients with vitamin-D-resistant rickets, significant normalization of biochemical parameters of bone metabolism occurred with the use of vitamin-D up to 60,000 IU / month, calcium-phosphorus mixture (up to 24 g of calcium-glycerophosphate), hormonal form of vitamin D- $\alpha$  12 µg / month) ( $p < 0.05$ ).

The results of conservative treatment, distributed by age groups, showed significantly better results of treatment in the younger age group up to 3 years, although positive dynamics were observed in all age groups of vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant rickets. Analysis of variances showed a significant difference in amounts before and after conservative treatment. The proposed drug therapy, which aims to optimize bone metabolism and vitamin D metabolism, in 88.6% (101 patients) of cases avoided surgical correction of lower extremity deformities in vitamin D-dependent rickets. Conservative therapy of vitamin-D-resistant rickets significantly improved the condition of bone tissue in the pre- and postoperative period (the time of consolidation in multilevel osteotomies was within the age range).

We performed surgical treatment of 67 patients with orthopedic pathology in rickets-like diseases, performed and analyzed the results of 229 surgical interventions.

In the absence of positive dynamics in the conservative treatment of single-plane deformities in young patients (up to 5 years), good results were obtained using the method of "controlled growth" (12.3 points). In the presence of multiplanar deformities of the lower extremities in rickets-like diseases, good and satisfactory results (7-14 points) were given by new and improved methods of correctional and surgical surgery: after closure of growth zones - multilevel osteotomies with metalloosteosynthesis and blocking intramedullary rod (11.3 points), with preserved area of growth - multilevel

osteotomy with fixation with a telescopic intramedullary rod (12.5 points). The use of overhead bone plates (including with angular stability) should be limited to cases of single-level corrective osteotomy.

Thus, in the presence of rickets-like orthopedic manifestations in young children, it is proposed to examine serum vitamin-D. And if you detect clinical and radiological signs of rickets on the background of normal indicators of vitamin-D to continue additional examination of bone metabolism, to verify the hereditary genetically determined form of rickets. To objectify the diagnosis of rickets-like diseases, it is proposed to conduct a package of biochemical studies, which include: ionized calcium, total calcium, blood phosphorus, calcidiol, calcitriol, intact parathyroid hormone, osteocalcin, P1NP,  $\beta$ -CTx,  $\beta$ -cross Laps ), urinary phosphorus (daily) and genetic studies (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen Type I)). To improve the results of conservative treatment to normalize bone metabolism, it is proposed to use along with conventional cholecalciferol and active forms of vitamin D - alfacalcidol, especially where it is pathogenetically necessary (vitamin D-dependent rickets type 1, vitamin D-resistant rickets). For surgical treatment and prevention of recurrence of multiplanar deformities of the lower extremities, it is proposed to perform multilevel corrective osteotomies with intramedullary fixation and telescopic rods in the presence of growth zones. For single-plane deformities at an early age, which are not amenable to conservative treatment, it is recommended to use temporary hemiepiphyodesis as a minimally invasive and gentle method of treatment.

Keywords: D-dependent rickets, D-resistant rickets, phosphate-diabetes, rickets-like diseases, deformities of the lower extremities, vitamin-D metabolism, rickets treatment.

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>АНОТАЦІЯ .....</b>                                                                                                           | <b>2</b>  |
| <b>ANNOTATION.....</b>                                                                                                          | <b>7</b>  |
| <b>ЗМІСТ .....</b>                                                                                                              | <b>11</b> |
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..</b>                                                     | <b>13</b> |
| <b>СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....</b>                                                                      | <b>14</b> |
| <b>ВСТУП .....</b>                                                                                                              | <b>20</b> |
| <b>1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ФОРМУВАННЯ ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНОГО ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНОГО РАХІТУ .....</b>                    | <b>29</b> |
| 1.1 Сучасний погляд на окремі ланки метаболізму кісткової тканини при рахітоподібних захворюваннях .....                        | 34        |
| <b>2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>                                                                                  | <b>74</b> |
| 2.1 Загальна характеристика.....                                                                                                | 74        |
| 2.2 Методи дослідження .....                                                                                                    | 74        |
| 2.3 Характеристика пацієнтів, які проходили консервативне лікування .....                                                       | 79        |
| 2.4 Характеристика пацієнтів, які проходили оперативне лікування.....                                                           | 80        |
| 2.5 Система критеріїв оцінки результатів лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань .....                        | 81        |
| <b>3 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ РАХІТОПОДІБНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ .....</b>                                                        | <b>83</b> |
| 3.1 Аналіз результатів клініко-ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний рахіт .....                                  | 83        |
| 3.1.1 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом I типу .....                                          | 85        |
| 3.1.2 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом II типу .....                                         | 87        |
| 3.1.3 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом COL1 типу .....                                       | 89        |
| 3.1.4 Рентгенологічна картина при вітамін-D-залежному рахіті.....                                                               | 90        |
| 3.1.5 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту I типу.....                                                                    | 91        |
| 3.1.6 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту II типу .....                                                                  | 93        |
| 3.1.7 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту COL1 типу .....                                                                | 94        |
| 3.1.8 Порівняльний аналіз різних типів D-залежного рахіту .....                                                                 | 94        |
| 3.2 Аналіз результатів клініко-ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт .....                              | 96        |
| 3.2.1 Клініко-ортопедичні прояви пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом..                                                   | 96        |
| 3.2.2 Рентгенологічна картина вітамін-D-резистентного рахіту.....                                                               | 98        |
| 3.3 Статистичний аналіз результатів клініко-рентгенологічної картини вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту..... | 109       |

|                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4 МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РАХІТОПОДІБНІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....</b>                                                       | <b>111</b> |
| 4.1 Вітамін-D-дефіцитний рахіт.....                                                                                                     | 116        |
| 4.2 Вітамін-D-залежний рахіт .....                                                                                                      | 119        |
| 4.3 Вітамін-D-резистентний рахіт.....                                                                                                   | 131        |
| <b>5 ЛІКУВАННЯ ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНОГО ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНОГО РАХІТУ</b>                                                                | <b>138</b> |
| 5.1 Консервативне лікування ортопедичних проявів.....                                                                                   | 141        |
| 5.1.1 Вітамін-D-дефіцитний рахіт.....                                                                                                   | 145        |
| 5.1.2 Вітамін-D-залежний рахіт .....                                                                                                    | 151        |
| 5.1.3 Вітамін-D-резистентний рахіт .....                                                                                                | 169        |
| 5.2 Хірургічне лікування ортопедичних проявів .....                                                                                     | 175        |
| 5.2.1 Ретроспективний аналіз хірургічного лікування ортопедичних проявів у пацієнтів з ВДРР.....                                        | 176        |
| 5.2.2 Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок після закриття зон росту .....                                    | 178        |
| 5.2.3 Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок до закриття зон росту .....                                       | 183        |
| 5.3 Аналіз результатів консервативного лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт .....                     | 200        |
| 5.3.1 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР1 .....                                    | 201        |
| 5.3.2 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР2 .....                                    | 204        |
| 5.3.3 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР(COL1) .....                               | 209        |
| 5.3.4 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДРР.....                                      | 211        |
| 5.4 Аналіз результатів хірургічного лікування ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт ..... | 214        |
| 5.5 Алгоритм комплексного ортопедичного лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт .....                    | 220        |
| <b>АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>                                                                                | <b>222</b> |
| <b>ВИСНОВКИ.....</b>                                                                                                                    | <b>243</b> |
| <b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>                                                                                                     | <b>248</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>                                                                                                  | <b>249</b> |
| <b>ДОДАТОК А.....</b>                                                                                                                   | <b>282</b> |
| <b>ДОДАТОК В.....</b>                                                                                                                   | <b>287</b> |
| <b>ДОДАТОК С .....</b>                                                                                                                  | <b>290</b> |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

|                       |                                                |
|-----------------------|------------------------------------------------|
| HVDRR, VDDR-II, ВДЗР2 | - вітамін-D-залежний рахіт 2 типу              |
| VDDR-I, ВДЗР1         | - вітамін-D-залежний рахіт 1 типу              |
| БІОС                  | - блокуючий інтрамедулярний<br>остеосинтез     |
| ВДДР                  | - вітамін-D-дефіцитний рахіт                   |
| ВДЗР                  | - вітамін-D-залежний рахіт                     |
| ВДЗР(COL1)            | - вітамін-D-залежний рахіт COL1 типу           |
| ВДР, VDR              | - рецептор вітаміну-D                          |
| ВДРР                  | - вітамін-D-резистентний рахіт                 |
| КЗБ                   | - кальцій- зв'язуючий білок                    |
| КРФ                   | - каналцева реабсорбція фосфатів               |
| НКА                   | - нирковий каналцевий ацидоз                   |
| НТА                   | - нирковий тубулярний ацидоз                   |
| ПТГ                   | - паратиреоїдний гормон                        |
| Р                     | - фосфор                                       |
| РЗ                    | - рахітоподібні захворювання                   |
| ТІОС                  | - телескопічний інтрамедулярний<br>остеосинтез |
| РПЗ                   | - рахітоподібне захворювання                   |
| Са                    | - кальцій                                      |
| ФД                    | - фосфат-діабет                                |

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук Ю. М. Наш перший досвід застосування системи «Charfix» у лікуванні багатоплощинних деформацій при системних захворюваннях / Ю.М. Гук, С. М. Марциняк, Т. А. Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2009. - Т. 12, № 3. - С. 45-46. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost\\_2009\\_12\\_3\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost_2009_12_3_13). Особистий внесок автора полягає в проведенні оперативних втручань, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.
2. Гук Ю.М. Передопераційна підготовка дітей та підлітків, хворих на метаболічні остеопатії / Ю.М.Гук, Т.А. Кінча-Поліщук, В.В. Поворознюк, С.М. Марциняк, А.М. Зима, Н.І. Балацька // Проблеми остеології. - 2012. - Т. 15, №1. - С. 94-96. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.
3. Крись-Пугач А.П. Сучасний підхід до лікування хворих на фосфат-діабет / А.П. Крись-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Травма. -2012. - Т. 13, №2. - С. 144-148. Особистий внесок автора полягає в проведенні оперативних втручань, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.
4. Марциняк С.М. Клініко-рентгенологічні прояви фосфат діабету / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2013. - Т. 79, №4. - С. 48-53 Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.
5. Гук Ю.М. Перший досвід сучасного підходу до діагностики та лікування хворих на D-залежний рахіт / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2013. - Т.16, №2. - С. 28-30. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.
6. Крись-Пугач А.П. Диференційна діагностика вітамін-D-залежного рахіту / А.П. Крись-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2014. - Т. 81, №2. - С. 14-16.

Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

7. Гук Ю.М. Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін-Д-залежний рахіт / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко // Травма. -2014. - Т. 15, №3. - С. 94-98. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

8. Марциняк С.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на D-резистентний рахіт / Марциняк С.М, Кінча-Поліщук Т.А. // Проблеми остеології. - 2014. - Т.17, №2. - С. 40-45. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

9. Пристрій для лікування деформації стегнової кістки при системних захворюваннях скелету у дітей: пат. 98275 UA, МПК А61В 17/56 № u 201411581; заявл. 27.10.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8 автори: Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, А.М. Зима, М.Ф. Сивак, А.І. Чеверда, Ю.В. Олійник. Особистий внесок автора полягає в участі розробки пристрою, пропозиціях новітніх підходів.

10. Спосіб лікування деформації стегнової кістки при системних захворюваннях скелету у дітей: пат. 98274 UA, МПК А61В 17/56 № u 201411580; заявл. 27.10.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8 автори: Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, А.М. Зима, М.Ф. Сивак, А.І. Чеверда, Ю.В. Олійник. Особистий внесок автора полягає в участі розробки способу, пропозиціях новітніх підходів.

11. Гук Ю.М. Results of conservative treatment in patients with phosphate diabetes / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима, Г.Г. Бондарев, Д.Г. Стюард, О.М. Панькіна // (ICCBH) Bone ISSN 2052-1219 (online). - 2015. - №4. - С.194. - Режим доступу: <https://www.bone-abstracts.org/ba/0004/ba0004p194.htm>. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

12. Марциняк С.М. Wyniki terapii lekowej u pacjentów z D-zależną krzywicą typu 1 Standardy medyczne / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Pediatria. -2015. -

Т. 12, №5. - С.8951. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

13. Кризь-Пугач А.П. Застосування блокуючого інтрамедулярного металоостеосинтезу при лікуванні осьових деформацій нижніх кінцівок у хворих на фосфат -діабет / А.П. Кризь-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Проблеми травматології та остеосинтезу. - 2015. - №1. - С. 57-58. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, проведенні оперативних втручань, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

14. Марциняк С.М. Клініко-рентгенологічні прояви різних типів вітамін-D-залежного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Травма. -2015. - Т. 16, №5. - С. 66-74. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

15. Гук Ю.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.В. Зотя // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2015. - Т. 84, №1. - С. 65-69. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

16. Гук Ю.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.І. Чеверда // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2015. - Т. 86, №3. - С. 37-41. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

17. Марциняк С.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу з порушенням формування колагену 1 типу / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2015. - Т.18, №4. - С. 29-33. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

18. Марциняк С.М. Рентгенологічна семіотика вітамін-D-резистентного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук // Радіологічний вісник. -

2015. - Т.3-4, №56-57. - С. 87-88. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

19. Марциняк С.М. Рентгенологічні прояви вітамін-D-залежного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук // Радіологічний вісник. - 2015. - Т.3-4, №56-57. - С. 88-89. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

20. Марциняк С.М. Диференційна діагностика хвороби Блаунта та рахітоподібних захворювань / С.М. Марциняк, М.М. Немеш // Проблеми остеології. - 2016. - Т.19, №2. - С. 55-64. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

21. Марциняк С.М. Консервативне лікування порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу / С.М. Марциняк // Травма. - 2016. - Т. 17, №3. - С. 178-183. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

22. Марциняк С.М. Особливості діагностики вітамін D-залежного рахіту у дітей / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2016. - №4. – С. 59-62. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

23. Марциняк С.М. Conservative management of metabolic derangements in osseous tissue among patients with vitamin d-dependent rickets type 2 / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Bone ISSN 2052- 1219 (online) ICCBH. - 2017. - Т.6. - С. 59-60. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

24. Марциняк С.М. Conservative Management of Metabolic Dysfunction in Osseous Tissue among Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 2 / С.М. Марциняк // Springer Medizin, J Mineralstoffwechsel and MuSkuloSkelettale erkrankungen. - 2017. - Т. 24, №2. - С. 40-45. Особистий внесок автора полягає в

зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

25. Зима А.М. Stable and functional osteosynthesis with intramedullary growing rods: results of surgical correction in eleven patients with systemic skeletal disease / А.М. Зима, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Девід Стюарт, А.І. Чеверда, Т.А Кінча-Поліщук., Ю.Ю. Демян // *Bone*. - 2017. - №6. - С. 167. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та доповнень в інтерпретації отриманих даних.

26. Марциняк С.М. Консервативне лікування порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу з генетичним ушкодженням формування колагену 1 типу // С.М. Марциняк // *Боль. Суставы. Позвоночник*. - 2017. - Т. 7, №3 - С. 120-126. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

27. Кабацій М.С. Варусна деформація гомілки. Етіологія, патогенез, діагностика та лікування / М.С. Кабацій, С.М. Марциняк, М.М. Немеш // *Літопис травматології та ортопедії*. – 2018. - № 3-4. – С. 39-40. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto\\_2018\\_3-4\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2018_3-4_9). Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та доповнення в інтерпретації отриманих даних.

28. Марциняк С.М. Medical Treatment of Bone Tissue Metabolism Disorders in Patients with Vitamin-D Resistant Rickets / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // *Clinical Research in Orthopedics*. – 2018. - Volume 2, Issue 1. - Режим доступу: [https://www.scitechnol.com/peer-review/medical-treatment-of-bone-tissue-metabolism-disorders-in-patients-with-vitamind-resistant-rickets-1VAF.php?article\\_id=7560](https://www.scitechnol.com/peer-review/medical-treatment-of-bone-tissue-metabolism-disorders-in-patients-with-vitamind-resistant-rickets-1VAF.php?article_id=7560). Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

29. Марциняк С.М. Medical Treatment of Bone Metabolism's Disorders among Patients with Vitamin-D Dependent Rickets Type 1 / С.М. Марциняк // *Annals of Orthopedics and Musculoskeletal Disorders*. - 2019. - Volume 2, Issue 2. - Article 1022. - Режим доступу: <http://www.remedypublications.com/open-access/medical->

[treatment-of-bone-metabolismrsquo-disorders-among-patients-5137.pdf](#). Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

30. Марциняк С.М. Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок до закриття зон росту в дітей із рахітоподібними захворюваннями / С.М. Марциняк, С.С. Страфун // Травма. - 2020. – Т. 21, № 2. – С. 17-23. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

31. Марциняк С.М. Лікування порушень кісткового обміну у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт / С.М. Марциняк, С.С. Страфун, Т.А. Кінча-Поліщук // Здоров'я дитини. – 2020. – Т.15, №2. – С. 99-105. Особистий внесок автора полягає в зборі клінічного матеріалу, аналізі результатів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

## ВСТУП

В сучасній літературі описано значну кількість захворювань, що за клінічними проявами схожі на вітамін-D-дефіцитний рахіт (ВДДР). Ці стани отримали назву рахітоподібних захворювань (РПЗ). Всього описано більш ніж 30 самостійних нозологічних форм. Частота спадкових рахітоподібних захворювань за даними різних авторів складає 1 випадок на 12-20 тисяч дітей [249, 278, 286, 288]. Найбільше практичне значення мають вітамін-D-залежний рахіт (ВДЗР) та вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР). Вони відносяться до патологічних станів, які суттєво порушують метаболізм кісткової тканини, порушують ріст та розвиток дітей, що в свою чергу сприяє формуванню хронічної соматичної патології [5, 13, 17, 26].

Вивчення спадково зумовлених патологічних процесів формування рахітичного процесу, потребують обізнаності в патогенезі рахітичного процесу в організмі дитини при «звичайному» вітамін-D-дефіцитному рахіті.

Вітамін-D-дефіцитний рахіт - захворювання раннього дитячого віку, що характеризується низьким рівнем вітаміну-D, який контролює рівень кальцію та фосфату у плазмі крові з подальшим порушенням мінералізації кісток, що призводить до їх деформацій. Частота ВДДР за даними різних авторів варіює від 30 до 80% у дітей першого року життя [18, 15, 1].

Головним етіологічним чинником ВДДР є дефіцит вітаміну-D, що в подальшому не дозволяє в достатній кількості продукувати організмом дитини активну форму вітаміну-D - кальцитріол, який відповідає, поряд з багатьма іншими регуляційними процесами, за мінералізацію кісток [3, 9, 10, 16, 20, 23].

Для встановлення особливостей патогенетичних порушень при рахітоподібних захворюваннях необхідно вивчити метаболізм кісткової тканини та його особливості при різних формах рахітоподібних захворювань, що дозволить в подальшому проводити патогенетично-спрямовану терапію наявних порушень.

На сучасному етапі розвитку науки під рахітоподібними захворюваннями розуміють генетично детерміновані спадкові захворювання, при яких внаслідок генетичної поломки порушується метаболізм вітаміну-D в організмі дитини. Встановлено, що вітамін-D відіграє важливу роль у проліферації і диференціації клітин усіх органів, тканин, у тому числі формених елементів крові,  $\beta$ -клітин підшлункової залози, імунокомпетентних клітин. Згідно з даними літератури останніх років вітамін-D приймає участь у регуляції функціональної активності багатьох органів і систем, в тому числі серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, тощо. Найбільш відомо, що вітамін-D підтримує мінеральний обмін в організмі для нормального дозрівання кісткової тканини та широкого кола обмінних та фізіологічних процесів у ній. Вітамін-D регулює формування клітин кісткової тканини, синтез специфічних білків, ферментів та їх активність, процеси мінералізації кісток.

До спадкових рахітоподібних захворювань на сьогодні відносять вітамін-D-залежний рахіт, вітамін-D-резистентний рахіт (фосфат-діабет), нирковий каналцевий ацидоз та хворобу де Тоні-Дебре-Фанконі.

За даними меморандуму ВООЗ рахітоподібні захворювання та всі аспекти, що пов'язані з їх вивченням, віднесено до генетичних хвороб організму, які проявляються важким порушенням метаболізму кісткової тканини. Аналіз світової літератури свідчить, що розповсюдженість рахітоподібних захворювань досить висока. Вони виникають усюди, вражають усі раси та прошарки суспільства. Не існує жодної окремої групи людей, яка була б особливо схильна до них. Найбільш розповсюдженим серед рахітоподібних захворювань є вітамін-D-залежний рахіт (1-20 000) [19].

У сучасних публікаціях ортопедичні прояви при рахітоподібних захворюваннях висвітлені малоінформативно, лише на рівні констатації явищ остеомалаяції, остеопорозу та наявності осьових деформацій. Сучасні літературні джерела, що стосуються дослідження рахітоподібних захворювань зазвичай відображують застарілі схеми консервативного та оперативного лікування, без врахування сучасних наукових поглядів на патогенез. Тому, дані захворювання, що характеризуються складними вадами в процесі метаболізму кісткової

тканини і, як наслідок, порушеннями біомеханіки руху внаслідок виникнення осьових деформацій кінцівок, тяжкими проявами остеопорозу та втратою функції ходьби та опори, які призводять до соціальної дезадаптації пацієнта, потребують більш поглибленого вивчення та аналізу.

І сьогодні при рахітоподібних захворюваннях застосовують для консервативного лікування звичайний холекальціферол, якому треба пройти ряд перетворень в організмі дитини, а при даних захворюваннях він може мати генетичні перешкоди для отримання медикаментозного ефекту. Слід звернути увагу на оперативне лікування осьових деформацій при рахітоподібних захворюваннях, що можуть рецидивувати в процесі росту дитини без адекватної терапії та сучасних методів фіксації.

Також, нам не зустрілися публікації в яких був би проведений аналіз клінічних та рентгенологічних проявів залежно від типу та виду рахітоподібного захворювання, віку і статті пацієнта.

Хірургічне лікування загалом спрямоване лише на наближення до виправлення багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок із застосуванням однорівневих остеотомій, а в деяких випадках багаторазових оперативних втручань. На сьогоднішній день методики остеосинтезу дозволяють значно покращити результати лікування даного контингенту хворих, не зважаючи на ранній вік маніфестації ортопедичних проявів, за наявності росткових зон, а система контрольованого блокування зон росту взагалі може вирішити проблеми корекції деформацій в ділянці колінного суглоба без застосування корекційних остеотомій.

Всі ці методи хірургічного лікування тільки втілюються в ортопедію і потребують аналізу та розробки показань до їх використання з урахуванням ступеню втрати пацієнтом функції ходьби та опори, самообслуговування.

Дана робота є продовженням НДР «Вивчити структурно-функціональний стан та метаболізм кісткової тканини, розробити систему медикаментозної корекції та хірургічного лікування ортопедичних проявів у хворих на спадкові нефропатії» (2013-2015рр. ), виконаної в ДУ «ІТО НАМН України» під №0112U005899, КПКВ 6561040 - «Фундаментальні розробки у сфері теоретичної

та клінічної медицини», в якій автором визначено роль біохімічних досліджень в лікуванні ортопедичних проявів у хворих на спадкові нефропатії.

*Об'єктом дослідження* в цій роботі були ортопедичні структурно-функціональні розлади у пацієнтів з наявними клініко-променевими ознаками вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту.

*Предметом дослідження* були чинники розвитку, генетичні, клінічні, лабораторні й рентгенологічні прояви, консервативні й оперативні методи лікування й профілактики в пацієнтів з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом.

*Метою роботи* була розробка нових підходів до діагностики й лікування хворих з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (D-залежний рахіт та D-резистентний рахіт) шляхом вивчення клініко-рентгенологічних особливостей захворювання, їх систематизації, дослідження процесів метаболізму кісткової тканини, аналізу результатів консервативного та оперативного лікування.

### 1.1 Завдання:

1. У хворих з D-залежним та D-резистентним рахітом уточнити й узагальнити клініко-ортопедичні особливості перебігу та рентгенологічні прояви залежно від виду та типу захворювання. Провести систематизацію ортопедичних проявів та уточнити патогномонічні клініко-рентгенологічні ознаки для покращення діагностики та подальшого лікування.
2. Дослідити метаболізм кісткової тканини, обмін вітаміну D у хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт.
3. Визначити та проаналізувати діагностичні і диференційно-діагностичні критерії біохімічних показників крові й сечі в залежності від виду та типу рахітоподібного захворювання.
4. Розробити та обґрунтувати тактику консервативного лікування пацієнтів з ортопедичними проявами при вітамін-D-залежному та вітамін-D-резистентному рахіті в залежності від генетичних особливостей трансформації чи впливу вітаміну-D.

5. Визначити ефективність запропонованих методів консервативного лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту шляхом моніторингу біохімічних показників та ортопедичних проявів.
6. Розробити та удосконалити існуючі методики хірургічного лікування деформацій нижніх кінцівок при рахітичному процесі в залежності від віку пацієнта та характеру деформації.
7. Визначити ефективність запропонованих та удосконалених методів хірургічного лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту в залежності від віку пацієнта та характеру деформації.
8. Розробити, апробувати й впровадити нові діагностичні й лікувальні алгоритми ведення хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом.

## 1.2 Наукова новизна:

Вперше на сучасному рівні вивчено та проаналізовано весь доступний спектр показників біохімічних досліджень процесу метаболізму кісткової тканини при D-залежному та D-резистентному рахіті, а саме: кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), процеси кісткоутворення (P1NP), кісткової резорбції (B-CTX ( $\beta$ -Cross Laps)), включаючи генетичні дослідження порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)), що поглибило уявлення про вкрай важливі ланки патогенезу даних захворювань та дало можливість обґрунтувати вірне медикаментозне лікування цих пацієнтів.

Вперше встановлено, що порушення співвідношень між показниками кальцидіолу і кальцитріолу можна трактувати як діагностичну чи/та диференційно-діагностичну ознаку при виявленні вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту (норма співвідношення в сироватці крові кальцидіолу до кальцитріолу 1:1,34-1,37). Так, при вітамін-D-залежному рахіті 1 типу доведено зменшення рівня  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  і, відповідно, порушення

співвідношення кальцидіолу до кальцитріолу – 1:2; при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу - 1:4,3; при вітамін-D-резистентному рахіті – 1:1,1.

Вперше встановлено, що втрата робочої функції рецепторів вітаміну-D при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу не буває повною, тільки частина рецепторів перебуває в т.з. «сплячому» режимі, і в процесі патогенетично-спрамованої терапії, яка триває протягом 1,5-2 років, призводить до відновлення їх функції, про що свідчить зниження-нормалізація рівня та нормалізація співвідношень метаболітів вітаміну-D в сироватці крові.

Вперше на підставі вивчення порушень кісткового обміну запропоновано новий підхід до патогенетично-спрямованого медикаментозного лікування ортопедичних проявів D-залежного та D-резистентного рахіту. Доведено, що розроблена медикаментозна терапія достовірно нормалізує та врегульовує баланс між біохімічними показниками кісткового обміну, що, в свою чергу, позитивно впливає на покращення ортопедичного стану пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями. Дані дослідження та запропонована медикаментозна терапія дозволила в 88,6% (101 пацієнт) випадках обійтись без оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті.

Встановлено, що, незважаючи на схожість клінічних ознак рахітичного процесу у більшості випадків, відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортикального шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації є важливими диференційними клініко-рентгенологічними проявами у хворих з вітамін-D-резистентним рахітом. Вітамін-D-залежному рахіту притаманні: неспокій, поганий сон, посмикування уві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу можна, керуючись окремими проявами, а саме: сплюснення потиличної ділянки - ВДЗР 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу - ВДЗР 2 типу. Інші клініко-рентгенологічні прояви притаманні всім

типам і формам рахіту, які вивчались, і не мають статистично значимих диференційних відмінностей.

На підставі ретроспективного аналізу та розробки нових методів хірургічного лікування запропоновано новий підхід до різних типів операцій, які в подальшому дали добрі та задовільні результати в лікуванні багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок (зменшено кількість рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-резистентному рахиті до 16,6%, порівняно з даними літератури - 29%). Встановлено, що для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок слід використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом армівним блокуючим інтрамедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інтрамедулярним стержнем (при збереженій зоні росту). Використання накладних пластин (зокрема, з кутовою стабільністю) можливе лише при потребі фіксації однорівневої корекційної остеотомії.

Уточнено покази до застосування малоінвазивних методів лікування, контрольованого закриття зон росту при ранніх, що не піддаються консервативному лікуванню, деформаціях епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба, а саме: застосування восьми подібних пластин для «керованого росту» з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони у пацієнтів раннього віку (до 5 років).

### 1.3 Практична значимість:

Встановлено, що у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом діагностована не тільки варусна деформація стегон та гомілок у 86,7%, а й вальгусна у 13,3%; антекурвація стегна та гомілки зустрічається в 13,3%. В роботі доведено статистично значимі диференційні клініко-рентгенологічні прояви вітамін-D-резистентного рахіту - відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортикального шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації. Вітамін-D-залежному рахіту

притаманні неспокій, поганий сон, посмикування у ві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу можна, керуючись окремими проявами, а саме: сплюснення потиличної ділянки більш притаманне ВДЗР 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь ВДЗР 2 типу. Інші клініко-рентгенологічні прояви були притаманні всім типам і формам, і не мали статистично значимих диференційних відмінностей. Клініко-рентгенологічна картина рекомендована використовуватись лише як віддзеркалення динамічних процесів в лікуванні спадково-зумовленого рахітичного процесу, і для диференційної діагностики може використовуватись лише за невеликою кількістю значимих клініко-рентгенологічних ознак.

Визначення біохімічних маркерів кальцій-фосфорного обміну (кальцій загальний та іонізований, фосфор, кальцій, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний у крові, добова екскреція кальцію та фосфору з сечею), сучасних маркерів кісткоутворення (остеокальцин та пропептид колагену 1 типу (P1NP) крові) та кісткової резорбції ( $\beta$ -CTx ( $\beta$ -Cross Laps)), а також генетичних маркерів порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)) у хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом дають можливість не тільки встановлювати діагноз, але й контролювати нормалізацію врегулювання балансу між показниками кісткового обміну, віддзеркалюючи процеси метаболізму кісткової тканини у даного контингенту хворих, і нормалізуючи їх тим самим впливати на перебіг консервативного лікування ортопедичних проявів.

Запропоноване патогенетично-спрямоване медикаментозне лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту, яке полягає в застосуванні медикаментозної терапії, що нормалізує та врегульовує баланс між біохімічними показниками кісткового обміну, позитивно впливає на покращення ортопедичного стану пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями. Дані дослідження та запропонована медикаментозна терапія дозволила в 88,6% випадках обійтись без оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті, а також нормалізувати процеси

зрощення після багаторівневих остеотомій в загально відомі терміни консолідації у пацієнтів з D-резистентним рахітом.

Уточнені покази до застосування різних типів операцій (в т.ч. нові та удосконалені методики) дають добрі та задовільні результати в лікуванні багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок. За нашими спостереженнями для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок слід використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інтрамедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інтрамедулярним стержнем (при збереженій зоні росту). Використання накладних пластин (в т.ч. з кутовою стабільністю) має місце лише при потребі фіксації однорівневої корекційної остеотомії.

Застосування малоінвазивних методів лікування початкових деформацій епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба при рахітичних деформаціях, що не піддаються консервативному лікуванню, а саме - тимчасове блокування зон росту восьми подібними пластинами (т.з. контрольоване призупинення функціонування зон росту, геміепіфізіодез, контрольований ріст) з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони рекомендовано застосовувати лише в пацієнтів раннього віку (до 5 років).

## 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ФОРМУВАННЯ ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНОГО ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНОГО РАХІТУ

Більшість сучасних авторів, які присвятили свої роботи вивченню рахітоподібних захворювань, висвітлюють в своїх роботах все новіші версії патогенетичних змін у формуванні спадкового рахіту. Вивчення цих змін дають можливість пошуку нових і уточнення існуючих методів лікування.

Клінічна картина є дзеркалом відображення патогенетичних змін у формуванні патологічного рахітичного процесу. Скелетні прояви при рахітоподібних захворюваннях, а саме: варусна деформація (*genu varum*) або вальгусна деформація (*genu valgum*) нижніх кінцівок мають місце у всіх пацієнтів. Рентгенологічні прояви є типовими для рахіту, і проявляються розширенням, сплюсненням і бокаловидною деформацією метафізів стегна та гомілки. Деформації епіметафізів можуть бути і на верхніх кінцівках, але ці зміни, що зустрічаються на дистальному відділі ліктьової або променевої кістки, не настільки виражені та не призводять до багаторівневих патологічних деформацій цих кісток. У дорослих остеомалія, болі в кістках, артрит, ентезопатії зустрічаються часто і можуть протікати швидко прогресуючи.

У 1961р. Prader та ін. [224] описали нову форму рахіту, що відрізнялась від гіпофосфатемічного рахіту, про який вперше було згадано Albright та ін. у 1937р [24], та характеризувалась протягом першого року життя наявністю тяжкої гіпокальціємії, проте лише помірної гіпофосфатемії, на фоні зміни клінічних та лабораторних показників рахіту, незважаючи на щоденне призначення великих доз вітаміну-D. Спочатку дану форму рахіту називали спадковий псевдо вітамін-D - дефіцитний рахіт (PDDR) [224], вітамін-D залежність, із-за своєї чутливості до вітаміну-D [253], а також вітамін-D - залежний рахіт 1 типу. Ця хвороба зараз відома як хвороба, що виникла внаслідок дефекту перетворення 25ОНD до 1,25(ОН)<sub>2</sub>D у нирках за рахунок мутації та втрати функції гену 1 $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) в нирках [120].

У 1978р. Brooks та ін. описали молоду жінку з гіпокальціємією, вторинним гіперпаратиреоїдизмом, остеомалією та фіброзним оститом, у якої рівень концентрації 25ОНD в сироватці крові був у нормі, а рівень концентрації

1,25(OH) $_2$ D $_3$  в сироватці крові був дуже підвищений [62]. Автори пишуть, що порушення сталися в результаті послаблення реакції кінцевого органу на 1,25(OH) $_2$ D $_3$  та назвали ці порушення - вітамін-D залежний рахіт 2 типу (VDDR-II). В цьому ж році Marx та ін. описали стан з подібними клінічними та лабораторними ознаками у двох сестер, де рахіт вперше виявлений у віці 5 та 20 місяців (Рис. 1.1) [199].



Рисунок 1.1 - Фото. Дві сестри 7 (зліва) та 3 років з HVDRR та алопецією (Marx, 1978).

Гіпокальціємія у цих пацієнтів не реагувала на призначення перорально 1,25(OH) $_2$ D $_3$  в дозах 15-20 $\mu$ g/день протягом 20 днів. Зазначені автори свідчили, що цей стан може бути результатом спадкових аномалій в рецепторах до 1,25(OH) $_2$ D $_3$  [199]. Зараз ми знаємо, що у таких пацієнтів резистентність тканин-

мішеней до вітаміну-D спричинена мутаціями в рецепторі вітаміну-D. Це захворювання було названо по-різному: VDDR-II, псевдовітамін-D дефіцит 2 типу (PDDR-II), кальцитріол резистентний рахіт, гіпокальціємічний вітамін-D-резистентний рахіт та спадковий 1,25(OH)2D3 - резистентний рахіт (HVDRR) [184]. Більшість клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак у пацієнтів з ВДЗР2 [62, 199, 236, 49] є подібними до тих, що спостерігаються у пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази (ВДЗР1) чи харчовим дефіцитом вітаміну-D (ВДР). Однак, відмінністю є ознака рідкого волосся на тілі або повної алопеції у більшості пацієнтів [236, 142, 198]. Відсутність волосся на тілі може бути проявом з народження, або розвинутих на першому році життя. Пацієнти з алопецією, як правило, мають початок рахіту в ранньому віці та більшу резистентність до лікування 1,25(OH)2D3 [198].

Вперше фосфат-діабет відмежовано від D-дефіцитного рахіту McCune в 1935 році. Окремі характерні особливості хвороби та деякі метаболічні аспекти вивчені та освітлені F.Albright, A.M.Butler, E.Bloomberg в 1937 році. Х-зчеплений тип спадковості був описаний R.W.Winters зі співавторами в 1958 році.

Низький зріст є фенотиповою ознакою ВДРР [232, 299]. Середній остаточний зріст дорослих у жінок складає 150-152,4 см, а у чоловіків - 157,5-158 см [232, 51]. Довжина сегменту верхніх кінцівок майже нормальна (-0,91 SD), в порівнянні з довжиною сегменту нижніх кінцівок (-2,59 SD) [269]. Захворювання має вплив на зріст в ранньому дитинстві, діти залишаються приблизно на 2 SD нижче середніх показників зросту після 5 років та мають нормальний стрибок зросту в пубертатному періоді [268].

Зубний карієс є розповсюдженим у дітей з ВДРР і з'являється в ранньому дитинстві. У 25-ти відсотків пацієнтів розвивається карієс первинних зубів [204]. Проблеми з зубами продовжуються і в зрілому віці [232, 52], протягом якого понад 85% пацієнтів повідомили про проблеми з зубами, багато з яких потребували стоматологічної допомоги [232].

Первинний дефект зуба в хворого з ВДРР знаходиться в дентині, в той час як емаль відносно нормальна [33, 139]. Дентин недомінералізовується, що

призводить до розширення пульпозних камер і ослаблення бар'єру емалі [139, 254]. Інші стоматологічні дані свідчать про нормальний темп розвитку [255].

Окостеніння задньої поздовжньої зв'язки при ВДРР призводить до цервікальної мієлопатії [298], окостеніння жовтої зв'язки [202], компресії спинного мозку [99, 61] та стенозу спинномозкового каналу [45, 311]. Втрата слуху також розповсюджений прояв при ВДРР [214, 59, 206, 213], але частіше зустрічається у дорослих [206]. Серцево-судинні проблеми, включаючи гіпертензію та гіпертрофію лівого шлуночка, були описані при ВДРР у пацієнтів, які супутньо страждали на нефрокальциноз [211]. Зустрічались також психологічні проблеми при ВДРР [52], хоча переважна кількість пацієнтів не мають психологічних проблем. Психологічні проблеми, швидше за все, пов'язані з тим, що пацієнти мають хронічний перебіг хвороби, що провокує їх соціальну дезадаптованість.

Вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР) є моногенним захворюванням, яке відрізняється генетичною гетерогенністю. Класичний тип ВДРР має Х-зчеплений домінантний тип успадкування, тобто може передаватись матір'ю синам та дочкам, натомість батько ніколи не може передати дане захворювання своїм синам, бо передає тільки Y-хромосому.

Ген ВДРР (PHEX-ген) локалізований в хромосомі Хр22.2-р22.1 [101, 94]. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що PHEX-ген кодує фосфат-регулюючий білок (клас ендопептидаз), що складається з 749 амінокислотних залишків [128]. Основна функція даного білка полягає в регуляції ниркової реабсорбції фосфатів та метаболізму вітаміну-D. Ген має 18 невеликих екзонів [143]. Молекулярно-генетичні дослідження дозволили виявити декілька мутантних зон в цьому гені. До теперішнього часу описано більше 130-ти мутацій гену ВДРР [243, 244].

Встановлено, що процеси транспортування фосфатів в ниркових каналцях залежать також від епігенетичного впливу гену, який кодує перенесення фосфатів в проксимальних каналцях нирок, і має назву - MEPE-ген [158]. Таким чином, на основний ген, який визначає процеси реабсорбції фосфатів в ниркових

канальцях, модифікуючий вплив має ген, який локалізований в іншій хромосомі - епігенетичний ефект.

Окрім Х-зчеплених форм патології існують аутосомно-домінантні форми гіпофосфатемічного рахіту з локалізацією гену в хромосомі 12p13.3 (ген FGF23), що пов'язані з мутаціями в гені фактору росту фібробластів [273, 250, 103, 102, 100], а також форми гіпофосфатемічного рахіту, що супроводжуються гіперкальційурією [292]. Спадкова передача цих форм захворювання не пов'язана із статтю дитини.

При виникненні мутацій в гені PHEX виникає дефіцит білку, який виконує транспорт фосфатів в ниркових канальцях і, можливо, в кишківнику з розвитком гіпофосфатемії, а також, в деяких випадках, гіперфосфатурії [163, 245]. 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 скелету і затримки росту [4]. Порушення активного транспорту неорганічних фосфатів в ниркових канальцях при ВДРР супроводжується збільшенням втрати фосфору з сечею, що призводить, внаслідок дефіциту фосфатів в плазмі крові, до надлишкової секреції паратиреоїдного гормону, розвитку вторинного гіперпаратиреозу та формуванню рахітичних змін в скелеті.

Мінеральна щільність кісткової тканини, як повідомляють деякі автори, може бути нормальною або підвищеною в поперековому відділі хребта і пониженою в метафізарних відділах довгих кісток у дітей та підлітків з ВДРР [57, 233, 217, 237, 261]. Знижена щільність кісткової тканини в метафізарних ділянках часто зберігається і в зрілому віці [233, 237] і, зазвичай, не реагує на стандартну терапію захворювання [261].

Знижена рухливість суглобів спостерігається в більшості дорослих з ВДРР. [51] Незважаючи на коригувальні остеотомії в дитинстві, багато дорослих продовжують мати порушену вісь кінцівок [51]. Рання дегенерація колінних суглобів з пошкодженням суглобового хряща спостерігається не тільки в молодих людей, а й в деяких підлітків [113]. Кістковий та суглобовий біль,

псевдопереломи і ентезопатії (перебудова кістки в місцях прикріплення зв'язок) є частим проявом [232, 113, 68].

Остеомаляція є основним гістоморфометричним проявом кістки в дорослих і дітей з ВДРР. Обсяг остеїду збільшується, подовжується тривалість мінералізації, і темпи формування кісткової тканини зменшуються [232, 195, 196]. Однак, незважаючи на остеомаляцію, трабекулярна кальцифікація кістки нормальна або збільшена, про що свідчить дисбаланс між темпами кісткової резорбції та формування [195]. Швидкість утворення нових кісткових одиниць зменшується, але компонент формування циклу продовжується [196]. Ці результати показують, що аномалії остеобластів сприяють остеомаляції [196]. Останні дані на мишах показують, що фрагмент (ASARM, кислий серин і аспартат MEPE - пов'язаний мотив) матриця глікопротеїну, MEPE, знижується у мишей і може служити прямим інгібітором мінералізації [240]. У дорослих ступінь остеомаляції, якщо судити за обсягом остеїдів на кістковій гістоморфометрії, позитивно корелює зі ступенем болю в кістках [277].

### 1.1 Сучасний погляд на окремі ланки метаболізму кісткової тканини при рахітоподібних захворюваннях

Принциповим та критично важливим для нормального росту та мінералізації кістки є один з гормональних регуляторів метаболізму кальцію та фосфору, а саме: кальцитріол (1,25 дигідроксिवітамін-D,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Класичними діями  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  є стимуляція абсорбції Ca та P з кишківнику, тим самим підтримуючи концентрацію плазми цих іонів на достатньому рівні за для нормального росту та мінералізації кістки.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  також має пряму дію на кістку, нирку, парашитовидну залозу та на інші тканини, що не пов'язані з мінеральним метаболізмом.

Слід нагадати, що основу кістки складає кісткова тканина, яка створена на 65-70% з мінеральних компонентів (гідроксилапатит кальцію та ін.) та на 30-35% - з органічних компонентів (колаген, неколагенові білки, протеоглікани, протеоліпіди, сіалопротеїни та інші органічні речовини, що у сукупності формують органічний матрикс).

На стабільність кісткової тканини, її властивості, клітинний склад, органічну та мінеральну основу, процеси ремоделювання впливає велике різноманіття факторів та хімічних речовин. Останні досягнення у їх дослідженні ми вважаємо за доцільне висвітлити у цій главі.

Загальновідомо, що мінералізований матрикс, організований у трабекули, є структурно-функціональною одиницею губчастої кісткової тканини. У його лакунах та по поверхні трабекул розташовані клітини кісткової тканини - остеобласти, остеоцити та остеокласти.

Вперше остеобласти були виявлені гістологічно в ділянці формування кісткової тканини, поряд з кістковим матриксом. Досліджено, що це молоді клітини, основною функцією яких є формування колагену та кісткового матриксу; вони чітко поляризовані, продукують і секретують матрикс лише на своїй базальній стороні та відповідають на механічні стимули більшою продукцією кісткової маси. До кінця продуктивного періоду остеобласт стає плоским та покриває немінералізований тонкий матрикс, що зветься остеїдом [203]. Остеобласти мають великі овальні ядра, розвинутий жорсткий ендоплазматичний ретикулум та апарат Гольджі, що забезпечує тонку орієнтацію поляризованої секреції матриксу. У цих клітин існують отвори, що їх з'єднують та дозволяють через них проходити сигналам як механічного, так і біохімічного плану (кальцій, циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ)). Деякі остеобласти, відповідаючи на специфічні фактори, проводять сигнал в пласт остеобластів, що знаходяться у стані спокою та стимулюють їх до збільшення чи зниження продукції кісткового матриксу [225, 146].

Як відомо, кістковий матрикс - високоорганізована структура та «наведення порядку у кістковій тканині» є ще однією важливою функцією остеобластів. Молекули колагену створюють фібрили, розташовані зигзагоподібними рядами, в подальшому вони формують волокна, скручені між собою по типу каната. Подальше утворення матриксу та його наступне об'єднання з неколагеновими білками проходить протягом 10 днів до початку мінералізації. Окрім механічних факторів, як локальних, так і системних, формування кісткової тканини залежить від значної кількості хімічних речовин

(гормони - паратгормон, кальцитонін, стероїдні; глікопротеїни (лужна фосфатаза ЛФ, gla - вміщуючі протеїни - остеокальцин).

Другими клітинами, які є «постарілими остеобластами», є зіркоподібні остецити. Дослідження останніх років свідчать, що ці клітини відіграють важливу роль у визначення змін пружності кістки та приймають участь у прийомі та передачі механічних стимулів, вони в подальшому залишаються «захороненими» під матриксом протягом тривалого часу [1]. Також виявлено, що остецити покривають поверхню кістки та можуть бути посередниками сигналів, які регулюють кісткову резорбцію [1].

Наступним представником кісткової тканини є остеокласт - первинна клітина, що резорбує кістку. Вона є багатоядерною та з особливостей ультраструктури має «гофрований край», який представляє собою функціональну зону остеокласта, що знаходиться в активному стані [122]. Гістологами встановлено, що «гофрований край» - це скручена спіраллю мембрана з множинними цитоплазматичними складками та перша ділянка, що направлена в сторону резорбції на кістковій поверхні; тут починається розсмоктування кістки та виділяється значна кількість гідролітичних ферментів. Цей край оточений цитоплазматичною зоною, вільною від органел та збагаченою білками, що стискаються та називається «чистою зоною». Другою ділянкою є зона щільного контакту остеокласта до кісткової поверхні, що оточує першу та герметизує ділянку дії ферментів. Кісткова резорбція проходить під «гофрованим краєм» в замкнутому просторі [296, 297]. Не останню роль в резорбції кістки відіграють такі ферменти, як колагеназа та цистеїнопротеїнази, які також залучені у кісткову деградацію. На прикінцевому етапі резорбція кістки остеокластами проходить шляхом їх прикріплення «гофрованим краєм» до її мінералізованої поверхні, проникненням всередину з наступними процесами окислення за допомогою інтегринів (клітинних мембранних рецепторів) [150, 136, 300]. На сьогоднішній день науковцям ще невідомий сигнал, який вибирає місце резорбції, проте виявлено, що при просуванні остеокласта до кісткової поверхні в клітині проходять морфологічні зміни, які призводять до зміни мікрофіламентів, остеокласт готується до остеорезорбції

[35]. Важливою являється реакція остеокластів на зміну концентрації кальцію - якщо його рівень підвищується, тоді остеокластична кісткова резорбція працює по типу зворотного зв'язку, тобто підвищення концентрації кальцію подавляє резорбтивну активність остеокластів. Це пояснюється наявністю у остеокласта рецепторів до кальцитоніну. В літературних джерелах існує інформація про вплив на функцію остеокластів і інших системних гормонів, таких як паратгормон та активні метаболіти вітаміну-D [84].

Резюмуючи інформацію про клітинний склад кісткової тканини, потрібно сказати, що функція кісткових клітин обмежується не лише утворенням та резорбцією кістки, а також і впливом на ці процеси шляхом синтезу різних речовин (остеокальцин, остеопонтин, простагландини, комплектуючі для інтегринів), які в свою чергу мають дію на рецептори та несуть інформацію від матриксу всередину клітин [150].

Враховуючи первинну ведучу роль вітаміну-D в формуванні рахітичного процесу, необхідно висвітлити наукові дані про вплив гормональних форм вітаміну-D на організм людини.

На теперішній час найбільш вивченими є наступні фізіологічні функції вітаміну-D:

- підтримка гомеостазу кальцію в організмі;
- регуляція всмоктування іонів кальцію в кишківнику;
- посилення реабсорбції кальцію в нирках;
- стимуляція процесів мінералізації кісткової тканини;
- моделюючий вплив на численні фізіологічні процеси та на імунну систему.

Найбільш вивченим є взаємозв'язок вітаміну-D і фосфорно-кальцієвого обміну. Основною функцією вітаміну-D є регуляція транспорту іонів кальцію в організмі [63].

Вітамін-D є головним регулятором гомеостазу кальцію в організмі людини. Діючи через кишківник, нирки та паращитовидні залози, він захищає організм від дефіциту кальцію. В кишківнику відбувається стимуляція всмоктування іонів кальцію, в нирках стимулюється активна реабсорбція

кальцію і суміжна реабсорбція неорганічних фосфатів, в кістках відбувається мінералізація хрящової тканини та утворення кісткових апатитів, за рахунок впливу на остеобласти, відбувається активізація синтезу кісткового колагену COL1.

Прямий вплив кальцитріолу на кісткову систему ще до кінця не вивчено. Відомо, що під дією вітаміну-D відбувається збільшення кальцію та фосфору в крові, що, в свою чергу, впливає на покращення мінералізації кісткової тканини шляхом утворення мінералів гідроксилапатиту. З іншого боку, підвищення рівня кальцію в сироватці крові сприяє пригніченню синтезу паратиреоїдного гормону, який лімітує кісткову резорбцію.

Поряд з цим, більшість дослідників вважають, що основні гормонально-активні форми вітаміну-D врегульовують процеси проліферації та диференціації клітин кісткової тканини. Кальцитріол стимулює проліферацію клітин епіфізарного хряща, тоді як 24,25(OH)2D<sub>3</sub> - експресію фенотипу диференційованих хондроцитів [50, 262, 6]. При цьому, що цікаво, чутливість клітин кісткової тканини до метаболітів вітаміну-D міняється в процесі розвитку організму. Так, епіфізарні хондробласти на всіх етапах ембріонального та постнатального розвитку мають високо специфічні рецептори до 24,25(OH)2D<sub>3</sub> і реагують на цей метаболіт посиленням синтезу ДНК, активацією орнітіндекарбоксилази і креатинкінази. Остеокласти компактної кісткової тканини діяфізу на цих стадіях розвитку мають рецептори до кальцитріолу і реагують лише на цей метаболіт. На ранніх стадіях ембріонального розвитку в нирках, мозочку, гіпофізі знаходяться рецептори тільки 24,25-дигідрохолестеролу, а на пізніх - до кальцитріолу [6, 72, 235, 258, 265]. Деякі автори стверджують, що епіфізарний хрящ з активними хондроцитами високоспецифічно зв'язує 24,25-дигідрохолестерол, а остеобласти - кальцитріол [6, 60, 126].

Стисло, вітамін-D існує або як ергокальциферол (Вітамін-D<sub>2</sub>), що продукується рослинами, чи як холекальциферол (Вітамін-D<sub>3</sub>), що продукується тканинами тварин і від дії оточуючого ультрафіолетового опромінення (290-320 nm) на 7-дигідрохолестерол в людській шкірі. Обидві форми вітаміну-D є

біологічно неактивними прогормонами, що мають піддатися подальшому гідроксилюванню в вуглець 25 та 1 до того, як вони зможуть зв'язувати та активувати вітамін-D рецептор. (Рис. 1.2). 25-гідроксиляція вітамін-D відбувається в печінці, каталізується одним або більше ензимами, включаючи мітохондріальний ензим CYP27A1 та мікросомальний ензим CYP2R1 (див. нижче). Активація печінкової 25-гідроксиляції не знаходиться під жорсткою фізіологічною регуляцією, і тому циркулююча концентрація 25OHD відповідає, в першу чергу, вживанню з їжею вітаміну-D та впливу сонячного світла. Хоча 25OHD є найбільш представленою формою вітаміну-D у крові, він не має здатності зв'язуватись з рецепторами вітаміну-D, не пройшовши перетворення в активні гормональні форми.

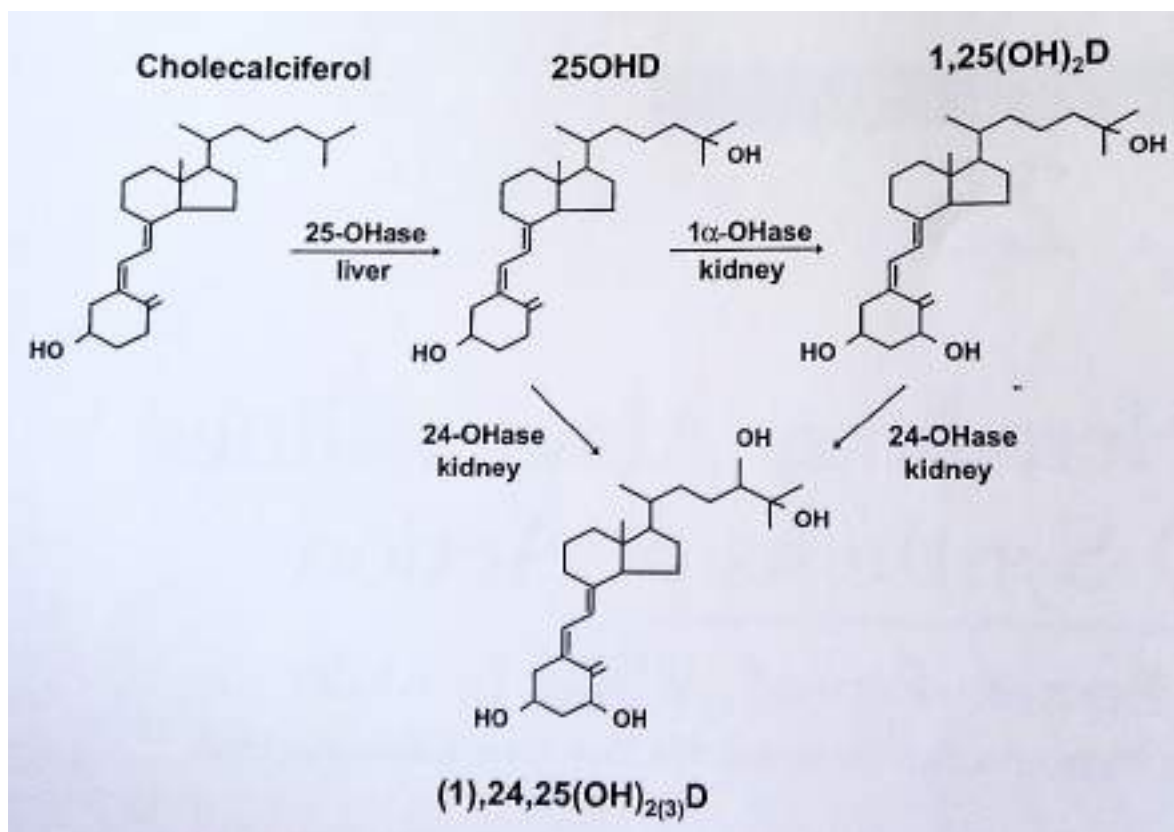


Рисунок 1.2 - Схематичне зображення біосинтезу вітаміну-D<sub>3</sub>. Ближнє ультрафіолетове світло (290-320nm) розщеплює В-кільце 7-дегідрохолестеролу в шкірі до виходу холекальциферолу (вітамін-D<sub>3</sub>). Вітамін-D, що циркулює в крові, зв'язаний з 56kDa вітамін-D - зв'язуючим протеїном, піддається 25-гідроксиляції в печінці. Як результат 25OHD, який є найбільш збагаченою формою вітаміну-D в циркуляції людини, може піддаватися 1α-гідроксиляції в нирці через P450c1α до виходу активного гормонального з'єднання 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Обидва 25OHD та 1,25(OH)<sub>2</sub>D також можуть піддаватися 24-гідроксиляції в нирці через P450c24 для виходу чи 24,25(OH)<sub>2</sub>D чи 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D відповідно.

Активна форма вітаміну-D -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  продукується від  $1\alpha$ -гідроксилювання мітохондріальним ензимом -  $1\alpha$ -гідроксилазою ( $1\alpha$ -гідроксилаза, P450c1 $\alpha$ ) 25-гідроксिवітаміну-D ( $25\text{-OHD}$ ) [137] (Рис. 4.1). Циркулююча концентрація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , здебільшого, відображає свій синтез в нирках; однак активність  $1\alpha$ -гідроксилази також спостерігається в кератиноцитах, макрофагах та остеобластах [55, 34, 147].  $1\alpha$ -гідроксилювання - повільний крок біоактивації вітаміну-D, та ензимна активність в нирках міцно регулюється паратіреоїдним гормоном (PTH), кальцієм, фосфором, фактором росту фібробластів 23 та кальцитріолом  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . У зв'язку з важливістю цього ензиму в нормальній фізіології та у зв'язку з тим, що синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  сповільнений при хронічній нирковій недостатності, синдромі Фанконі, Х-зчепленому гіпофосфатемічному рахіті, аутосомно-рецесивному дефіциті  $1\alpha$ -гідроксилази та інших розладах, тому  $1\alpha$ -гідроксилаза була об'єктом інтенсивного вивчення приблизно 30 років.

Інший важливий вітамін-D - метаболічний ензим - 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилаза (24-гідроксилаза чи P450c24) був виявлений в нирках, кишківнику, лімфоцитах, фібробластах, кістках, шкірі та інших тканинах [41]. Ензим може каталізувати 24-гідроксилювання від  $25\text{OHD}$  до  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  та від  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  до  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ ; обидві реакції починають метаболічну інактивацію вітаміну-D через шлях окислення C24. Нирки та кишківник є основними ділянками гормональної інактивації вітаміну-D в силу своєї сильної активності 24-гідроксилази.

Ідентифікувати 25-гідроксилазу в печінці не вдавалося багато років, клітинне фракціонування та біохімічні дослідження сформули докази, що обидва мітохондріальний та мікросомальний ензими каталізують цю реакцію. Вивчаючи cDNA (компліментарне ДНК) печінки пацієнтів з поліклональною антисироваткою вирощеною з очищеного препарату 25-гідроксилази печінки пацієнтів, вивели cDNA, яку тоді назвали P450c25 [295, 276]. Цей ензим може гідроксилювати стерол вуглецю 26 та 27, щоб ініціювати синтез жовчної кислоти, і його часто називають P450c27 або CYP27A1 [64]. Цей ензим структурно пов'язаний з мітохондріальною  $1\alpha$  та 24-гідроксилазою,

припускаючи, що CYP27A1 це основна 25-гідроксилаза. Проте пацієнти з мутацією CYP27A1 мають церебро - сухожильний ксантоматоз без порушень метаболізму кальцію. Індивідуальність фізіологічної доцільності 25-гідроксиляційного (их) ензиму (ів) залишається невловимою, тому що дуже мало пацієнтів, що, здавалося б мали дефіцит 25-гідроксилази, було описано, та немає генералізовано узгоджених критеріїв для встановлення цього потенціального діагнозу. Найбільш доступним клінічним описом був опис Каселли (Casella) та інших [67], котрі визначали метаболіти вітаміну-D в крові та демонстрували знижену абсорбцію вітаміну-D в кишківнику. Випадок, який був клінічно і гормонально схожим, описав Абдула (Abdulah) та інші [32]. Проте, гени CYP27A1 та CYP2D6 не були мутовані [171]. Ченг (Cheng) та інші ідентифікували мікросомальний CYP2R1 як у людській так і у мишачій вітамін-D 25-гідроксилазі [75]. Ідентифікація CYP2R1 мутації L99P при перетвореному - EBV (Епштейн - Барр вірус), подібну до клітинної мутації встановленої у пацієнтів, описаних Casella, демонструє критично знижену активність 25-гідроксилази [74]. Інші підтверджують генетичні знахідки в тих самих сім'ях, та не знаходять CYP2R1 мутацій в сім'ях описаних Abdulah, припускаючи, що дефіцит вітамін-D 25-гідроксилази насправді рідкість, та підкреслюють важкість даної діагностики класичним гормональним методом перед простим вивченням абсорбції вітаміну-D [98]. Таким чином, діагностичні критерії та переваги лишаються неясними. Цілком можливо, що обидва ензими - CYP2R1 та інший (ймовірно CYP27A1) є ефективними 25-гідроксилазами в природніх умовах, тому симптоматика хвороби проявляється лише коли відбувається мутація CYP2R1 в присутності інших стрес-факторів, таких як гіпаратиреоїдизм новонароджених чи харчовий дефіцит вітаміну-D. Виразність CYP2R1 зустрічається всюди, не обмежуючись печінкою [53], про що свідчить відсутність змін гідроксилування вітаміну-D у пацієнтів з печінковою недостатністю. Хоча CYP2R1, що належить до сім'ї ензимів медикаментозного метаболізму печінки, має широку субстратну специфічність; CYP2R1 високо специфічний для вітамін-D 25-гідроксилування. CYP2R1 з вітаміну-D<sub>3</sub>, обмежений його каталітичною ділянкою та демонструє типову структуру

мікросомальної цитохроми P450, але з більш закритою, жорсткою конформацією та гідрофобним залишком, що зв'язує субстрат, тому підходить лише для зв'язування плоских гідрофобних молекул, таких як стероли [275]. Залишкова мутація L99 в сім'ї, описана Casella, локалізується в В-спіралі поруч, але не приймає безпосередньої участі в зв'язуванні вітаміну-D. Широке вивчення геному у 34000 індивідів європейського походження встановило, що найбільш розповсюджена локалізація CYP2R1 пов'язана з циркулюючою концентрацією 25OHD, в основі якого лежить вирішальний перший крок метаболізму вітаміну-D [302].

24-гідроксилаза (P450c24 чи CYP24) була клонована з очищеного протеїну ниркової мітохондрії пацюків виведенням поліклональної антисироватки та шляхом вивчення cDNA нирки пацюків [215]. Як наслідок, було клоновано cDNA [71] та ген людини [70]. Вивчення очищеного ензиму нирки пацюка [215] та виражених людських клітин CYP24 cDNA [71] підтвердило, що цей ензим може каталізувати 25-гідроксилювання в обох активних гормональних формах - 25OHD та 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. 25-гідроксилаза індукована 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> сприяє інактивації від 24-гідроксилювання, що вважається механізмом для регуляції кількості наявного активного 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [308]. P450c24 пацюка - перша мітохондріальна цитохрома P450, структуру якої можна визначити кристалографічно [39]. Структура демонструє класичну цитохрому P450 складену з відкритою формою, що більше нагадує CYP3A4 ніж CYP2R1; не дивлячись на це P450c24, як і інші мітохондріальні P450 наочно звужують специфічність субстрату. Відкрита форма сприяє зв'язку субстрату через дифузю мембраною з подальшим закриттям, щоб виключити розчинник та сприяти каталізу [39].

1 $\alpha$ -Гідроксилаза була відкрита у 1997р. групою незалежних дослідників, що працювали, використовуючи різні підходи у клонуванні вітамін-D-1 $\alpha$ -гідроксилази з cDNA людей, мишей, пацюків [120, 209, 267, 260, 281], і в подальшому з людського гену (CYP27B1) [209, 267, 260, 281, 121]. Зусилля виділити ензим 1 $\alpha$ -гідроксилази були безуспішні, в першу чергу тому, що він в

дуже малій кількості в білку мітохондрій нирок. Отже імунологічні методи, що використовувались для клонування ензиму 24 та 25-гідроксилази, припинили.

Група Portale та Miller підійшли до проблеми низької насиченості P450c1 $\alpha$  у нирках, використовуючи системи тканин, переважно культури людських кератиноцитів [120]. Ці клітини, коли росли в середовищі вільному від сірки та з малою концентрацією кальцію, демонстрували субстанційну активність 1 $\alpha$ -гідроксилази [156, 132]. Використовуючи кератиноцити, як джерело RNA (РНК), збагачене P450c1 $\alpha$  RNA (тРНК), де дегенеративна послідовність олігонуклеотидів була базово підготовлена на відносно добре збережених послідовних ділянках зв'язку ферредоксину та ділянках зв'язку з P450c24 та P450c25, що й було використано для полімеразного ланцюгу реакцій (PCR) посилення cDNA кератиноцита. Як результат 300bp продукту PCR було тоді клоновано послідовно, отримуючи часткову довжину клону P450c1 $\alpha$ . Це було використано для дослідження кератиноцита cDNA, отримуючи його часткову довжину 1.9-kb cDNA, а повна послідовність була отримана швидкісним прискоренням завершення cDNA (5'-RACE) [120]. Людський P450c1 $\alpha$  cDNA має довжину 2,4kb та кодує протеїн, 508 амінокислот, що прогнозує молекулярну масу в 56kDA [120]. P450c1 $\alpha$  один з семи мітохондріальних P450 ензимів що кодовані людським геномом. Ділянка кров'яного зв'язку P450c1 $\alpha$  подібна до ділянок інших мітохондріальних P450 ензимів, проте її повна послідовність поряд з іншими мітохондріальними ензимами P450 обмежена [120].

Хоча P450c1 $\alpha$  cDNA була клонована з людських кератиноцитів, 4 лінії доказів демонструють, що кератиноцит та нирковий P450c1 $\alpha$  ензим кодує один і той самий ген [120]. По-перше, кератиноцит P450c1 $\alpha$  cDNA було трансифіковано в клітини Лейдіга (Leidig) MA10 у миші, трансифіковані клітини каталізували перетворення 25(OH)D<sub>3</sub> в аутентичний 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, під високим тиском хроматографічної рідини та підтверджено газовою хроматографією на масову спектрометрію продукту 1 $\alpha$ -гідроксилази. По-друге, клонований P450c1 $\alpha$  мав K<sub>m</sub> для 25OHD 2,7 x 10<sup>-7</sup> M, що впритул наближає концентрацію знайденого 25OHD до природніх умов. По-третє, зворотна реакція ланцюга транскрипції/полімерази (RT/PCR) була проведена, щоб показати, що ті послідовності, які були клоновані

з кератиноцитів, також були виражені у людській нирці. В фіналі, кератиноцити були отримані від пацієнта з вітамін-D-залежним рахітом 1 типу та були позбавлені активності 1 $\alpha$ -гідроксилази. Аналіз клонованої cDNA та геномної DNA виявив, що пацієнт мав зв'язок гетерозиготи для видалених рамок мутацій, що призвело до передчасного скорочення протеїну. Таким чином, ці знахідки передбачають генетичний доказ виявлення P450c1 $\alpha$ , та доказ, що ВДЗР 1 типу викликаний мутаціями гену вітамін-D-1 $\alpha$ -гідроксилази [120].

Незабаром, після того як P450c1 $\alpha$  cDNA було клоновано, клонували людський ген [209, 121], локалізований в 12й хромосомі завдяки гібридному аналізу соматичних клітин [121], що відображаються в 12q13.1-13.3 з флюорисцентом в місці гібридизації [267, 157, 312]. Людський ген для 1 $\alpha$ -гідроксилази було названо CYP27B1, який довжиною лише 5kb, єдина копія, включає в себе 9 ексонів та 8 інтронів (Рис. 1.3) [121]. Хоча він зазвичай менше, ніж інші гени мітохондріального ензиму P450, його організація ексон/інтрон дуже подібна особливо до P450ssc [121]. Це означає, що хоча мітохондріальні ензими P450 зберігають близько 30-40% амінокислотної послідовної ідентичності між собою, вони всі належать до окремого еволюційного роду. Мишачий CYP27B1 також було клоновано [155, 220].

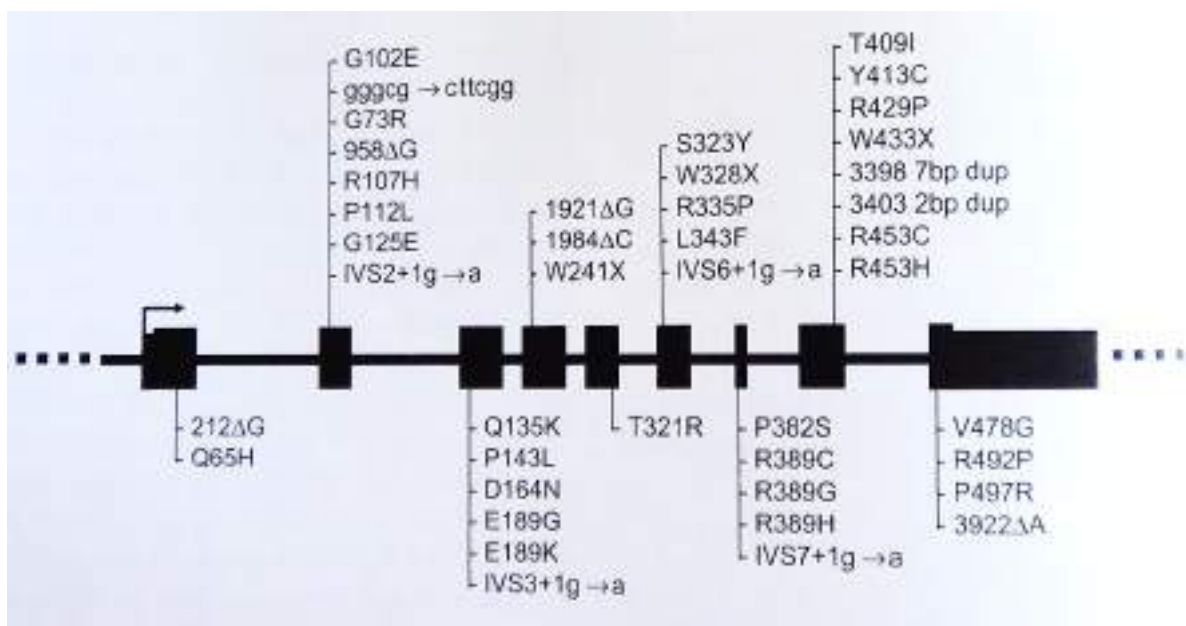


Рисунок 1.3 - Масштабна діаграма інтрон/ексон організації людського гена P450c1 $\alpha$ , описаної Fu та ін. Всі мутації спричинені дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази показані до 2010р. (Fu GK, 1997)

Для того, щоб правильно і фахово зрозуміти суть патогенетично обгрунтованої терапії, необхідно глибше зануритись в генетично зумовлену патологію біохімічних перетворень при рахітичних процесах. Першим ми будемо розглядати порушення гідроксиляції кальцидіолу, а також, як цю поломку лікувати/обійти.

Як повідомляється з різних джерел, у більшості пацієнтів цієї групи спостерігається гіпокальціємія, гіпофосфатемія, підвищений рівень активності лужної фосфатази та концентрації паратиреоїдного гормону (PTH) в сироватці крові [224, 272, 92, 201, 110, 42, 131, 47], як у типових пацієнтів з вітамін-D-дефіцитним рахітом. При тяжких випадках гіпокальціємія може викликати тетанії та судоми. Вивчення метаболічного балансу у пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази демонструє мальабсорбцію кальцію та фосфору та зниження екскреції кальцію з сечею [92, 201, 131, 47]. Патологія ниркових каналців при гіперхлоремічному метаболічному ацидозі та генералізованій гіперамінокислотурії спостерігаються у деяких пацієнтів [224, 272, 201, 110, 42, 131], ці особливості також зустрічаються у пацієнтів з дефіцитом вітаміну-D [119].

Відмінні особливості дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази - значне зниження концентрації 1,25(OH) $_2$ D в сироватці крові, не дивлячись на нормальну концентрацію 25OHD, та зміна клінічних та лабораторних аномалій при досягненні фізіологічної кількості 1,25(OH) $_2$ D $_3$  [89, 118, 251]. Ці особливості підтверджують гіпотезу Fraser та ін. [118], що генетичний дефект є результатом дефекту перетворення 25OHD в 1,25(OH) $_2$ D в нирках та служать для того, щоб розрізняти пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази від пацієнтів з харчовим дефіцитом вітаміну-D, чий рівень 25OHD в сироватці крові знижений, чи від пацієнтів зі спадковим 1,25(OH) $_2$ D - резистентним рахітом, чий показники 1,25(OH) $_2$ D значно збільшені. У деяких пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази показники концентрації 1,25(OH) $_2$ D в сироватці крові в межах нормального діапазону [47, 301], хоча такі величини дуже низькі, враховуючи зниження показників концентрації кальцію та фосфору в сироватці крові з підвищенням концентрації PTH, який, в свою чергу, повинен підвищувати продукцію нирками

1,25(OH)<sub>2</sub>D. Дійсно, деякі фахівці призначенням екстракту РТН змогли підвищити рівень концентрації 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сироватці крові у дитини з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази [31]. Нормальна концентрація 24,25(OH)<sub>2</sub>D в сироватці крові у пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази [47, 31, 193] вказує на те, що ензим 24-гідроксилази є інтактним (нажаль, в Україні на даний час ці дослідження неможливо продовжити за браком обладнання).

Спадкова природа дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази була описана Prader та ін. в їхньому первинному описі захворювання [224], незабаром після цього було уточнення про аутосомно-рецесивний тип успадкування [272, 110, 42]. Дефіцит 1 $\alpha$ -гідроксилази зустрічається рідко, але найбільш поширений серед європейців французького походження, з очевидною розповсюдженістю 1/26 [87].

З клонуванням гену 1 $\alpha$ -гідроксилази молекулярна генетика дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази зараз вивчається детально в декількох групах [120, 157, 312, 301, 264, 156, 303, 154, 37, 108]. Перша мутація в гені 1 $\alpha$ -гідроксилази була виявлена Fu та колегами у американської дівчини кавказького походження з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази, що була з'єднана гетерозиготою для двох видалених рамок мутації в ексоні 2 і передбачала передчасне скорочення протеїну (Рис. 1.4А) [120]. Культивовані кератиноцити пацієнтів були позбавлені активності 1 $\alpha$ -гідроксилази (Рис. 1.4В) [120]. В подальшому 4 японські пацієнти не пов'язані з контрольними групами, були досліджені Kitanaka та колегами [157]. Результати досліджень підтвердили, що мутації гену 1 $\alpha$ -гідроксилази можуть призвести до клінічного синдрому дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази. Однак, лишилися деякі питання. Не було точно відомо, чи у всіх пацієнтів з типовим клінічним проявом дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази було одне і те саме захворювання.

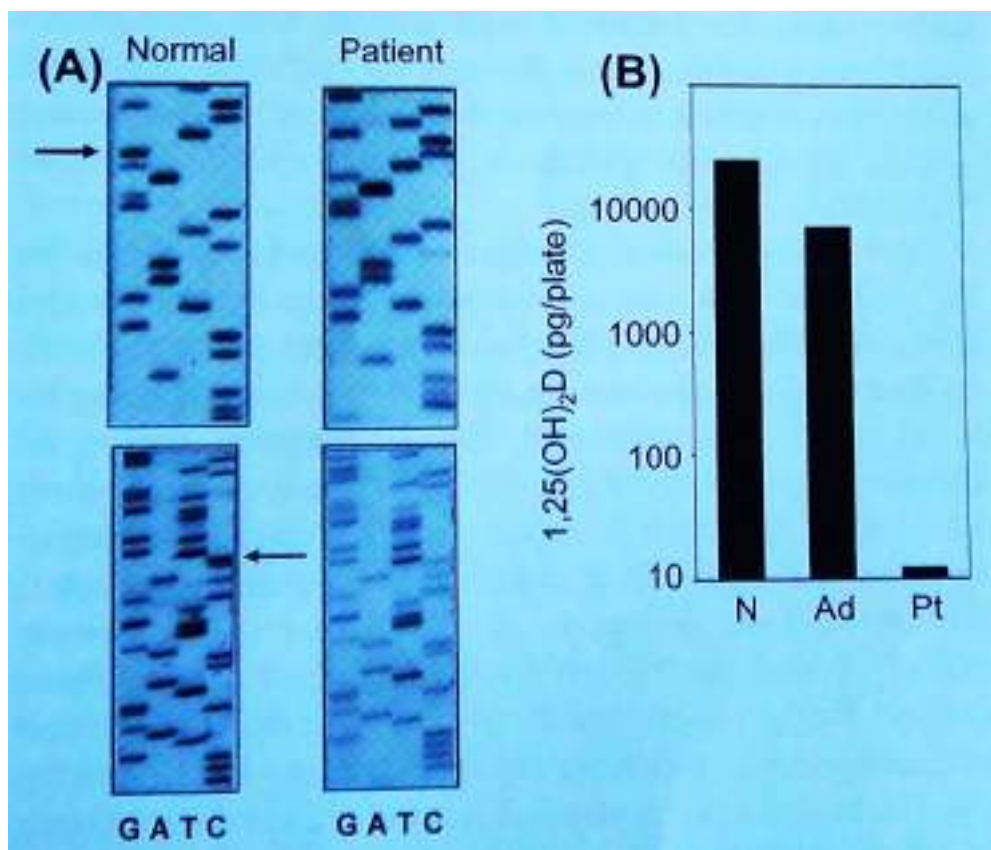


Рисунок 1.4 - Схематичне зображення мутації CYP27B1, яка викликає дефіцит 1 $\alpha$ -гідроксилази. (A) Кератиноцити від здорової особи та від пацієнта з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази були використані для підготовки mRNA, що була транскрипційно змінена, та CYP27B1 cDNA, була PCR-збільшена, використовуючи спеціальні праймери. Верхня панель демонструє норму (зліва) та пацієнта (справа) з послідовністю cDNA в регіоні кодону 211, показує, що G (стрілка) видалена в нормальній послідовності у пацієнта. Нижня панель демонструє послідовність cDNA в регіоні кодону 211, що нормальна C (стрілка) видалена у пацієнта. Таким чином пацієнт був гетерозиготою з'єднаний для двох мутацій видалень/рамок. (B) Активність 1 $\alpha$ -гідроксилази в кератиноцитах від крайньої плоти новонародженої дитини (N), дорослої людини (Ad) та від пацієнта з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази (Pt). Ніякої активності не було виявлено у пацієнта. Шкала логарифмічна та починається з рівня початку аналізу (Fu GK, 1997).

Wang та ін. вивчали гени 1 $\alpha$ -гідроксилази у 19-ти пацієнтів з клінічним синдромом дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази з 17-ти сімей, які представляли різноманітні етнічні групи, включаючи 5 родин франкоканадців, 3 польські родини, 4 родини американців кавказького походження, одна філіппінська сім'я, одна китайська, одна родина з Гаїті, одна афроамериканська родина та одна родина з Іспанії [301]. Всі пацієнти були здоровими з народження, але звернули на себе увагу медиків на перших 24-х місяцях життя із-за відсталості в рості чи фізично-моторному розвитку. Всі пацієнти мали типові лабораторні ознаки дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази: гіпокальціємія, гіпофосфатемія, підвищення рівня концентрації лужної фосфатази та PTH в сироватці крові, нормальна

концентрація 25OHD в сироватці крові та мала або зовсім відсутня концентрація 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Всі пацієнти мали рентгенологічні докази рахіту та всі реагували на фізіологічні замісні дози 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Для кожної сім'ї батьківське походження всіх CYP27B1 мутацій корелювало з мікросателітом гаплотипу хромосом 12q13, використовуючи маркери D12S90, D12S305 та D12S104.

Labuda та ін. вивчали генетичні маркери 12 хромосоми у мікросателіті. Та зауважили, що франкоканадські пацієнти з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази носили 1 з 2 гаплотипів [161]. Пацієнти з регіону Charlevoix Квебеку носили гаплотип 4-7-1, в той час, як пацієнти східної Канади (популяція Акадії) носили гаплотип 6-7-2 [161]. Серед 5 франкоканадських сімей, що вивчали Wang та ін. [301], 9 з 10 унікальних алелів носили 4-7-1 гаплотип, і всі 9 мали однакову мутацію в кодоні 88, та видалення гуанозину в позиції 958 (958delG), що міняє зчитуючу рамку та призводить до передчасного терміну трансляції; отриманий в результаті цього протеїн буде прогнозувати відсутність активності ензиму. Таким чином отримані дані свідчать, що гаплотип 4-7-1 міцніше зв'язаний з 958delG мутацією, названою як мутація регіону Charlevoix. Ця мутація видаляє гуанозин в послідовності 5' ACGT3', що визнаний нормальним в нуклеотидах Tai I та Mae II. Ця особливість була використана, щоб розробити швидкий, точний, PCR-основний діагностичний тест, який міг би визначити мутацію в геномній ДНК з будь-якого джерела [301].

Yoshida та ін. характеризували P450c1 $\alpha$  гени 4-х франкоканадських пацієнтів [312] і визначили що 3 гомозиготи для 958delG мутації та 1 гомозигота для дуплікації 7bp розташовані послідовно в 8 ексоні [312]. Базуючись на географічному походженні кожного пацієнта, Yoshida та ін. припускали, що мутація 958delG це мутація Charlevoix, а 7bp дуплікація - це мутація Акадії, але вони не визначили мікросателітний гаплотип, щоб підтвердити це. Wang та ін. знайшли 7bp дуплікацію, що була навпроти кодону 441, в 7 відділених алелях у 6 родин (Рис. 1.5) [301]. 4 з цих алелів здійснювали гаплотип 9-7-2, але були знайдені в різних етнічних групах: польській, китайській та іспанській. Інші 3 алелі відносились до 7bp дуплікації та здійснювали гаплотип 9-6-2, 9-3-3, 6-6-1 та були знайдені серед філіппінської, кавказько-американської та афро-

американської родин. Лише один пацієнт (з Польщі) здійснював гаплотип 6-7-2, але ця алель здійснювала переважно мутацію P497R, ніж дуплікацію 7bp. Smith та ін. ідентифікували 2 пацієнта, що не відносяться до наших груп з Великобританії, які мали гомозиготи для тої ж самої 7bp дуплікації [264]. Таким чином, 7bp дуплікація спостерігалась серед різних етнічних груп та ідентичність її з «Акадійською» мутацією потрібно ще встановити.

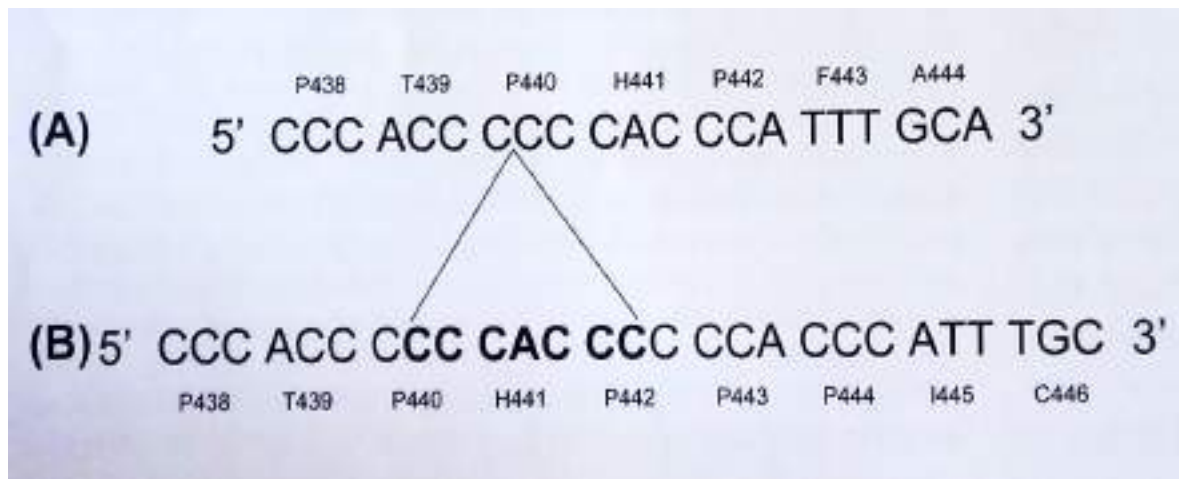


Рисунок 1.5 - Схематичне зображення 7bp дуплікації. (А) Послідовність CCCACCC нормально дуплікована в екзоні 8, що кодує залишок 438 в 442 (Pro-Thr-Pro-His-Pro). (В) Мутація включає вставку третьої копії CCCACCC послідовності, що міняє зчитуючу рамку, починаючи з залишку 443. Триплікація довільно представлена, як вставка кодону 440 між нормальною копією CCCACCC послідовності. Це не можливо вказати, яка з трьох копій в мутантній послідовності є новою (Wang J.T., 1998).

Wang та ін. ідентифікували загалом біля 14 різних мутацій у 19 пацієнтів, включаючи 7 міссенс (безглузних) мутацій [301]. Щоб встановити вплив цих мутацій на активність ензиму, кожна мутація була відтворена та направлена на мутагенез, виражений в клітинах МА-10 [301]. 8 додаткових міссенс-мутацій були ідентифіковані Kitanaka та ін. у 8 японських сім'ях, включаючи одного пацієнта з помірними клінічними аномаліями. Активація цих мутацій була тестована в трансактиваційному аналізі, що базувався на активації вітамін-D рецептора 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [157, 156]. Жоден з 8 мутантів не показав активності, сумісної з фенотипом пацієнтів. Дві інші міссенс-мутації були ідентифіковані Smith та ін. у з'єднанні гетерозигот пацієнтів з Великобританії [264]; активність 1α-гідроксилази в макрофагах периферичної крові пацієнтів не була відмічена,

хоча активність була представлена в клітинах здорових індивідів та облігатних гетерозиготних родичів.

Значні варіації фенотипів були відмічені у пацієнтів з дефіцитом  $1\alpha$ -гідроксилази, проте молекулярна база таких варіацій не відома. Wang та ін. аналізували 6 пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками рахіту; у 4-х пацієнтів лабораторні аномалії були типовими для дефіциту  $1\alpha$ -гідроксилази, але у двох інших вони були незвичайно помірні; тобто помірна гіпокальціємія та нормальні показники концентрації  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сироватці крові [303]. Мутації були ідентифіковані у всіх пацієнтів. Один пацієнт мав гомозиготу для сплайсингової мутації, заміна аденіну на гуанін в першому нуклеотиді 2-го інтрона (IVS2 + 1g→a), що руйнує ділянку сплайс-донора в результаті утримування інтрона 2, переміщення зчитуючої рамки, та передчасного завершення трансляції, отримуючи усічений пептид, вільний від ензимної активності. В трьох нових міссенс-мутаціях знайдено мутант R389G (CGT в GGT) в 7 ексоні був повністю неактивним, але мутант L343F (CTC в TTC) в 6 ексоні підтримувалось 2,3% активності дикого типу, і мутант E189G (GAA в GGA) в 3 ексоні підтримувалось 22% активності дикого типу (Рис. 1.6). 2 мутації, що частково надають ензиму активності в пробірці, було знайдено у 2-х пацієнтів з помірними лабораторними аномаліями, отже такі мутації сприяють варіації фенотипу у пацієнтів з дефіцитом  $1\alpha$ -гідроксилази [303].

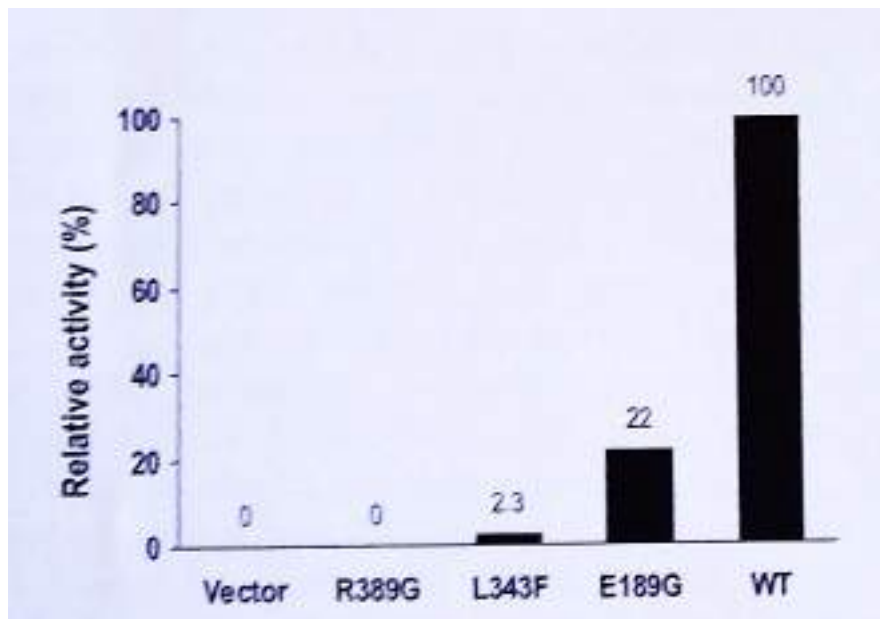


Рисунок 1.6 - Схематичне зображення активності 1 $\alpha$ -гідроксилази мутантів P450c1 $\alpha$ . Три нові місенс-мутації, R389G, L343F та E189G були відтворені в P450c1 $\alpha$  cDNA вираженому векторі та були трансфіковані в мишачі клітини Лейдіга MA-10. Мутація R389G не мала активності 1 $\alpha$ -гідроксилази, як і векторне управління (vector), мутація L343F (пацієнт 4) зберегла 2,3% активності дикого типу (WT), та мутація E189G (пацієнт 6) зберегла 22% активності дикого типу. Дані виражені у відсотках активності дикого типу cDNA (Wang X., 2002).

У 2007р. Kim та ін. повідомили про CYP27B1 мутації у 10-ти пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази та, в подальшому, повідомили про 44 таких випадки [154]. Вони знайшли 4 відомі мутації та 4 нові; серед 5-ти корейців, 9 з 10 алелів здійснювалась або мутація в 3 інтроні, що призводило до некоректного РНК сплайсингу, або мутації переміщеної рамки в 8 ексоні, припускаючи можливість знайти ефект в цій популяції. Alzahrani та ін. описали велику арабську родину, в якій всі 6 її хворих членів мали гомозиготи для місенс-мутації G102E\$, виражених в трансфікованих CHO клітинах, ця форма мутанта 1 $\alpha$ -гідроксилази мала близько 20% нормальної активності [37].

Хоча дефіцит вітаміну-D 1 $\alpha$ -гідроксилази - рідке захворювання, на сьогоднішній день принаймні 43 різні мутації було винайдено у 100 пацієнтів з моменту першого опису мутації гену в 1997р. [120, 303, 154, 37, 108]. Мутації, що спостерігаються частіше за всіх - 958delG та 7bp дуплікація, що виникла незалежно в декількох популяціях [301]. Всі рамки та безглузді (передчасна зупинка трансляції) мутації ліквідують гемозв'язуючу ділянку 1 $\alpha$ -гідроксилази, призводячи до нездатності ензимної активності протеїну. З багатьох описаних

місценс-мутацій всі, за виключенням 3-х [303, 37], були тотально інактивовані, коли їх досліджували на ензимальну активність в пробірці.

Третинна структура P450c24 [39] та декілька ензимів бактеріального типу 1 P450 були встановлені за допомогою рентген-кристалографії [223, 133, 85]. Порівняння структури цих ензимів демонструє чудове збереження їхньої топології та третинної структури, не дивлячись на низьку амінокислотну послідовну ідентифікацію [132]. Базуючись на обох лінійних послідовних зрівнюваннях [301] та зрівняннях з кристалічною структурою P450c24, можливо визначити місце знаходження та функцію амінокислот, чий замісні мутації руйнують ензимну активність.

Мутація Q65N в  $\alpha$ -спіралі A', T409I у пасмі 3  $\beta$ -листка 1, та R389N в пасмі 4  $\beta$ -листка 1. Хоча окремо одна від одної, з огляду їх амінокислотних номерів, ці мутації знаходяться в кластерному домені  $\beta$ -листка, що взаємодіє з внутрішньою мітохондріальною мембраною та визначає канал входу субстрату. Їхнє місцезнаходження свідчить про те, що вони, можливо, є конфірмаційними мутантами, що руйнують здатність ензиму з'єднувати субстрат швидше, ніж мутанти, що руйнують каталітичну ділянку чи ділянку, сприяючу окислювально-відновному потенціалу. Мутація E189L знаходиться в E-спіралі та руйнує 4-х спіральний пучок, що складається з D, E, I та L спіралей, та, таким чином, суттєво руйнує структуру 1 $\alpha$ -гідроксилази. Мутант R429P вставляє пролін у з'єднання K'-спіралі та згину, змінюючи направлення вуглецевого ланцюга, та грубо порушуючи згин. Мутант R453C, який є двома залишками від тиолат цистеїну 455, руйнує сольовий міст, що взаємодіє з гемопротіонатом, так само, як і подібна мутація P440C в P450c17, що спричиняє повний дефіцит ароматази [111, 83]. Мутант P497R знаходиться біля пасма 3  $\beta$ -листка, що приймає участь у визначенні верхівки субстрат-з'єднуючої кишені; зміна напрямку в  $\alpha$ -вуглецевому ланцюзі, і є результатом включення проліну, в свою чергу, може руйнувати зв'язок субстрату.

Три різні місценс-мутації описані в кодоні 389, R389G [303], R389N [301] та R389C [156], всі три з яких є повністю неактивними. Це мало бути прогнозовано, тому що R389 вирівнює з високо збереженим аргініном в  $\beta$ 1-4

ланцюгах типу 1 Р450 протеїни [301]; ці координати аргініну - одна зі сторін ланцюгу [132, 43] гемопротіонату, отже авторами припускається, що може бути есенцією для каталітичної активності. Невідомо, чи такі мутанти зберігають здатність зв'язувати гем. Мутація L343F [303] змінює лейцин, невеликий незаряджений залишок для феніланіну, великий незаряджений залишок. L 343 знаходиться в J-ланцюзі, котрий є структурно збереженим регіоном, це важливо структурально, проте не каталітично. Мутація L 343 може руйнувати активність, формуючи конфірмаційного мутанта.

Sawada та ін. провели структурно-функціональний аналіз міссенс-мутацій, виявлених у японських пацієнтів [248]; їхнє послідовне вирівнювання було фактично схоже до тих, що описували Wang та ін. [301]. Всі мутації були функціонально неактивні, коли були виражені в пробірці [248]. Автори свідчать, що мутації залишків R107, G125 та Р497, які локалізуються в субстрат-розпізнавальному регіоні, можуть відмінити ензимну активність, шляхом руйнування третинної структури гемосубстрату. Далі вони свідчать, що залишки R389 та R453, залучені до зв'язування гемопротіонату, а залишок D164, що негативно заряджений та локалізується в D-ланцюзі, має стабілізувати 4-х-ланцюговий пучок, можливо, шляхом формування сольового містка. Залишок T321, вважалось, потребував активації молекулярного кисню [248].

Перша міссенс-мутація свідчила, що збережена часткова активність в пробірці це мутація E189G, котра зберегла 22% активності дикого типу (див. Рис. 1.7) [303]. Залишок E189 знаходиться у Е-ланцюзі; зміна глютамінової кислоти на глюцин видаляє тривуглецеву сторону ланцюга та замінює кислотний залишок нейтральним; така зміна може спричинити конфірмаційні порушення, і все ще дозволяє зв'язування субстрату та взаємодію з ферредоксином, хоча і з меншою активністю. Пацієнт, який мав гомозиготу для мутації E189G [303] звернув на себе увагу медиків через гіпотонію та деформацію нижньої кінцівки, де був виявлений вторинний гіперпаратиреоїдизм, проте рівень концентрації кальцію, фосфору та 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в сироватці крові не були знижені. Діагноз дефіциту 1α-гідроксилази розглядався тоді, коли пацієнт не відреагував на великі дози вітаміну-D<sub>3</sub>, проте показав швидке покращення після призначення 0,25ug

кожного дня 1,25(OH)2D3. В іншого пацієнта, чий залишок активності мутації дикого типу [303] складав 2.3%, рівень концентрації 25OHD та 1,25(OH)2D3 в сироватці крові не був знижений, але діагноз було встановити легше, тому що мали місце: гіпофосфатемія та підвищенні показники концентрації лужної фосфатази та РТН в сироватці крові. Такі випадки демонструють, що класичний лабораторний критерій для діагностики дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази може не визначити пацієнтів з частковим дефіцитом, проте значні дефекти цього ензиму та синдром дефіциту 1 $\alpha$ -гідроксилази можуть мати більше спільного, ніж здавалося раніше.

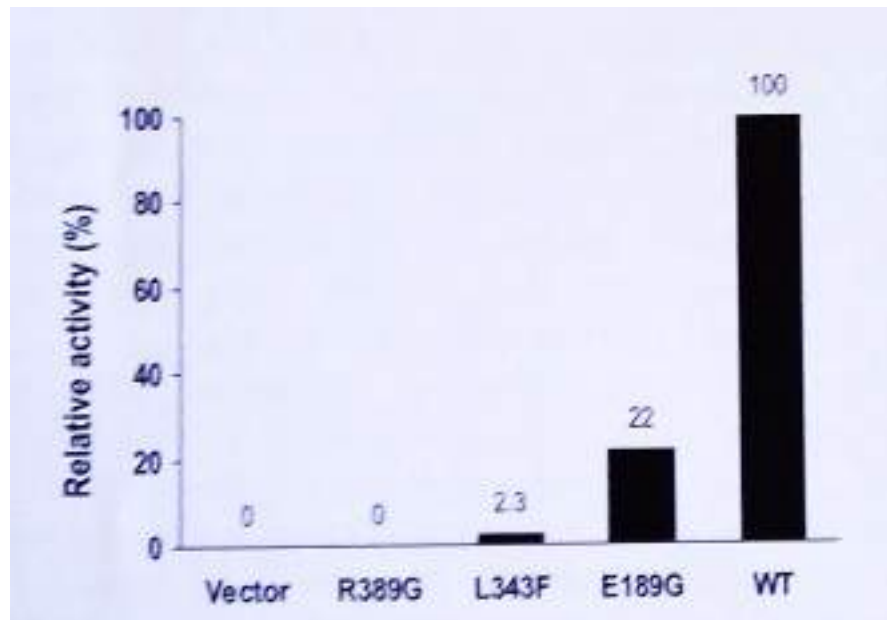


Рисунок 1.7 Схематичне зображення активності 1 $\alpha$ -гідроксилази мутантів P450c1 $\alpha$ . Три нові місенс-мутації, R389G, L343F та E189G були відтворені в P450c1 $\alpha$  cDNA вираженому векторі та були трансфіковані в мишачі клітини Лейдіга MA-10. Мутація R389G не мала активності 1 $\alpha$ -гідроксилази, як і векторне управління (vector), мутація L343F (пацієнт 4) зберегла 2,3% активності дикого типу (WT), та мутація E189G (пацієнт 6) зберегла 22% активності дикого типу. Дані виражені у відсотках активності дикого типу cDNA (Wang X., 2002).

Окремим абзацом потрібно відокремити аналіз сучасних біохімічних та генетичних досліджень етіології та патогенезу фосфат діабету (вітамін-D-резистентного рахіту), адже досконале знання цих ланок допоможе більш глибоко і зважено підійти до лікування рахітичних процесів даного генетично зумовленого захворювання. Біохімічні прояви в сироватці, які характеризують ВДРР, включають низький рівень фосфору, нормальний рівень кальцію,

практично нормальний рівень кальцитріолу та кальцидіолу, підвищений рівень лужної фосфатази і нормальний або злегка підвищений рівень паратгормону.

Зусилля зрозуміти генетичний дефект при ВДРР привело до локалізації локусу ВДРР у Хр22.1 із зв'язком аналізів у деяких сім'ях [116, 238, 284, 36, 283, 285, 179, 230, 104, 105, 106, 107]. PEX, який зараз називається PHEX (phosphate regulating genwith homologiesto endopeptidases, on the X chromosome), був ідентифікований як ген дефекту в ВДРР, використовуючи техніку позиційного клонування [82]. Назва отримана від гомології PHEX в сім'ї нейтральних ендопептидаз, в тому числі неприлізин (NEP) [86], ендотелін, що перетворює фермент - 1 (ECE-1) [309] та антиген Келл [164]. Повнометражний PHEX кДНК [48, 127] складається з 2247 - б.п. областей кодування, що охоплюють 22 екзони [117]. Повнорозмірний PHEX на 60% схожий на NEP і на 57% схожий на ECE-1 на рівні амінокислот [127].

Визначення PHEX зробило можливим мутаційний аналіз у пацієнтів з ВДРР [117, 144, 145, 97, 96, 95, 239, 294, 114, 247] та відокремило осіб з ВДРР від тих, хто має ADHR (Autosomal dominant hypophosphatemic rickets). В цих дослідженнях мутація PHEX була виявлена у 60-95% у пацієнтів з ВДРР. Більшість мутацій була виявлена в кодуючій ділянці, хоча мутації в некодуючій ділянці також були виявлені [77]. В більшості досліджень PHEX мутації були виявлені в меншому процентному співвідношенні у спорадичних випадках (28-93%) у порівнянні з сімейними випадками (71-100%) [117, 144, 239, 294]. Це може відображати факт, що набагато легше виявити деякі види мутацій у чоловіків, ніж у жінок (тобто великі делеції можуть бути пропущені в жінок, якщо слідувати методу виявлення мутації). При сімейних випадках чоловіки постійно перевіряються (зазвичай страждають чоловіки в сім'ї), в той час як у 2/3 спорадичних випадків є жінки. Таким чином, відсутність виявлення мутацій у спорадичних випадках можуть просто відображати трудність у виявленні мутації у жінок. Інша можливість у спорадичних випадках може мати ADHR, однак це автори не спостерігали у великій кількості випадків [81].

Хоча було виявлено різноманітність мутацій, припускають, що деякі з мутацій при ВДРР можна пояснити різноманітністю мутації PHEX, на рівні

аналізу фенотип - генотип PHEX при ВДРР оскаржує цю гіпотезу [145]. Зараз є база даних PHEX мутацій, фенотипів та аворів (<http://data.mch.mcgill.ca/phexdb>) [242].

ВДРР успадковується з Х-хромосомою по домінантному типу [307], характеризується відсутністю передачі «чоловік до чоловіка» і «жінка до чоловіка» і становить поширення приблизно 2 до 1. На відміну від багатьох Х-хромосомних домінантних розладів, наявність дефекту гену при ВДРР проявляється не відкрито. Гомозиготні чоловіки (які несуть тільки одну Х-хромосому і, отже, мають тільки один дефектний ген) є більш серйознішими носіями, ніж гетерозиготна жінка (яка несе дві Х-хромосоми, одна з яких має дефектний ген, а друга - нормальний ген). При ВДРР вважається, що гетерозиготні жінки схильні менше передавати змінений ген, ніж гомозиготні чоловіки [130]. На практиці, однак, було важко довести вищевказані припущення, щодо генів у людей [305]. Чоловіки та жінки мають однакові рівні гіпофосфатемії [257, 252], що вказує на гендерну непотрібність корегування доз лікувальних препаратів відносно рівня фосфору сироватки [305, 222].

Серед всіх випадків ВДРР третина є спорадичні. Клінічний перебіг між сімейними та спорадичними випадками не відрізняється, лише рівень фосфатів у крові є нижчим при спорадичних випадках. [305]. Ці результати показують, що генетичне очікування не відбувається з ВДРР. Особи з спорадичними випадками ВДРР народжують дітей з ВДРР, спорадичні випадки приводять до нових мутацій.

Хоча PHEX, як відомо, являється ендопептидазою, роль PHEX в патофізіології ВДРР досі не зовсім зрозуміла (Gattineni [125], Рамон [227], і Strom [274]). Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ВДРР, і це підняття приводить до втрати фосфатів та дефіциту підняття концентрації кальцитріолу. FGF23 пригнічує експресію SLC34A1, таким чином пригнічуючи рівень білка NaPiIIa, що приводить до втрати фосфатів. FGF23 також знижує рівень 1 $\alpha$ -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . FGF23 може бути субстратом для PHEX, який являється ендопептидазою, а втрата PHEX

активності може бути результатом інактивації FGF23 та, як наслідок, збільшенням концентрації FGF23 в сироватці. Проте, наявні на сьогоднішній день докази показують, що PHEX не діє на FGF23, і що FGF23 може бути нижче PHEX. Таким чином, як мутації в PHEX приводять до підвищення рівня FGF23, невідомо.

Загалом, PHEX це несправний ген при ВДРР. Як мембранна межа ендопептидази, що в першу чергу виражена в кістці та не виражена в нирках, PHEX не є прямим регулятором транспорту фосфату. Насправді, в даний час немає доказу того, що PHEX має роль у нормальному гомеостазі фосфату, лише дані, демонструючи, що мутації PHEX призводять до підвищення концентрації FGF-23, що призводить до гіпофосфатемії та нелогічно нормальної концентрації кальцитріолу.

FGF-23 виявлено, в першу чергу, в кістці - в остеобластах та остеоцитах [173]. Використовуючи зворотну ланцюгову реакцію транскриптази-полімерази, РНК FGF-23 було виявлено у серці, печінці, щитоподібній та паращитоподібній залозах [81]. Ця техніка також була посилена продуктами тимуса [207].

Інші дослідники виявили, що інтраперитоніальне призначення рекомбінованого людського FGF-23 призводить до підвищення екскреції нирками фосфату, та знижує концентрацію фосфору в крові [259]. В заключних експериментах вони виділили клітини яєчників китайських хом'яків, що стабільно продукували FGF-23 та імплантували їх здоровій миші. У порівнянні з контрольними, в цих мишей спостерігались втрати ниркових фосфатів, гіпофосфатемія, підвищення активності лужної фосфатази та зниження концентрації кальцитріолу. В цих мишей також спостерігався рахіт та остеомаліяція. По суті ці дослідники повністю відтворили синдром пухлино-індукованої остеомаліяції у цих мишей. Крім того, FGF-23 є надмірно вираженим в пухлинах, що спричинює остеомаліяцію, та вираження FGF-23 клітин яєчників китайських хом'яків пересаджених здоровій миші відтворюють остеомаліяційний синдром. Ці дослідження демонструють, що FGF-23 відіграє значну роль в патогенезі даної патології.

Дія 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> на тканини-мішені залежить від його зв'язку з рецептором вітаміну-D (VDR), членом тироїд-ретиноїдної групи рецепторів, які є підгрупою стероїд-тироїд-ретиноїдної «суперсім'ї» гену фактору ядерної транскрипції [134]. При зв'язуванні 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> VDR формує гетеродимер з рецептором X-ретиноїду (RXR) та комплекс, що потім зв'язується із специфічними короткими рядами DNA, що називаються вітамін-D - чутливими елементами (VDRE), в генах мішенях, тим самим регулюють транскрипцію гена. Активність транскрипції ліганду VDR-RXR гетеродимера знаходиться під впливом посттрансляційних модифікацій та зв'язку ядерного рецептора з співактивами.

Як і інші члени своєї «суперсім'ї», структура VDR може поділятися на 5 регіонів чи доменів, що мають назви A/B, C, D, E/F. (Рис. 1.8). Домен A/B включає ті залишки амінокислот, що кінцеві для регіону C, та є високозбереженим DNA-зв'язуючим доменом, що містить 2 цинк координуючих вказівних структур, які взаємодіють з DNA. Регіон D або шарнірний регіон обслуговує, як найбільш гнучкий зв'язок DNA зв'язуючого домену та регіону E/F, ліганд-зв'язуючий домен (LBD). Регіон D найменш збережений серед ядерних рецепторів. В додаток до його функції лігандного зв'язку, домен E/F має ліганд-залежну транскрипційну активаційну функцію, що називається AF-2. Цей високозбережений регіон знаходиться в дистальному карбокси-депо рецептора і містить критичний залишок для зв'язування транскрипційних співактивів та активації транскрипції [151, 200, 291]. Лігандовий зв'язок з'являється, щоб викликати конфірмаційну зміну AF-2 спіралі, що дозволяє вербувати співактивів родини p160 співактиваторських протеїнів, включаючи стероїд-рецептор співактиватор 1 (SRC-1) [151, 210]. Інший клас співактивів, вітамін-D рецептор-взаємодіючий протеїн (DRIP), зв'язується з лігандом VDR, та є необхідним для ліганд-залежної трансактивації [226].

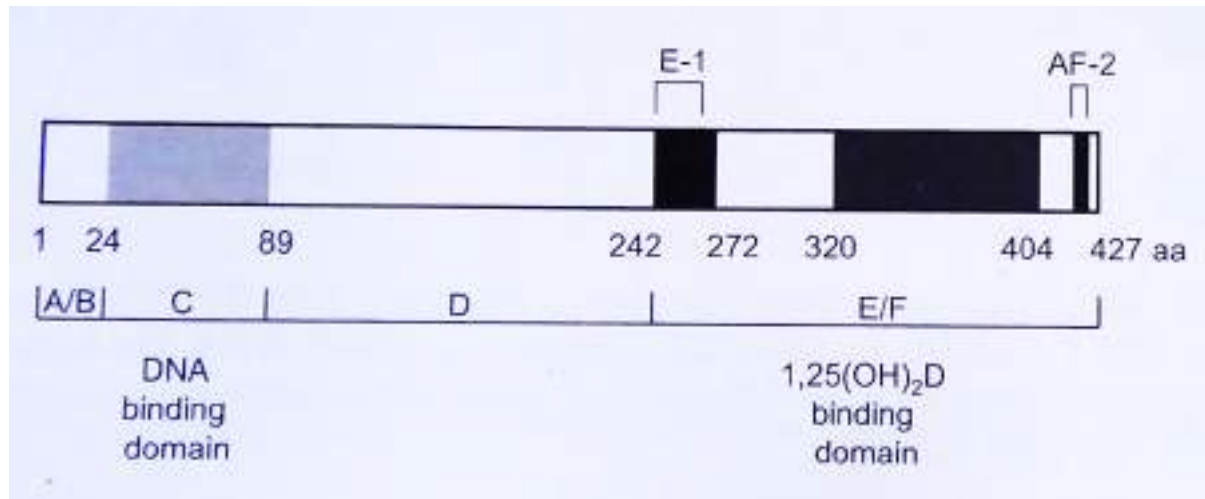


Рисунок 1.8 - Схематична ілюстрація VDR. Протеїн складався з 427 амінокислот та був розділений на 5 доменів, названих A/B, C, D та E/F, чиї приблизні межі вказані. Заретушовані сірим та чорним кольором ділянки демонструють міцну гомологію з іншими членами родини гену ядерного рецептору. E1 та AF-2 представляють спіралі в межах E/F доменів, що приймають участь у трансактивації (Jurutka P.W., 1997).

VDR знайдений в багатьох тканинах, включаючи плівку фібробластів, тому плівка, отримана за допомогою біопсії від пацієнтів з ВДЗР2, була використана, щоб визначити природу вітамін-D «резистенції». В ранніх дослідженнях культури плівки фібробластів від уражених пацієнтів було знайдено 2 аномалії: відсутність високої спорідненості ядерного зв'язку [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2\text{D}_3$  [109, 112] та недостатність 1.25(OH) $_2\text{D}$ , щоб викликати активність 24-гідроксилази [112], добре-характеризований біомаркер для клітинної чутливості до 1.25(OH) $_2\text{D}$ . В подальшому, дослідження показали, що у деяких пацієнтів [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2\text{D}_3$  зв'язок був нормальним. В іншому випадку, клітинна чутливість до 1.25(OH) $_2\text{D}$  була значно погіршена [112, 129, 79]. Пацієнти, у яких [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2\text{D}_3$  зв'язок був дуже низький чи відсутній, були названі «негативний рецептор» або «негативний гормональний зв'язок» [109, 79, 46, 168, 73, 167]. Фібробласти таких пацієнтів містили імунореактивний VDR протеїн, припускаючи, що ненормальний [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2\text{D}_3$  зв'язок був спричинений дефектом в LBD в VDR швидше, ніж порушений синтез протеїну VDR. Клітини пацієнтів, де був [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2\text{D}_3$  зв'язок, були названі «позитивний рецептор» або «позитивний гормональний зв'язок» [129, 46, 168, 169]. В таких пацієнтів DNA-зв'язок з VDR був порушений [140, 169, 123, 181].

У деяких рецептор-позитивних пацієнтів споріднений DNA-зв'язок був у нормі, але здатність VDR локалізуватись в ядрі була послаблена [169].

Клонування пташиного [177] та людського VDR [42] розширило аналіз молекулярно генетичного підґрунтя ВДЗР2. Людський VDR ген локалізується в хромосомі 12q13-14, в тому самому регіоні, де знайдено ген, який кодує вітамін-D 1 $\alpha$ -гідроксилазу. VDR ген має тривалість 75kb в DNA, включає в себе 8 кодованих ексонів (ексони 2-9) і, принаймні, три короткі 5' некодуючі ексони (ексони 1a, 1b та 1c). Ексони 2 та 3 кодують найбільш збережений домен DNA-зв'язку (DBD) рецептора, а ексони з 6 по 9 кодують домен ліганд зв'язку (LBD) [279].

Hughes та ін. ідентифікували перші мутації в VDR гені двох сімей, в яких захворілі діти були гомозиготні. Зв'язок рецептора з 1.25(OH)<sub>2</sub>D був нормальним, але спорідненість ліганду VDR з DNA була знижена [149]. Одна сім'я здійснювала міссенс мутацію (R73Q) в ексоні 3, що кодує другий цинк вказівний регіон (Рис. 1.15). (В цій главі нумерація системи Baker та ін. [44] використовувалась для визначення мутацій). Друга сім'я здійснювала міссенс мутацію (G33D) в ексоні 2, що кодує перший цинк вказівний регіон. Залишки мутанта були створені в пробірці слайт-направленим мутагенезом, вираженим в клітинах COS-1; активність 1.25(OH)<sub>2</sub>D - зв'язку мутантних протеїнів була нормальною, але спорідненість DNA-зв'язку була ураженою, що спостерігалось в ізолюваному рецепторі пацієнтів [149]. Мутантний рецептор також був транскрипційно неактивним в пробірці [266].

Щонайменше 13 різних мутацій в DBD VDR були ідентифіковані (Рис. 1.9, 1.10) [310, 149, 186, 205, 315, 241, 172, 115, 80, 306, 178, 187]. В більшості випадків фібробласти від уражених пацієнтів мали нормальну потужність зв'язку [<sup>3</sup>H]1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, але знижену спорідненість DNA-зв'язку. Базуючись на структурних подібностях з кристальними структурами, подібним глюкокортикоїдним рецептором [175], RXR та тироїдним рецептором (TR) [228], можна прогнозувати вірогідні висновки щодо мутацій в VDR. Мутації V26M, G33D, H35Q, K45E, G46D та F471 уражають регіони, що контактують з DNA. Мутація L45E має руйнувати гідроген зв'язок між K45 та залишком гуаніну в



| Amino acid change*      | Nucleotide change            | Exon     | Domain | Ligand binding | Alopecia | Reference |
|-------------------------|------------------------------|----------|--------|----------------|----------|-----------|
| V26M                    | GTG-ATG                      | 2        | LBD    | +              | +        | [170]     |
| R00X                    | CTA-TGA                      | 2        | LBD    | —              | +        | [103,113] |
| G05Q                    | GCC-GAC                      | 2        | LBD    | +              | +        | [107]     |
| F05Q                    | CAC-CAC                      | 2        | LBD    | +              | +        | [84]      |
| K02E                    | AAA-GAA                      | 2        | LBD    | +              | +        | [112]     |
| G08D                    | CGC-GAC                      | 2        | LBD    | +              | +        | [118]     |
| F07I                    | TTG-ATC                      | 2        | LBD    | +              | +        | [102]     |
| R09Q                    | CGA-CAA                      | 3        | LBD    | —              | —        | [116]     |
| R09X                    | CGA-TGA                      | 3        | LBD    | —              | +        | [116]     |
| K09Q                    | CGA-CAA                      | 3        | LBD    | +              | +        | [105]     |
| R09L                    | CGA-TGA                      | 3        | LBD    | —              | +        | [116–118] |
| R09Q                    | CGC-CAG                      | 3        | LBD    | +              | +        | [106]     |
| G08E                    |                              | 3        | LBD    | —              | —        | [106]     |
| R09s                    |                              | sequence |        | —              | +        | [119]     |
| P126s                   | c.58delC                     | 4        | LBD    | —              | —        | [123]     |
| H0KTYN14As<br>141LWY144 | 3 bp deletion/8 bp insertion | 4        | LBD    | —              | —        | [121]     |
| Q127X                   | CAG-TAG                      | 4        | LBD    | —              | +        | [123]     |
| frameshift              | deletion splice              | unknown  | LBD    | —              | +        | [124]     |
| C109W                   | TGT-TGG                      | 5        | LBD    | +              | +        | [125]     |
| splice splice In        | c.202C-G                     | 6        | LBD    | —              | +        | [119]     |
| E208G                   | AAG-ATG                      | 6        | LBD    | —              | +        | [124]     |
| E208L                   | 3 bp deletion                | 6        | LBD    | +              | +        | [126]     |
| F208C                   | TTC-TGC                      | 6        | LBD    | —              | +        | [101]     |
| Q296E                   | CAG-GAG                      | 7        | LBD    | nr             | +        | [115]     |
| Q296P                   | CAC-CCG                      | 7        | LBD    | —              | +        | [114]     |
| L268R                   | CTG-CTG                      | 7        | LBD    | —              | +        | [127]     |
| D08T                    | ATT-ACT                      | 7        | LBD    | —              | —        | [128]     |

Рисунок 1.10 - Схематичне зображення відомих мутацій VDR у пацієнтів з ВДЗР2

| Amino acid change* | Nucleotide change     | Exon     | Domain | Ligand binding | Alopecia | Reference     |
|--------------------|-----------------------|----------|--------|----------------|----------|---------------|
| R274L              | CCC-CTC               | 7        | LBD    | +              | —        | [123]         |
| W286R              | TGG-CGG               | 7        | LBD    | —              | —        | [129]         |
| Y295X              | TAC-TAA               | 7        | LBD    | —              | +        | [117,130,131] |
| H059Q              | CAC-CAG               | 8        | LBD    | +              | —        | [132]         |
| D148s              | ATC-ACC               | 8        | LBD    | +              | —        | [133]         |
| Q317X              | CAG-TAG               | 8        | LBD    | —              | +        | [134]         |
| G319V              | GAC-TAC               | 8        | LBD    | nr             | +        | [118]         |
| E329K              | GAG-AAG               | 8        | LBD    | nr             | +        | [121]         |
|                    | deletion exon 8       | intron 1 | LBD    | —              | +        | [135]         |
| V346M              | GTG-ATG               | 9        | LBD    | nr             | +        | [136]         |
| R391C              | CGC-TGC               | 9        | LBD    | +              | +        | [133]         |
| R391S              | CGC-ACC               | 9        | LBD    | —              | +        | [127]         |
| Y401X              | insertion/duplication | 9        | LBD    | —              | —        | [132]         |
| E420K              | CAA-AAA               | 9        | LBD    | +              | —        | [137]         |
|                    | deletion exons 7–9    |          | LBD    | —              | +        | [132]         |

Рисунок 1.10 - Схематичне зображення відомих мутацій VDR у пацієнтів з ВДЗР2 (закінчення)

Ritchie та ін. ідентифікували першу VDR мутацію, пов'язану з негативним фенотипом ліганд-зв'язку у трьох, не пов'язаних між собою, пацієнтів з ВДЗР2 [234]. Мутація T295X, спричинена трункацією 132 амінокислот вуглецевого депозиту VDR, видаляючи більшу порцію LBD з формуванням негативного фенотипу

лігандD-зв'язку. Ця мутація була ідентифікована в декількох додаткових сім'ях [161,248,310]. На сьогоднішній день ідентифіковано 27 мутацій в LBD VDR. (Рис. 1.11) [80, 306, 178, 135, 208, 188, 290, 152, 314, 212, 190, 234, 183, 185, 304, 191, 176, 40, 189, 229, 182, 160, 180, 192].

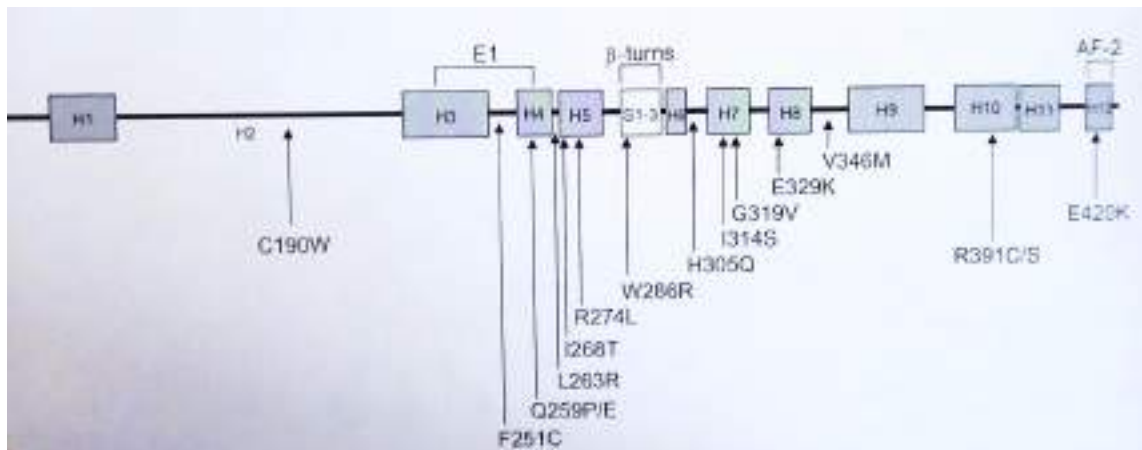


Рисунок 1.11 - Схематичне зображення моделі домену ліганд зв'язку (LBD) VDR та локалізація місенс мутацій у пацієнтів з HVRDR. Спіралі позначені заретушованийими прямокутниками та один β- поворот відкритим прямокутником (S1). E1 та AF-2 показані вище α-спіралей. Представлені відомі місенс мутації в LBD до 2010 року.

Кристалічна структура LBD людського VDR була описана, підтверджуючи, що її повна топологія подібна до ядерних рецепторів та складається з 13 альфа спіралей - H1-H12 та H3n, організована в 3 шари трипасмовим β-листом [293]. Спіралі H1 та H3 з'єднані двома маленькими спіралями H2 та H3n. ЛігандD-зв'язуюча кишеня облямована спіралями H3, H5, H7, H11, що охоплюють петлю залишків, які включають Ser275 (loop H5-β), Trp286 (β-1), Leu233 (H3), з «кришкою» сформованою H12. Кишеня лігандD-зв'язку вишикувалась переважно через гідрофобні залишки; двоє з цих залишків - H305 (loop H6-H7) та H397 (loop H11), є гідроген-зв'язаними з 25-гідроксильною групою 1.25(OH)<sub>2</sub>D ліганду [293]. Ця структура прогнозує, що H305Q, описана Malloy та ін. [180], призводить до ураження лігандD-зв'язку, як спостерігалось фібробластах уражених пацієнтів. Мутація F251C локалізується в E1 регіоні (амінокислоти 244-263), що перекриває C-термінальну порцію спіралі H3, петлю 3-4 та N-термінальну порцію спіралі H4 [192]. Знахідка всередині E1 регіону - точно збережений гідрофобний залишок фенілаланіну 251. Мутація F251 вірогідно руйнує кишеню лігандD-зв'язку VDR та заважає

структурі отримати оптимальну функцію, сумісну з спорідненістю залишку зв'язку [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2$ D $_3$  фібробластів, уражених гетеродимеризацією і скороченням трансактиваційної активності мутантного рецептора, відтвореного та вираженого в пробірці [134]. Мутації G259P (що відбуваються в H4), R274L (H5), I314S (H7), R391C (H10) мають втручатися чи в ліганд-зв'язок чи в гетеродимеризацію. Мутація E240K локалізується в спіралі H12 LBD, змінює сторону співактиваторного зв'язку, запобігає належній взаємодії між VDR та співактиваторами SRC-1 і DRIP205, що таким чином спричиняє втрату трансактивації [189].

Мутація в шарнірному регіоні Q152X видаляє 306 амінокислот VDR, спричиняючи негативний фенотип ліганд-зв'язку та уражає трансактивацію в пробірці [161,140]. Донор сплайсинг мутації ліквідує сплайсинг 5'-донора 5-го інтрона (E), призводить до стрибка ексона 4, зсув в зчитуючій рамці (E92fs) та передчасному кінцю трансляції всередині ексона 5 [303]. Друга сплайсинг мутація представляє прихований сплайсинг 5'донор в ексоні 6, що спричиняє видалення 56bp в ексоні 6, здвиг зчитуючої рамки (L233fs), та передчасну трункацію 194 амінокислот VDR, що призводить до негативного гормон-зв'язку, дефекту трансактиваційного фенотипу [162]. Є дві інші описані сплайсинг мутації [223,236], одна спричиняє стрибок ексона 8 та видалення 39 амінокислот в LBD [236]. Пацієнт з ВДЗР2, у якого ексони 7-9 VDR гену були видалені, також був описаний [108]. Hewison та ін. [200], описали пацієнта зі звичними фенотипними ознаками ВДЗР2, включаючи алопецію, але без виявлених мутацій в кодуючому регіоні VDR гену. В фібробластах даного пацієнта [ $^3\text{H}$ ]1.25(OH) $_2$ D $_3$  - зв'язок був нормальний, але 1.25(OH) $_2$ D $_3$  не вдалось викликати активність 25-гідроксилази в цих клітинах. Коли cDNA пацієнта була виділена в пробірці, 1.25(OH) $_2$ D $_3$ -викликана трансактивація була в нормі. Враховуючи очевидно нормальний VDR у цього пацієнта, автори припустили, що хвороба була викликана мутацією іншого протеїну, суттєвого для 1.25(OH) $_2$ D $_3$  опосередкованої транскрипційної активності.

Молекулярний аналіз VDR у пацієнтів з ВДЗР2, з алопецією чи без, надав розуміння унікальних ознак VDR. Алопеція спостерігалась у пацієнтів з VDR

мутаціями в DBD регіонах, що інгібують RXR гетеродимеризацію з передчасною зупинкою мутацій, в той час, як пацієнти з VDR мутаціями в LBD регіонах зв'язку співактиваторів, без ураження гетеродимеризації, були без алопеції [188, 111, 189]. VDR ембріона миші розвивав її перше «волосся» нормально, алопеція розвинулась на другий тиждень життя [166, 313]. Коли дикий тип VDR був вираженим в кератиноцитах, VDR алопеція не проявлялася [69]. Однак, алопеція не розвивається в CYP27B1 ембріона миші чи пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гидроксилази. Таким чином, інтактний VDR протеїн необхідний для нормального росту волосся. Вивчення VDR ембріону миші допомогло встановити критичну роль VDR у розвитку волосяних фолікул [148, 78, 282]. VDR, незалежно від свого ліганду, гетеродимеризує з RXR та зв'язується з співрепресорами, щоб завадити транскрипції генів, включених в цикл волосяного фолікула та росту волосся. Ці данні свідчать про участь Wnt сигналізації через  $\beta$ -катенін та регуляції циклу волосяного фолікула за допомогою VDR [56].

Гіпофосфатемія, як наслідок втрати фосфатів з сечею, є відмінною рисою ВДРР (XHL- X-linked hypophosphatemia). У здорових дітей нормальний рівень сироваткового фосфору є вище, ніж у дорослих. Тому, при оцінці рівня фосфору в сироватці крові важливо знати нормальний рівень для даного віку. Описані випадки, коли гіпофосфатемія була пропущена, бо низький рівень фосфору в сироватці крові був помилково визначений як нормальний [65]. Інші причини гіпофосфатемії включають дефіцит фосфатів з харчуванням, які вкрай рідкі, тому що більшість діт багаті фосфатами.

Для того, щоб визначити, чи є гіпофосфатемія вторинною від зниженого прийому чи ниркової втрати фосфатів, потрібно визначити рівень екскреції фосфатів з сечею, що має вирішальне значення [66]. Фосфор і креатинін вимірюють в сироватці та сечі. Канальцева реабсорбція фосфатів (КРФ), яка представляє собою частку фосфатів, що виводяться, які поглинаються в нирках, може бути визначена таким чином [54]:

КРФ =  $1 - (\text{концентрація фосфору в сечі} \times \text{концентрація креатиніну в сироватці}) \div (\text{концентрація фосфору в сироватці} \times \text{концентрація креатиніну в сечі})$ .

Нормальний рівень коливається з віком і в дітей становить між 0,85 та 1,0, залежить від рівня фосфору у сироватці.

Як тільки втрата фосфатів з сечею встановлюється за допомогою таких вимірів, можливість інших втрат у сечі слід розглядати, як узагальнену дисфункцію ниркових каналців з супроводжуючою втратою фосфатів, це може відбуватися при кількох рідкісних захворюваннях, які можуть призвести до синдрому Фанконі, фосфатної недостатності та рахіту. Ці порушення відбуваються при цистинозі, синдромі Лоу, тирозинемії 1 типу, інтоксикації важкими металами та іншими токсинами [76]. Часто, при цих розладах, спостерігається втрата глюкози, амінокислот, бікарбонатів.

ВДРР є найбільш поширеною причиною ізольованої ниркової втрати фосфатів, що призводить до розвитку рахіту. Співпадаючий нормальний рівень кальцитріолу і відсутність значимих ниркових втрат інших мінералів відрізняє ВДРР від більшості інших форм втрати фосфатів.

Рівень вітаміну-D при ВДРР відрізняється від інших форм рахіту та гіпофосфатемічних станів. Рівень кальцидіолу нормальний, на відміну від харчового рахіту, який пов'язаний з дефіцитом вітаміну-D та його низькою концентрацією. На додаток, рівень кальцію також залишається нормальним. Рівень кальцитріолу є також нормальним, і цей прояв приводить до дискусії. При вторинній гіпофосфатемії, що розвивається внаслідок недостатнього надходження фосфатів з харчуванням,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  є підвищеним, тому що гіпофосфатемія стимулює 1-альфагідроксилазу в проксимальних каналцях нирок, збільшуючи перетворення кальцидіолу в кальцитріол, що, в свою чергу, приводить до збільшення концентрації кальцитріолу в сироватці крові. Відсутність збільшення рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при ВДРР є частиною основного дефекту та пов'язане із збільшенням FGF-23.

Сьогодні вивчення метаболізму кісткової тканини базується на дослідженнях із застосуванням біохімічного методу та вивченням рівня маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції різноманітними аналізаторами [24, 7, 12, 90, 91].

Маркери кісткового обміну, як вже згадувалося, є продуктами кісткового матриксу чи клітин кістки та є індикаторами метаболізму кісткової тканини. Їх вважають важливим діагностичним інструментом в оцінці та лікуванні захворювань, де відбувається пошкодження кісткових структур [7, 12, 90, 91]. Вимірювання рівня біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини дозволяють оцінити структурно-функціональний стан кісткової тканини; встановити швидкість обмінних процесів у кістковій тканині та темпи втрати кісткової маси, провести моніторинг лікування остеопорозу антирезорбтивними препаратами.

Розрізняють біохімічні маркери формування та деградації кісткової тканини, які характеризують остеобластичну чи остеолітичну функцію.

До маркерів кісткоутворення відносять кісткову фракцію лужної фосфатази у сироватці крові [124], карбокситермінальні пропептиди: total P1NP (N-термінальний пропептид загального проколагену I типу) та P1CP (C-термінальний пропептид загального проколагену I типу) [263], кістковий gla-протеїн або остеокальцин [88], який може віддзеркалювати процеси кісткового обміну, вивільнюючись при формуванні чи резорбції кісткової тканини [256].

Маркерами остеорезорбції можна вважати гідроксипролін сечі [287], кісткову кислу фосфатазу та сіалопротеїн, b-CrossLaps (C-термінальний тілопептид, продукт деградації колагену I типу); пірідинолін та деоксипірідинолін в сечі пацієнтів [289].

Лужна фосфатаза впливає на кісткове формування, це глікопротеїн, що знаходиться на клітинній поверхні остеобластів та є одним із ранніх маркерів їх діяльності. У людини є три ізоензима цього ферменту: кістковий, печінковий та нирковий. В кістці лужна фосфатаза приймає участь у мінералізації, про це свідчать дослідження, які вказують на розвинення вираженої остеомаліції при вродженій гіпофосфатазії - недостатності кісткової, печінкової та ниркової лужних фосфатаз [263]. Поки що невідомо, як лужна фосфатаза впливає на мінералізацію кісткового матриксу. Проте, передбачається, що дія цього ферменту може здійснюватися шляхом збільшення локальної концентрації іонів фосфату, шляхом руйнування інгібіторів мінералізації, таких, як пірофосфат

[263]. Кількісне вимірювання кісткової фракції лужної фосфатази дає інформацію про кісткове ремоделювання у хворих на остеопороз, а також про зміни активності захворювання внаслідок антирезорбтивної терапії. Специфічність цього ферменту, характеристики її метаболізму та періоду напіврозпаду (складає 1-2 дні), відсутність метаболізму у печінці та виведення нирками наближують його до ідеального маркеру активності остеобластів.

Карбокситермінальні пропептиди або N-кінцевий пропептид (P1NP) та C-кінцевий пропептид (P1CP) - ще одні представники маркерів кісткоутворення. Як відомо, молекула колагену I типу синтезується остеобластами у вигляді попередника - проколагену, який представляє собою велику молекулу, що містить на C- та N-кінцях частково глобулярні фрагменти: P1NP та P1CP. Зріла молекула колагену включається у склад кісткового матриксу, а P1NP та P1CP залишаються в екстрацелюлярній рідині; вони, як встановлено останніми дослідженнями, під дією пептидаз відщеплюються від молекули проколагену, який, при цьому, перетворюється в молекулу тропоколагену.

Ці пропептиди можливо виміряти у крові лише при синтезі колагену; співвідношення між кількістю колагену, що відкладається у кістковий матрикс та кількістю пептидів, що попадають у кровоток, теоретично дорівнює 1, тому по їх рівню можна судити про здатність остеобластів до синтезу колагену. Дані пропептиди не проходять нирковий фільтр у клубочках, що пов'язано із їх значною молекулярною масою, їх рівень не залежить від фільтрації в нирках, вони досить швидко метаболізуються у печінці - час напіввиведення - 6-8 хвилин [7, 12, 90, 91, 263].

Остеокальцин (кістковий глютаміновий білок) - невеликий вітамін К-залежний неколагеновий білок, що присутній у кістковій та зубній тканині. Він синтезується остеобластами та включається у позаклітинний простір кістки. Проте, частина синтезованого остеокальцину потрапляє у кровообіг, де і може бути виміряна та проаналізована. Високий рівень паратгормону (ПТГ) у сироватці крові впливає, інгібуючи чином, на активність остеобластів, що його синтезують, тому рівень остеокальцину знижується.

Остеокальцин є одним із основних неколагенових білків органічного матриксу кістки та складає до 10% його маси [218]. Даний білок являється ізольованим у кістковій тканині внаслідок процесів кислої екстракції. Останні дослідження вказують, що остеокальцин в органічному матриксі зв'язується з кальцієм або гідроксилапатитом, внаслідок чого 40% його молекул приймають форму альфа спіралі, найбільша його кількість була знайдена саме в мінералізованому матриксі. Вважається, що в функції остеокальцину входить бути посередником у процесах мінералізації кісткового матриксу та відповідати за дозрівання та функціонування остеокластів [218], тим самим нести інформацію про швидкість ремоделювання кістки.

Біохімічні маркери резорбції кістки - це, здебільшого, різні фрагменти деградації колагену I типу, а також неколагенові білки (сіалопротеїн та кісткова кисла фосфатаза), що потрапляють у кровотік із зони резорбції кісткового матриксу. До основних з них відносять: гідроксипролін сечі, піридинові зшивки колагену та продукти деградації колагену I типу - N- та C-телопептиди. Серед маркерів остеорезорбції найбільш доступним є дослідження гідроксипроліну сечі, який звільнюється при деградації колагену та не може повторно використовуватися для його синтезу. Гідроксипролін утворюється з проліну внаслідок гідроксилювання пептидного ланцюга. Його більша частина, що знаходиться у біологічній рідині, є продуктом розпаду різних форм колагену [287]. Проте, враховуючи, що гідроксипролін присутній у інших колагенах, в шкірі та других тканинах, його вимірювання відносно неспецифічне для оцінки резорбції кісткової тканини.

Кисла фосфатаза, лізосомальний ізофермент, що присутній у кістковій тканині, тромбоцитах, еритроцитах, селезінці. Цей фермент секретується остеокластами та, відповідно, він підвищується, якщо їх кількість та активність підвищується. Дослідження цього маркеру особливо доцільне при лікуванні бісфосфонатами та естрогенами [159].

Як зазначалось вище, метаболізм кістки також характеризується двома протилежними процесами: створенням нової кісткової тканини остеобластами та деградацією старої кістки остеокластами. Маса кісткової тканини напряму

залежить від балансу між остеорезорбцією та кісткоутворенням в даний період часу в залежності від активованих ділянок ремоделювання. В нормі кількість новоутвореної кісткової тканини відповідає (еквівалентна) кількості порушеної. Вважається, що ремоделюється від 2 до 10% кісткової маси в рік [28]. Якщо кісткова денситометрія дозволяє встановити параметри щільності кісткової тканини, то про інтенсивність та характер процесів, що проходять в кістковій тканині, можна судити по рівню маркерів кісткового обміну, зокрема, маркерів кісткової резорбції та кісткоутворення. Вони є предикторами втрати кісткової маси, переломів кісток та використовуються для моніторингу антиостеопоротичної терапії, і, як стало відомо з нашої роботи, і остеомаліційного процесу, в тому числі. Доведено, що біохімічні маркери дозволяють діагностувати ступінь втрати кісткової маси, прогнозувати ризик переломів. Більш того, доведено, що зниження ризику переломів не завжди корелює з відповідним збільшенням мінеральної щільності кісткової тканини, тоді як кісткові маркери дають більш високу кореляцію [8]. За показниками маркерів кісткового обміну можна говорити про ефективність терапії, адекватність дози препаратів [29, 22]. Особливо продуктивними є кісткові маркери для оцінки ефективності терапії в порівняно короткі проміжки часу, коли денситометричне дослідження ще не інформативне. В залежності від переваги одних видів кісткового обміну над другими можна говорити про остеопороз з високою, низькою та нормальною інтенсивністю ремоделювання.

У дітей та підлітків біохімічні показники остеогенезу та резорбції кістки забезпечують відомості про динаміку метаболізму кістки. Клінічне застосування біохімічних маркерів в діагностиці остеопенії та остеопорозу у дітей та підлітків пов'язано з деякими труднощами, тому що маркери змінюються з віком, пубертатним періодом, швидкістю росту, мінеральною насиченістю, гормональним регулюванням, характером харчування, тощо [25]. Тому клінічне пояснення одного показника має обмежену інформативність, тоді як комбіновані результати визначення декількох маркерів необхідні в клінічному визначенні швидкості метаболізму при нормі та патологічних змінах, а також при дослідженні впливу лікування на метаболізм кістки [27].

При всіх захворюваннях скелету відбуваються порушення процесів ремоделювання кістки, що завжди відображається відхиленням рівня біохімічних маркерів. Для більшості патологічних станів кісткової тканини притаманне прискорення ремоделювання з посиленням процесів резорбції кістки. В залежності від наявних порушень та ступеню їх вираженості обирається антиостеопоротична терапія і контроль її ефективності. В зв'язку з тим, що для більшості захворювань притаманне прискорене ремоделювання з посиленням резорбції, для контролю лікування використовують, головним чином, маркери резорбції кістки [21, 2].

Проте, нами не знайдено фундаментальних праць з достатньою кількістю матеріалу по дослідженню та аналізу рівня кісткових маркерів у пацієнтів на різні типи рахітоподібних захворювань, тим паче, в динаміці при лікуванні цих пацієнтів препаратами вітаміну-D поряд з його активними метаболітами.

На сьогоднішній день найбільш сучасним та специфічним маркером остеорезорбції вважають вимірювання рівня b-CrossLaps або C-термінального тілопептиду у сироватці крові. Під час оновлення кісткової тканини колаген деградує, проходять процеси бета-ізомеризації, які призводять до підвищення рівня альфа - та бета - кросслапсів, тобто невеликих пептидних фрагментів, які потрапляють у кровообіг та виділяються нирками (Рис. 1.12). Відщеплення C-тілопептиду проходить на самому початковому етапі деградації колагену, тому метаболіти колагену не впливають на концентрацію C-тілопептидів. Специфічність систем, що вимірюють кросслапси, забезпечуються застосуванням двох моноклональних антитіл, кожне з яких зв'язується з кінцевими лінійними октапептидами (8AA)  $\alpha 1$  ланцюга колагену I типу. У новій кістці послідовності 8 AA містять  $\alpha$ -аспарагінову кислоту, проте, по мірі старіння кістки вона ізомерується в  $\beta$ -форму. Моноклональні антитіла специфічно розрізняють лінійні октапептиди, що містять  $\beta$ - та  $\alpha$ -аспарагінову кислоту. Вимірювання  $\beta$ -crossLaps дозволяє оцінити темпи деградації відносно старої кістки, а  $\alpha$ -crossLaps - темпи деградації недавно сформованої кістки.

Як свідчать літературні джерела, вимірювання кросслапсів важливе для моніторингу при проведенні антирезорбтивної терапії та для прогнозування

ризикі виникнення переломів. Перевагою кросслапсів є те, що даний маркер кісткової резорбції дозволяє швидко оцінювати ефективність усіх видів терапії остеопорозу вже через 3 місяця від початку лікування [124].

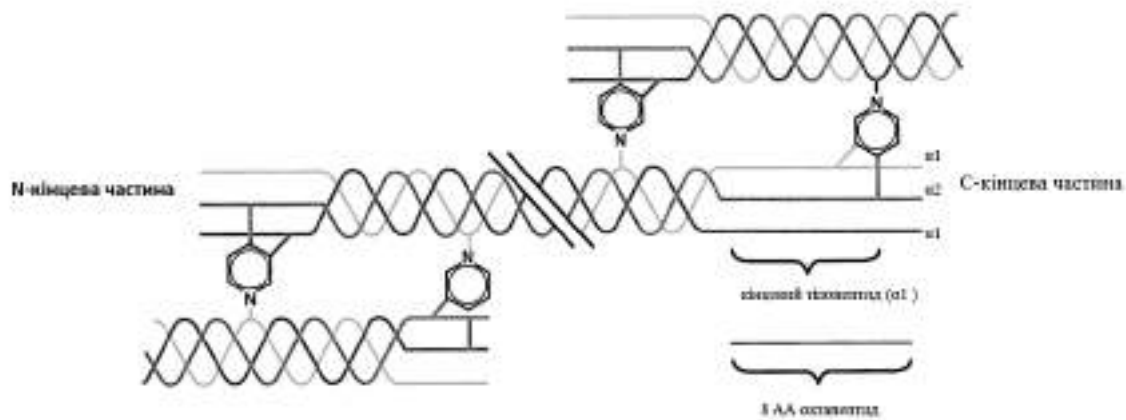


Рисунок 1.12 - Схематичне зображення вивільнення  $\beta$ -crossLaps із зрілого колагену I типу при резорбції кістки

Одним із останніх сучасних досягнень у вивченні метаболізму кісткової тканини є дослідження рівня піридинових зшивок, які присутні в структурі зрілого колагену. До них відносять піридинолін (ПД) та деоксипіридинолін (ДПД), які є перехресними зв'язками між молекулами колагену та при його деградації продуктами розпаду, які не піддаються подальшим метаболічним перетворенням. Ці поперечні зв'язки формуються екстрацелюлярно після відкладання молекул колагену у матрикс. Внаслідок резорбції, що настає під дією остеокластів, вони попадають у кров'яне русло [197]. Найбільш специфічним є ДПД, тому що він переважно знаходиться у кістковій тканині. Співвідношення ПД та ДПД відповідає 4:1. При цьому, інші тканини, окрім кісткової, характеризуються дуже повільним обміном, тому їх вклад в екскрецію піридинових зшивок дуже малий.

Не останню роль у впливі на метаболізм кісткової тканини займають гормони-антагоністи: паратгормон та кальцитонін. Найбільш важливою їх функцією у сукупності із вітаміном Д є регуляція гомеостазу кальцію. Перший з них - паратіреїдний гормон (ПТГ) є потенціальним гормоном резорбції

кісткової тканини, який збільшує кількість та активність остеокластів, що проявляється появою у них «гофрованого краю». Також ПТГ стимулює секрецію колагенази, яка, в свою чергу, відповідає за руйнування колагену. Потрібно зауважити, що останніми дослідженнями доведено: ПТГ стимулює утворення остеокластів з кісткового мозку та діє на них опосередковано через остеобласти, знижуючи їх функцію, так як у остеокластів немає рецепторів до ПТГ [221]. На протилежність від ПТГ, кальцитонін продукується С-клітинами щитовидної залози, як відповідь на підвищення рівня кальцію у крові. На клітинному рівні кальцитонін є дуже сильним прямим інгібітором остеобласної активності та утворення остеокластів, він, як відомо, викликає зникнення «гофрованого краю», стискання остеокластів, їх руйнування та інгібує їх формування з попередників у кістковому мозкові. Остеокласти мають понад 300000 рецепторів на одній клітині до кальцитоніну [174, 219].

Маючи уяву про процеси кісткоутворення, резорбції кістки, процесів ремоделювання кістки при рахітичному, остеомаліційному процесі, можемо чітко спрогнозувати результати лікування, адже, як ми побачили з наших досліджень, жодні генетично-зумовлені зміни в засвоєнні гідроксилапатиту на органічну основу кісткової тканини не відбуваються без участі колагену і відповідної його реакції. Дослідження процесів кісткоутворення та кісткової резорбції за допомогою кінцевих телопептидів при рахітичному процесі є піонерськими, і подібних в літературі ми не зустрічали.

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Загальна характеристика

Дослідження виконано на основі аналізу хворих з рахітоподібними захворюваннями, що знаходились на обстеженні та лікуванні в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Києва (2008-2019 рр.).

В основу роботи покладені результати обстеження 236 хворих з різними типами рахітоподібних захворювань віком від 8 місяців до 26 років (хлопчиків - 142, дівчат - 94).

Нозологічно статевий розподіл пацієнтів представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Нозологічний розподіл хворих на рахітоподібні захворювання.

| Нозологія                                                               | дів. | хл. | Всього |
|-------------------------------------------------------------------------|------|-----|--------|
| вітамін-D-дефіцитний рахіт (ВДДР)                                       | 22   | 32  | 54     |
| вітамін-D-залежний рахіт 1 типу (ВДЗР1)                                 | 27   | 34  | 61     |
| вітамін-D-залежний рахіт 2 типу (ВДЗР2)                                 | 22   | 36  | 58     |
| вітамін-D-залежний рахіт з порушенням формування COL1 типу (ВДЗР(COL1)) | 6    | 12  | 18     |
| вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР)                                     | 22   | 36  | 58     |
| Всього                                                                  | 94   | 142 | 236    |

Діагноз встановлювався на підставі особливостей клінічного перебігу захворювання, рентгенологічного та біохімічного методів дослідження. Усі хворі були розподілені за відповідною патологією, зважаючи на клінічні, рентгенологічні та біохімічні прояви захворювання.

### 2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач нами були застосовані наступні методи дослідження (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 - Методи дослідження

|                    | Діагноз    |      |       |       |      |        |
|--------------------|------------|------|-------|-------|------|--------|
| Методи дослідження | ВДЗР(COL1) | ВДДР | ВДЗР1 | ВДЗР2 | ВДРР | Всього |
| Клінічний          | 2          | 0    | 14    | 15    | 19   | 50     |
| Рентгенологічний   | 2          | 0    | 14    | 15    | 19   | 50     |
| Біохімічний        | 13         | 28   | 48    | 39    | 39   | 167    |
| Статистичний       | 13         | 28   | 48    | 39    | 39   | 167    |

Рентгенологічний, біохімічний та статистичний методи дослідження застосовані для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з рахітоподібними захворюваннями.

Усі отримані дані оброблено математично-статистичними методами. Розрахунки виконано на MacBook Pro 5979 за допомогою пакета статистичних програм statistica 6.0 та (statistica) Exel.

Розподіл хворих за видом, типом рахітоподібного захворювання та віком представлений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Розподіл хворих за видом, типом рахітоподібного захворювання та віком

|                       | Діагноз |            |       |       |      |        |
|-----------------------|---------|------------|-------|-------|------|--------|
| Вік, рр..             | ВДДР    | ВДЗР(COL1) | ВДЗР1 | ВДЗР2 | ВДРР | Всього |
| діти від 0 до року    | 1       | 2          | 2     | 2     |      | 6      |
| діти віком 1-2 років  | 24      | 5          | 41    | 28    | 3    | 69     |
| діти віком 2-3 роки   | 8       | 3          | 9     | 13    | 3    | 25     |
| діти віком 3-5 років  | 14      | 6          | 7     | 11    | 10   | 33     |
| діти віком 5-9 років  | 4       | 2          | 1     | 1     | 14   | 14     |
| діти віком 9-16 років | 3       |            | 1     | 3     | 8    | 13     |
| дорослі               |         |            |       |       | 7    | 7      |
| Всього                | 54      | 18         | 61    | 58    | 45   | 236    |

Потрібно зауважити, що у майже кожного хворого на рахітоподібне захворювання діагностувались різні ортопедичні прояви одночасно.

Кількість випадків клініко-ортопедичних проявів у хворих (n=50) на рахітоподібне захворювання, що зустрічались, надається в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 - Клініко-рентгенологічні ознаки ортопедичних проявів (розподіл за видом та типом рахітоподібного захворювання)

|                                       | Діагноз    |       |       |      |
|---------------------------------------|------------|-------|-------|------|
| Клініко-рентгенологічні прояви        | ВДЗР(COL1) | ВДЗР1 | ВДЗР2 | ВДРР |
| Кількість обстежених пацієнтів (n=50) | 2          | 14    | 15    | 19   |
| 1                                     | 2          | 3     | 4     | 5    |
| Клінічне дослідження                  |            |       |       |      |
| збільшення лобних та тім'яних ділянок | 1          | 11    | 14    | 14   |
| сплюснення потиличної ділянки         | 2          | 9     | 6     | 4    |
| розм'якшення країв великого тім'ячка  | 2          | 10    | 6     | 11   |
| пізнє закриття великого тім'ячка      | 2          | 9     | 5     | 11   |
| раннє закриття великого тім'ячка      | 0          | 3     | 10    | 0    |
| деформація грудної клітини "дзвін"    | 2          | 9     | 9     | 11   |
| рахітичні буси                        | 0          | 8     | 7     | 9    |
| рахітичні браслети                    | 1          | 7     | 8     | 9    |
| неспокій                              | 1          | 14    | 14    | 7    |
| поганий сон                           | 1          | 8     | 10    | 4    |
| посмикування уві сні                  | 1          | 9     | 5     | 0    |
| пітливість                            | 1          | 10    | 7     | 14   |
| м'язова слабкість                     | 0          | 8     | 10    | 11   |
| бокаловидна деформація метафізів      | 1          | 12    | 11    | 10   |
| відставання в рості                   | 1          | 3     | 9     | 19   |
| порушення ходи                        | 1          | 6     | 4     | 18   |
| поліурія                              | 0          | 0     | 4     | 17   |
| Рентгенологічне дослідження           |            |       |       |      |
| ураження нижньої кінцівки             | 2          | 14    | 15    | 19   |
| ураження верхньої кінцівки            | 0          | 0     | 0     | 3    |
| ураження хребта                       | 0          | 0     | 0     | 2    |
| системний остеопороз                  | 0          | 4     | 1     | 18   |
| грубо-петляста структура              | 0          | 0     | 0     | 10   |
| таз (карткове серце)                  | 0          | 0     | 0     | 6    |
| сколіоз                               | 0          | 0     | 1     | 1    |
| кіфоз                                 | 0          | 0     | 1     | 2    |
| риб'ячі хребці                        | 0          | 0     | 0     | 3    |
| нерівномірно структуровані епіфізи    | 0          | 5     | 7     | 10   |
| нечіткі контури епіфізів              | 0          | 4     | 1     | 5    |
| трикутна форма епіфізу                | 0          | 0     | 0     | 5    |
| збільшення розміру метафізу           | 1          | 9     | 9     | 14   |
| кісткові виступи метафізу             | 2          | 7     | 12    | 6    |
| поперечна зчерченість                 | 0          | 2     | 2     | 6    |
| зони Лоозера                          | 0          | 1     | 0     | 5    |
| робоча гіпертрофія                    | 1          | 7     | 6     | 18   |

Таблиця 2.4 (закінчення)- Клініко-рентгенологічні ознаки ортопедичних проявів (розподіл за видом та типом рахітоподібного захворювання)

|                                           | Діагноз    |       |       |      |
|-------------------------------------------|------------|-------|-------|------|
| Клініко-рентгенологічні прояви            | ВДЗР(COL1) | ВДЗР1 | ВДЗР2 | ВДРР |
| Кількість обстежених пацієнтів (n=50)     | 2          | 14    | 15    | 19   |
| 1                                         | 2          | 3     | 4     | 5    |
| Рентгенологічне дослідження (продовження) |            |       |       |      |
| двоконтурність зони росту                 | 0          | 3     | 4     | 0    |
| нерівномірне розширення зони росту        | 2          | 10    | 8     | 19   |
| асептичний некроз                         | 0          | 0     | 0     | 2    |
| посилення зони енхондральної осифікації   | 2          | 11    | 14    | 0    |
| відсутність зони енхондральної осифікації | 0          | 0     | 0     | 7    |

Враховуючи велику різноманітність клініко-рентгенологічних проявів рахітоподібних захворювань, які обумовлені порушенням метаболізму кісткової тканини, для більш точної диференціації діагнозу при первинному огляді дитини, ми звернулись до статистичної верифікації відмінностей клініко-рентгенологічної картини і порівняли описані нами діагнози за критерієм Фішера. Це дало нам можливість описати деякі відмінні ознаки рахітичних проявів порівнюючи D-залежний рахіт (включаючи типи) і D-резистентний рахіт (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5 - Клініко-рентгенологічні ознаки ортопедичних проявів опрацьовані за критерієм Фішера (розподіл за видом та типом рахітоподібного захворювання)

| За Точним критерієм Фішера            |                      |                      |                     |                |                |                |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| Клініко-рентгенологічні прояви (n=50) | ВДЗР (COL1)<br>ВДЗР1 | ВДЗР (COL1)<br>ВДЗР2 | ВДЗР (COL1)<br>ВДРР | ВДЗР1<br>ВДЗР2 | ВДЗР1<br>ВДРР  | ВДЗР2<br>ВДРР  |
| 1                                     | 2                    | 3                    | 4                   | 5              | 6              | 7              |
| збільшення лобних та тім'яних ділянок | 0,45                 | 0,23                 | 0,5                 | 0,3295         | 1              | 0,196          |
| сплюснення потиличної ділянки         | 0,54                 | 0,206                | 0,0714              | 0,2723         | <b>0,012</b>   | 0,276          |
| розм'якшення країв великого тім'ячка  | 1                    | 0,206                | 0,505               | 0,1394         | 0,486          | 0,328          |
| пізнє закриття великого тім'ячка      | 0,54                 | 0,154                | 0,505               | 0,143          | 0,736          | 0,185          |
| раннє закриття великого тім'ячка      | 1                    | 0,154                | 1                   | <b>0,0253</b>  | 0,0873         | <b>0,00002</b> |
| деформація грудної клітини "дзвін"    | 0,54                 | 0,515                | 0,505               | 1              | 0,736          | 1              |
| рахітичні буси                        | 0,233                | 0,485                | 0,486               | 0,715          | 0,728          | 0,73           |
| рахітичні браслети                    | 1                    | 1                    | 1                   | 1              | 1              | 0,745          |
| неспокій                              | 0,125                | 0,228                | 1                   | 1              | <b>0,00016</b> | <b>0,0011</b>  |
| поганий сон                           | 1                    | 1                    | 0,429               | 0,71           | 0,066          | <b>0,0134</b>  |

Таблиця 2.5 (закінчення) - Клініко-рентгенологічні ознаки ортопедичних проявів  
опрацьовані за критерієм Фішера (розподіл за видом та типом рахітоподібного захворювання)

| 1                                         | 2     | 3     | 4       | 5      | 6       | 7       |
|-------------------------------------------|-------|-------|---------|--------|---------|---------|
| посмикування у ві сні                     | 1     | 1     | 0,095   | 0,285  | 0,00016 | 0,0108  |
| пiтливiсть                                | 0,542 | 1     | 0,5     | 0,264  | 1       | 0,16    |
| м'язова слабкiсть                         | 0,233 | 0,154 | 0,21    | 0,71   | 1       | 0,728   |
| бокаловидна деформацiя метафiзiв          | 0,35  | 0,515 | 0,476   | 0,65   | 0,067   | 0,3     |
| вiдставання в ростi                       | 0,45  | 1     | 0,095   | 0,06   | 0       | 0,00372 |
| порушення ходи                            | 1     | 0,515 | 0,186   | 0,45   | 0,00153 | 0,00005 |
| полiурiя                                  | 1     | 1     | 0,0286  | 0,0996 | 0       | 0,00029 |
| ураження нижньої кiнцiвки                 | 1     | 1     | 1       | 1      | 1       | 1       |
| ураження верхньої кiнцiвки                | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,244   | 0,238   |
| ураження хребта                           | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,496   | 0,492   |
| системний остеопороз                      | 1     | 1     | 0,0143  | 0,169  | 0,0001  | 0       |
| грубо-петляста структура                  | 1     | 1     | 0,476   | 1      | 0,00142 | 0,00073 |
| таз (карткове серце)                      | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,0272  | 0,0239  |
| сколiоз                                   | 1     | 1     | 1       | 1      | 1       | 1       |
| кiфоз                                     | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,496   | 1       |
| риб'ячі хребці                            | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,244   | 0,238   |
| нерiвномiрно структуровані епiфiзи        | 0,542 | 0,485 | 0,476   | 0,71   | 0,482   | 0,51    |
| нечiткі контури епiфiзiв                  | 1     | 1     | 1       | 0,169  | 1       | 1       |
| трикутна форма епiфiзу                    | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,0574  | 0,0525  |
| збiльшення розмiру метафiзу               | 1     | 1     | 0,5     | 1      | 0,707   | 0,475   |
| кiстковi виступи метафiзу                 | 0,475 | 1     | 0,133   | 0,128  | 0,472   | 0,00703 |
| поперечна зчерецiнiсть                    | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,416   | 0,257   |
| зони Лоозера                              | 1     | 1     | 1       | 0,483  | 0,209   | 0,0526  |
| робоча гiпертрофiя                        | 1     | 1     | 0,186   | 0,72   | 0,00491 | 0,00145 |
| двоконтурнiсть зони росту                 | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,067   | 0,0294  |
| нерiвномiрне розширення зони росту        | 1     | 0,485 | 1       | 0,45   | 0,0245  | 0,0012  |
| асептичний некроз                         | 1     | 1     | 1       | 1      | 0,496   | 0,492   |
| посилення зони енхондральної осифiкацiї   | 1     | 1     | 0,00476 | 0,33   | 0       | 0       |
| вiдсутнiсть зони енхондральної осифiкацiї | 1     | 1     | 0,533   | 1      | 0,0126  | 0,0106  |

Рентгенологічне дослідження проведено у 50 хворих на рахітоподібні захворювання, що лікувалися в ДУ «ІТО НАМН УКРАЇНИ». Динаміка спостережень - до 5 років.

Рентгенологічне дослідження проводилося на апаратах Multix UP та Multix TOP у відділенні рентгенології. Використовувалася звичайна рентгенографія у стандартних прямій і боковій проекціях. Знімки виконувалися на плівках розміром 18 x 24, 24 x 30 та 30 x 40. Це диктувалося необхідністю одержання

зображення сегмента кінцівки по всій довжині. Всім хворим проводилося рентгенологічне обстеження нижніх кінцівок, а при необхідності - рентгенографія верхніх кінцівок (зокрема кистей) та хребта.

Кістковий метаболізм вивчався шляхом визначення маркерів кісткового обміну згідно рекомендацій Міжнародної організації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) шляхом імуноферментного аналізу та хемілюмінесцентного методу на аналізаторі «ELECSYS» фірми ROCHE в умовах лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», приватних сертифікованих лабораторій «ДІЛА» та «СІНЕВО».

Під нашим спостереженням знаходилося 167 хворих, проведено аналіз 248 повних пакетів обстежень пацієнтів рахітоподібними захворюваннями. Повний пакет обстежень включав 11 біохімічних досліджень, що пов'язані з метаболізмом кісткової тканини (кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP,  $\beta$ -СТх ( $\beta$ -Cross Laps), кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий)) та генетичних досліджень (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type I)).

### 2.3 Характеристика пацієнтів, які проходили консервативне лікування

Консервативне лікування з урахуванням біохімічних показників проведено 167 пацієнтам з різними видами та типами рахіту (таблиця 2.6).

Таблиця 2.6 - Кількість консервативно пролікованих пацієнтів в залежності від нозології та етапу лікування

| Діагноз                                                                 | Етапи лікування |           |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                         | 1<br>етап       | 2<br>етап | 3<br>етап | 4<br>етап |
| вітамін-D-дефіцитний рахіт (ВДДР)                                       | 28              | 3         | 1         |           |
| вітамін-D-залежний рахіт 1 типу (ВДЗР1)                                 | 48              | 21        | 4         | 2         |
| вітамін-D-залежний рахіт 2 типу (ВДЗР2)                                 | 39              | 19        | 10        | 4         |
| вітамін-D-залежний рахіт з порушенням формування COL1 типу (ВДЗР(COL1)) | 13              | 8         |           |           |
| вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР)                                     | 39              | 15        | 5         | 4         |
| Всього                                                                  | 167             | 66        | 20        | 10        |

Враховуючи, що дані дослідження крові є довготривалими, а деякі з аналізів, наразі, відправлялись комерційними лабораторіями за межі України, обстеження, між етапами лікування, сягали від 3 до 3,5 місяців.

## 2.4 Характеристика пацієнтів, які проходили оперативне лікування

Всього було виконано та проаналізовано результати 229 оперативних втручань в 67 пацієнтів. До аналізу були включені корекційні однорівневі остеотомії (55,5%), багаторівневі остеотомії (25,3%), тимчасовий геміепіфізіодез (методика «контрольованого росту») (19,2%), а також методи фіксації при оперативному лікуванні ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань, розподіл яких представлений в таблицях 2.7, 2.8.

Таблиця 2.7 - Структура та вид хірургічних втручань у пацієнтів на рахітоподібні захворювання

| Вид оперативного втручання | Діагноз                 |                         |                      | Всього |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
|                            | D-залежний рахіт 1 типу | D-залежний рахіт 2 типу | D-резистентний рахіт |        |
| БІОС                       |                         |                         | 5                    | 5      |
| БІОС, пластина             |                         |                         | 4                    | 4      |
| БІОС, спиці                |                         |                         | 3                    | 3      |
| ТІОС                       |                         | 2                       | 4                    | 6      |
| пластина                   |                         | 4                       | 6                    | 10     |
| пластина, спиці            |                         |                         | 13                   | 13     |
| спиці                      |                         | 1                       | 12                   | 13     |
| геміепіфізіодез            | 2                       | 4                       | 6                    | 12     |
| АЗФ                        |                         |                         | 1                    | 1      |
| Всього                     | 2                       | 11                      | 54                   | 67     |

Таблиця 2.8 - Кількість та вид хірургічних втручань у пацієнтів на рахітоподібні захворювання

| Вид оперативного втручання | Діагноз                 |                         |                      | Всього |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
|                            | D-залежний рахіт 1 типу | D-залежний рахіт 2 типу | D-резистентний рахіт |        |
| БІОС                       |                         |                         | 20                   | 20     |
| БІОС, пластина             |                         |                         | 16                   | 16     |
| БІОС, спиці                |                         |                         | 12                   | 12     |
| ТІОС                       |                         | 8                       | 16                   | 24     |
| пластина                   |                         | 8                       | 24                   | 32     |
| пластина, спиці            |                         |                         | 49                   | 49     |
| спиці                      |                         | 2                       | 26                   | 28     |
| геміепіфізіодез            | 4                       | 16                      | 24                   | 44     |
| АЗФ                        |                         |                         | 4                    | 4      |
| Всього                     | 4                       | 34                      | 191                  | 229    |

## 2.5 Система критеріїв оцінки результатів лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань

Враховуючи, що основними скаргами пацієнтів та їх батьків були деформації нижніх кінцівок, обмеження функції нижніх кінцівок, які призводили до погіршення самообслуговування та соціалізації дітей з ортопедичною патологією при рахітоподібних станах нами запропоновано для оцінки результатів лікування робочу систему, до якої увійшли об'єктивні та суб'єктивні критерії. Суб'єктивно вивчались клінічні ознаки, а об'єктивно вивчались рентгенологічні показники після лікування.

Запропоновано три варіанти оцінки результатів лікування: добрий, задовільний та незадовільний. Результат лікування оцінювався на кожную кінцівку окремо.

Система оцінки результату лікування дітей з наслідками рахітоподібного захворювання.

Параметри:

Суб'єктивні:

1. Клінічна вісь нижньої кінцівки:
  - а. Фізіологічна (2 бали);
  - б. Наявність деформацій менше 10 градусів (1 бал);
  - с. Нефізіологічна, яка викликала порушення ходи та опори (0 балів).
2. Функція колінного суглоба:
  - а. Повна (2 бали);
  - б. Обмеження рухів (1 бал);
  - с. Контрактура згинальна більше 10 гр. (0 балів).
3. Функція гомілково-ступневого суглоба:
  - а. Повна (2 бали);
  - б. Обмеження рухів (1 бал);
  - с. Контрактура згинально-розгинальна (0 балів).
4. Положення стопи:
  - а. Правильне (2 бали);
  - б. Вальгусне відхилення п'яткової кістки до 6 градусів (1 бал);

с. Стійка вальгусна чи варусна деформація стопи (0 балів).

5. Біль в колінному суглобі:

- а. Відсутній (2 бали);
- б. Біль при фізичному навантаженні (1 бал);
- с. Біль при фізичному навантаженні чи в спокою (0 балів).

6. Хода:

- а. Фізіологічна (2 бали);
- б. Патологічна (накульгування) (0 балів).

Об'єктивні:

1. Рентгенологічна вісь нижньої кінцівки:

- а. Фізіологічна (згідно віку) (2 бали);
- б. Наявність деформації менше 10 градусів (1 бал);
- с. Наявність деформації більше 10 градусів (0 балів).

Система оцінювання:

- 1. Добрий результат лікування (12-14 балів);
- 2. Задовільний результат лікування (7-11 балів);
- 3. Незадовільний результат лікування (менше 6 балів).

У всіх випадках доброго та задовільного результатів вісь кінцівки повинна бути більше 0 балів, це стосується як клінічного так і рентгенологічного оцінювання, тому що за наявності деформацій, які потребують повторної корекції, результат можна вважати незадовільним.

Статистично матеріал аналізувався за допомогою парної лінійної кореляції Пірсона, таблиць крос-табуляції, однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

### 3 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ РАХІТОПОДІБНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

#### 3.1 Аналіз результатів клініко-ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний рахіт

Потрібно сказати, що систематизація, аналіз та виявлення особливостей ортопедичної патології у пацієнтів з вітамін-D-залежний рахітом є вкрай важливою та доцільною, що обумовлено вкрай складною діагностикою даного захворювання. Знання особливостей клінічного перебігу залежно від типу захворювання та віку пацієнта, об'єктивна оцінка його ортопедичного статусу з можливістю прогнозування ступеню деформацій кісток нижніх кінцівок дозволить у сукупності із іншими методами дослідження (рентгенографічний, біохімічний) впритул підійти до диференційованої медикаментозної терапії (різні дози вітаміну-D, антиостеопоротичних препаратів, різні схеми та комбінації препаратів залежно від типу захворювання та ступеню деформації).

Прояви рахітичного процесу, притаманні всім типам рахіту, який ми вивчали, ми вирішили представити у порівнянні вітамін-D-дефіцитним рахітом, де рахітичний процес немає патологічного патогенетичного підґрунтя. Проведено розподіл за терміном появи перших зубів, початком сидіння та ходи хворих на рахітоподібні захворювання в порівнянні з вітамін-D-дефіцитним рахітом (Рис. 3.1), який виявив майже однакові терміни запізнення в фізичному розвитку дітей з рахітичними проявами, включаючи вітамін-D-діфіцитний рахіт.

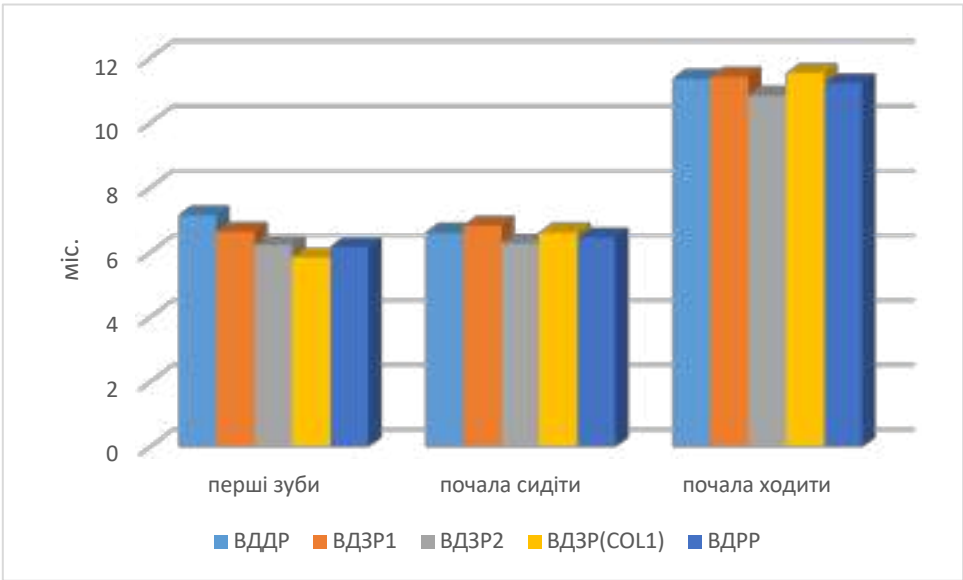


Рисунок 3.1 - Діаграма. Термін появи перших зубів, коли дитина почала сидіти та ходити при рахітоподібних захворюваннях

Розподіл хворих за осьовими деформаціями представлено на рисунку 2.2.

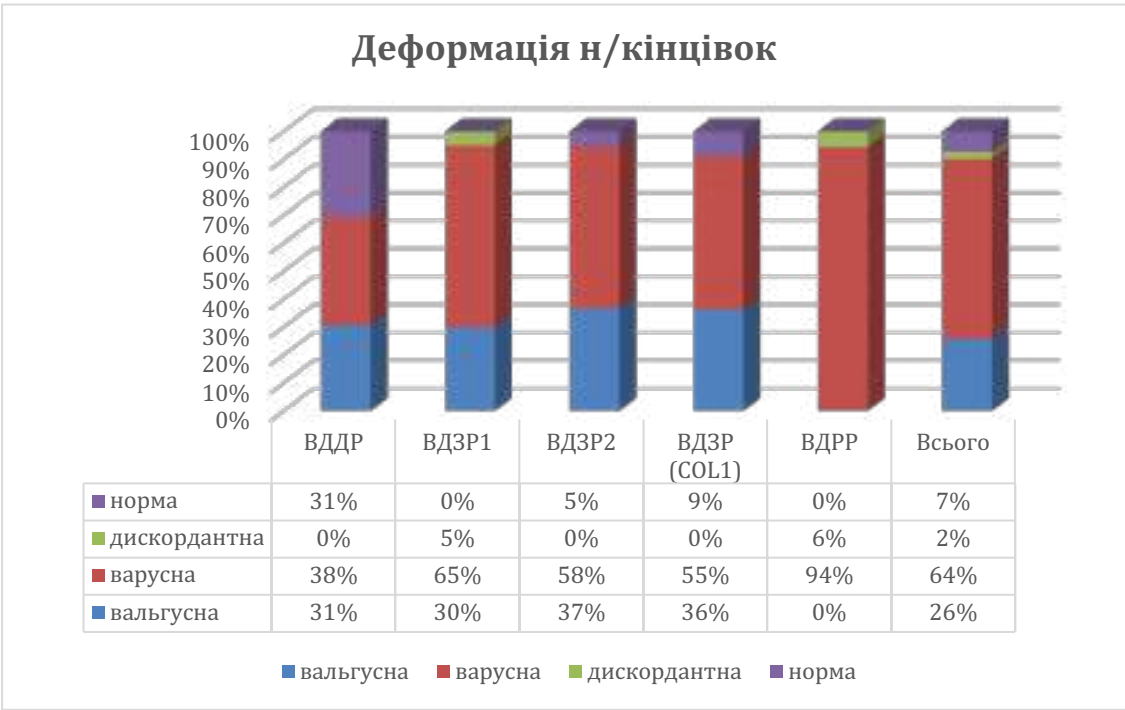


Рисунок 3.2- Схематичне зображення частоти деформацій при ВДДР та рахітоподібних захворюваннях.

Як видно з представлених графіків, варусна деформація нижніх кінцівок частіше зустрічається в спадково-зумовлених типах рахіту (55-94% проти 38% при дефіциті вітаміну-D), а вальгусна деформація притаманна всім типам рахіту майже в рівних відсотках зустрічання, окрім вітамін-D-резистентного.

Далі розглянемо клініко-рентгенологічні прояви рахітоподібних захворювань в залежності від виду та типу.

### 3.1.1 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом I типу

Клінічна картина D-залежного рахіту I типу (ВДЗРІ) відрізнялася різноманіттям загально-рахітичних проявів. Найбільш часто вітамін-D-залежний рахіт проявлявся у перші 3-5 місяців життя дитини та мав прогресуючий характер, не дивлячись на профілактичну протирахітичну терапію. У більшості випадків діагноз встановлювався тільки після 2 років, коли були візуалізовані виражені тяжкі скелетні деформації у вигляді варусної (65%), рідше вальгусної нижніх кінцівок (30%) (n=20, Рис. 3.2). Перші ознаки вітамін-D-залежного рахіту I типу характеризувалися у пацієнтів функціональними змінами центральної нервової системи: усі пацієнти скаржилися на пітливість, порушення сну, були лякливі. До цих скарг пізніше приєднувалися кісткові зміни у вигляді варусної деформації нижніх кінцівок (13 пацієнтів), іноді поєднання варусної з вальгусною деформацією (дискордантні) нижніх кінцівок (1 пацієнт) (Рис. 3.3).



а)

б)

Рисунок 3.3 - Фото. Пацієнти з вітамін-D-залежним рахітом I типу - рідні брати; 4 та 3 роки; а) вигляд спереду - вальгусна деформація правого та варусна деформація лівого колінного суглоба; б) вигляд спереду - вальгусна деформація лівого колінного суглоба

Поряд з деформаціями нижніх кінцівок у пацієнтів спостерігалися деформації грудної клітини (9 пацієнтів), у 8 пацієнтів відмічалися рахітичні буси, а браслети - 7 пацієнтів. Гіпоплазію емалі зубів, описану при даному захворюванні деякими авторами, ми не спостерігали в нашому дослідженні. У 100% досліджуваних відмічався знижений тонус м'язів, зі слів батьків сидіти діти починали після 7 місяців, стояти в рік та пізніше. Повний симптомокомплекс при вітамін-D-залежному рахіті I типу розвивався в річному віці дитини. В усіх пацієнтів відмічався порушений ріст та страждав фізичний розвиток, що можливо пояснити, на наш погляд, порушенням утворення 1,25 дигідроксिवітаміну- $D_3$  і ,як наслідок, порушенням використання 24,25 дигідроксिवітаміну- $D_3$ .

У віці 1,5 року в усіх пацієнтів констатовано надлишкові, відповідно віку осьові деформації нижніх кінцівок. Після встановлення діагнозу - спадкова форма D-залежного рахіту та розпочатої терапії вітаміном Д та його активною формою - альфакальцидолом протягом 6 місяців у пацієнтів відмічена зміна деформації нижніх кінцівок з варусної на вальгусну (7 пацієнтів). Це, на нашу

думку, пов'язано з покращенням м'язового тонуусу дитини та змінами сили м'язів антагоністів.

Превалювання випадків варусної деформації стегон та великогомілкових кісток над кількістю вальгусної деформації можливо пояснити наступним: по-перше, у всіх дітей віком до року фізіологічною деформацією в нормі є незначна варусна деформація цих кісток; по-друге, це пов'язано з біомеханічними особливостями ходьби та опори на тлі остеомаліцієного процесу та ушкодження росткових зон; також, важливу роль відіграють анатомічні особливості м'язових структур стегнової та великогомілкової кісток дитини.

Також, однією з найбільш важливих особливостей скелетних деформацій при вітамін-D-залежному рахіті 1 типу була їх значна ступінь вираженості та резистентність до загальноновизнаної медикаментозної терапії.

### 3.1.2 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом II типу

Клінічна картина вітамін-D-залежного рахіту II типу (ВДЗРІІ) була схожа на прояви вітамін-D-залежного рахіту I типу, що можливо пояснити відсутністю кінцевої дії активної форми вітаміну-D, зниженою мінералізацією кісткової тканини та розвитком остеомаліцієних деформацій кісток нижніх кінцівок, проте ці зміни носили менш виражений характер, деформації були незначними; її особливостями були - наявність неврологічної симптоматики (неспокій, поганий сон, посмикування у вісні, сильна пітливість) та розвиток специфічних скелетних деформацій - багатоплощинні деформації стегнових та великогомілкових кісток, подібні на деформації при вітамін-D-залежному рахіті I типу та фосфат-діабеті, що діагностовано у наших пацієнтів (Таб. 2.4). У 2-х пацієнтів, що знаходились під нашим спостереженням, діагностовано такі деформації: варусні - стегнових та великогомілкових кісток та антекурвацію великогомілкових кісток, які носили частково виражений характер (Рис. 3.4).

На превеликий жаль, пацієнтам, що знаходились під спостереженням, помилково встановлювався діагноз фосфат-діабету, який після специфічного лабораторного обстеження був спростований та змінений на діагноз вітамін-D-залежний рахіт II типу.



а)

б)

Рисунок 3.4 - Фото. Хв. С., 3 роки, вітамін-D-залежний рахіт II типу; а) вигляд спереду - варусна деформація стегнових кісток та багатоплощинна деформація великогомілкових кісток; б) вигляд збоку - антекурвація великогомілкових кісток.

Також до особливостей клінічного перебігу вітамін-D-залежного рахіту II типу слід віднести неможливість корекції деформації (при важких випадках) шляхом медикаментозної терапії вітаміном-D. Так, у 2-х пацієнтів з варусною деформацією кісток нижніх кінцівок після медикаментозної корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини тривалістю 8 місяців ступінь вираженості деформацій не зменшилась.

Таким чином, нами констатовано наявність значних багатоплощинних деформацій стегнових та великогомілкових кісток у пацієнтів з I та II типами вітамін-D-залежного рахіту; вираженість цих деформацій залежала від стадії остеомаліціального процесу та віку пацієнта. На наш погляд, оцінка клінічних особливостей перебігу цих рахітоподібних спадкових захворювань важлива, як з позицій можливості прогнозування розвитку ортопедичних проявів, так і з метою комплексної оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини (клінічно, рентгенологічно та біохімічно), що в подальшому передбачає диференційовану різноманітну медикаментозну корекцію деформацій довгих кісток разом з їх хірургічною корекцією, за потреби.

### 3.1.3 Клініко-ортопедичні прояви у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом COL1 типу

В літературі не відображено поєднання D-залежного рахіту 2 типу та порушення у формуванні колагену 1 типу (COL1), які ми виявили на етапах лабораторної діагностики, тому ми відокремили аналіз, діагностику та лікування цих пацієнтів в окремий підрозділ.

Клінічна картина D-залежного рахіту COL1 (ВДЗР(COL1)) відрізнялася різноманіттям загально-рахітичних проявів поряд з ознаками дисплазії сполучної тканини. Даний вид рахіту виявлявся нами вже на 8 місяці життя дитини. Такі ознаки, як гіпермобільність суглобів разом з загально рахітичними проявами, повинні концентрувати увагу педіатрів, ціллю якої є постановка правильного діагнозу. Найбільш часто вітамін-D-залежний рахіт проявлявся у перші 8-9 місяців життя дитини та мав прогресуючий характер, не дивлячись на профілактичну протирахітичну терапію. В цих дітей було діагностовано скелетні деформації у вигляді варусної (55%), рідше вальгусної нижніх кінцівок (36%), а в 5% випадків не спостерігалось деформацій нижніх кінцівок (n=11, Рис. 3.2). Перші ознаки вітамін-D-залежного рахіту з генетичним порушенням колагену 1 типу характеризувалися у пацієнтів функціональними змінами центральної нервової системи: усі пацієнти скаржилися на пітливість, порушення сну, були лякливі. До цих скарг пізніше, після року приєднувалися кісткові зміни у вигляді варусної чи вальгусної деформації нижніх кінцівок (Рис. 3.5).



а)

б)

в)

Рисунок 3.5 - Фото. Хв. П., 1,4 роки, вітамін-D-залежний рахіт COL1 типу; а) вигляд спереду - варусна деформація; б) вигляд збоку; в) вигляд ззаду - варусна деформація н/кінцівок.

### 3.1.4 Рентгенологічна картина при вітамін-D-залежному рахіті

Рентгенологічне дослідження, поряд з клінічним та лабораторним, є одним із основних методів у вивченні вітамін-D-залежного рахіту, що дозволяє встановити ступінь змін структури різних відділів кісток, вид та величини їх деформацій, а також провести порівняльний аналіз різних типів рахітоподібних захворювань.

Загалом, рентгенологічне дослідження довгих кісток демонструє типові для рахіту розширення метафізів, зон попередньої кальцифікації, а також дифузну демінералізацію. Рентгенографія грудної клітки демонструвала розширення реберно-хрящових зчленувань. У старших дітей спостерігалися викривлення стегнової або/і великогомілкової кісток.

Нами проаналізовано рентгенограми 31 пацієнта із D-залежним рахітом. Розподіл хворих був такий: 14 з I типом D-залежного рахіту, 15 з II типом, 2 хворих з D-залежним рахітом, що поєднаний з поломкою формування колагену 1 типу (Таб. 2.3). Вік хворих був від 8 місяців до 4,5 років.

Аналізуючи рентгенограми хворих на D-залежний рахіт, ми брали до уваги наступні критерії рентгенодіагностики: загальна архітектоніка кістки (наявність

або відсутність остеопорозу), зміни в зонах росту, епіфізах і метафізах, деформації кісток та компенсаторні прояви (Таб. 3.1).

Таблиця 3.1. Рентгенологічні ознаки, що характеризують вітамін-D-залежний рахіт

| Основні                                                           | Додаткові                                              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Загальна структура кістки (наявність або відсутність остеопорозу) | Зміни в епіфізах                                       |
| Зміни в зонах росту(їх форма і структура)                         | Зміни в метафізах                                      |
| Деформації кісток                                                 | Компенсаторні зміни (робоча гіпертрофія), зони Лоозера |

### 3.1.5 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту I типу

При цьому типі рахіту структура кісток у переважної більшості хворих була звичайною (78,6%), тобто регіональний або системний остеопороз не спостерігався. Фізіологічний склероз на западинах суглобів та товщина коркового шару діафізу довгих кісток були нормальними, не потоншеними. І тільки у чотирьох хворих спостерігався слабо виражений системний остеопороз. Грубопетляста перебудова структури губчастих кісток була відсутня.

Основною та типовою ознакою вітамін-D-залежного рахіту I типу, притаманною майже для всіх хворих, була зміна структури (85,7%) та форми (78,6%) епіметафізарних зон росту. Структурні зміни полягали в ущільненні (склерозі) зон енхондральної осифікації. Форма зон росту змінювалась за рахунок нерівномірного, помірно вираженого їх розширення у внутрішньому відділі. В 24,1% хворих, окрім цього розширення, була виявлена так звана “двоконтурність” зони росту (також у внутрішньому її відділі), що приводило замість наявності на рентгенограмах лінійного зображення епіметафізарної пластини до появи на цьому рівні більш менш витягнутого зображення овалу.

Ще у 14,3% хворих спостерігалася деформація зон росту епіфізів, що утворюють колінний суглоб, у вигляді лійкоподібного поглиблення в центральному відділі.

У всіх хворих спостерігались помірні деформації нижніх кінцівок, переважно колінних суглобів та гомілок, рідше - стегнових кісток.

У більшості хворих переважав варусний компонент деформацій (65%), і лише у 30% пацієнтів було вальгусне викривлення кісток (n=20, Рис. 3.2). Рентгенологічно, при наявності осьових деформацій довгих кісток, зони росту набували асиметрії, ставали розширеними у внутрішньому відділі при варусній деформації, і в зовнішньому відділі - при вальгусній. На решті ділянок ширина зони росту залишалася незмінною. Це приводило до того, що наступний синостоз кістки також відбувався нерівномірно, внаслідок чого вже наявна деформація кінцівки без її корекції ще більше збільшувалась.

Частота основних рентгенівських симптомів D-залежного рахіту І типу, що спостерігалася у наших хворих, подана в таблиці 2.4.

Таким чином, практично у всіх хворих, що знаходилися під нашим спостереженням, були виявлені основні типові рентгенологічні симптоми, а саме: збереження нормальної загальної структури кісток (відсутність остеопорозу), перебудова в зонах росту (зміни форми і структури) та деформація кісток.

Окрім основних рентгенологічних симптомів D-залежного рахіту І типу, були встановлені додаткові ознаки, такі як зміни в епіфізах і метафізах довгих кісток, компенсаторні прояви.

У всіх наших хворих епіфізи зберігали рівномірність структури і у більшості випадків - чіткість контурів. У 28,6% спостереженнях виявлені нерівність або нечіткість внутрішнього контуру епіфізів кісток, що утворюють колінний суглоб, за рахунок появи множинних додаткових точок окостеніння. У 35,7% хворих відмічалась асиметрія висоти епіфізів стегнової та великогомілкової кісток, що проявлялася зниженням їх внутрішніх відділів, у порівнянні із зовнішніми.

Зміни в метафізах були виявлені у 64,3% дітей і полягали у збільшенні їх поперекового розміру в поєднанні з формуванням кісткового виступу в вигляді «дзьобу» (50%). Деформація метафізів була різною за ступенем вираженості. Кісткові виступи з'являлися на внутрішній поверхні метафізів при варусній деформації і на зовнішній - при вальгусній. Структура метафізів була, в

більшості випадків, незміненою, поперекова зчерченість виявлена лише у 2-х хворих.

Ще однією з додаткових рентгенологічних ознак D-залежного рахіту I типу був прояв компенсації у вигляді робочої гіпертрофії та зон Лоозера. Робоча гіпертрофія спостерігалася у 50% хворих і проявлялася потовщенням коркового шару на увігнутому боці викривленої кістки, а саме: по задній та медіальній поверхні великогомілкових кісток і стегон. Зона Лоозера виявлена у однієї дитини в проксимальному метадіафізі великогомілкової кістки (7,1%).

Частота додаткових рентгенологічних симптомів D-залежного рахіту I типу, що спостерігалися у наших хворих, наведена в таблиці 2.4.

### 3.1.6 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту II типу

При цьому типі рахіту структура кісток в 93,3% була звичайною, а у одного хворого спостерігався незначний остеопороз.

Основною ознакою рентгенівського зображення так само, як і при I типі ВДЗР, були зміни форми та структури зон росту. Нерівномірне розширення зон росту виявлено у 53%. Як правило, це було незначне розширення внутрішніх їх відділів (епіфізи стегнової та великогомілкової кістки). Однак у 13,3% хворих розширенню підлягали периферичні ділянки або тільки зовнішній відділ (6,7%). Посилення зони енхондральної осифікації спостерігалось у 93,3%. Двоконтурність зони росту виявлена у 26,6% (чотирьох випадках: 3- у внутрішній ділянці, 1- у зовнішній).

Поєднання двоконтурності зони росту з нечіткістю цього контуру спостерігалось в однієї дитини. Серед деформацій нижніх кінцівок переважала варусна (58%), а у 37% хворих - вальгусна (n=19, Рис. 3.2).

Частота основних рентгенівських симптомів D-залежного рахіту II типу, що спостерігалися у наших хворих, подана в таблиці 2.4.

Додаткові рентгенологічні ознаки D-залежного рахіту II типу складались із змін в епіфізах довгих кісток і компенсаторних проявів.

Зміни епіфізів проявлялися асиметрією їх висоти, тобто відставання в рості їх внутрішнього відділу - 46,7% (7 хворих: в одного з цих хворих рентгенологічна

картина доповнювалась нерівністю контуру епіфіза за рахунок додаткових множинних точок окостеніння, а зміни епіфіза полягали тільки в нечіткості його контуру на ділянці, де з'являлися ці точки окостеніння).

Збільшення розміру метафізу були незначними і виявлені у 60% випадках. Кісткові виступи метафізарних ділянок спостерігалися майже у всіх хворих - 80% і розташовувались на внутрішніх поверхнях метафізів стегнової та великогомілкової кісток - 66,7% випадків (10 осіб), а в зовнішніх ділянках - 13,3% випадки (2 особи). Поперекова зчерченість метафізу відмічалась тільки у двох спостереженнях. Робоча гіпертрофія була виявлена у шести дітей, локалізована в кістках стегна і гомілки.

Частота додаткових рентгенівських симптомів D-залежного рахіту II типу, що спостерігалися у наших хворих представлена в таблиці 2.4.

### 3.1.7 Рентгенологічна картина D-залежного рахіту COL1 типу

При цьому типі рахіту структура кісток була звичайною. Основними рентгенологічними відмінностями даного захворювання були кісткові виступи проксимальних метафізів, нерівномірне розширення зони росту та посилення зони енхондральної осифікації. Інші рентгенологічні ознаки, які зустрічались при попередньо-описаних типах D-залежного рахіту, нами не спостерігались. Це пояснюється дуже малою групою пацієнтів (2 рентгенологічно проаналізованих пацієнти), що в подальших дослідженнях потребує більш ретельного аналізу.

Частота основних та додаткових рентгенівських симптомів D-залежного рахіту COL1 типу, що спостерігалися у наших хворих, подана в таблиці 2.4.

### 3.1.8 Порівняльний аналіз різних типів D-залежного рахіту

При порівняльному аналізі D-залежного рахіту I та II типу можна відзначити, що рентгенологічні симптоми, які їх характеризують, тотожні. Різниця полягає лише в частоті їх спостереження.

Так, при I типі системний остеопороз - це значна рідкість, а при II типі спостерігається майже у половини хворих. Це стосується й змін зон росту, тобто їх локалізація і характер однакові. Але такий симптом, як двоконтурність зон

росту, частіше спостерігався при D-залежному рахіті I типу, і тільки при цьому типі рахіту спостерігалась перебудова зони росту у вигляді лійкоподібного поглиблення в центральному відділі. I тип характеризувався переважно варусними деформаціями нижніх кінцівок, а при II типі варусні і вальгусні деформації діляться порівну.

Серед додаткових рентгенологічних симптомів при I типі D-залежного рахіту мали місце зміни метафізів у вигляді їх розширення та робоча гіпертрофія кісток нижніх кінцівок.

Таким чином, серед рентгенологічних ознак D-залежного рахіту виділені основні ознаки, до яких відносяться відсутність значного системного остеопорозу у більшості хворих, наявність змін в зонах росту (що стосується їх форми та структури) і деформації нижніх кінцівок.

Додаткові рентгенологічні симптоми складаються із зміни форми епіфізів та метафізів довгих кісток, а також компенсаторних проявів.

Рентгенологічні особливості D-залежного рахіту I та II типу відрізняються тільки частотою зустрічання тих чи інших основних і додаткових ознак.

### 3.2 Аналіз результатів клініко-ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт

#### 3.2.1 Клініко-ортопедичні прояви пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом

В усіх хворих, які були під нашим спостереженням, клінічними ознаками рахітоподібного ураження були, в першу чергу, зміни зі сторони кісткової системи. Найбільш ранніми та характерними ознаками фосфат-діабету (ВДРР) у всіх хворих було відставання у рості, фізичному розвитку та поява постійно прогресуючих деформацій нижніх кінцівок. При цьому типі рахітоподібного захворювання клінічні ознаки захворювання ставали помітними до кінця другого, початку третього року життя, що видно з Таб. 3.2.

Таблиця 3.2 - Поява клінічних проявів захворювання

| Стать    | Час проявлення клінічних змін, у роках |         |         |         |        |
|----------|----------------------------------------|---------|---------|---------|--------|
|          | 1-1,5                                  | 1,5-2   | 2-3     | 3-5     |        |
|          | Кіл-сть                                | Кіл-сть | Кіл-сть | Кіл-сть | Всього |
| Чоловіча | -                                      | 3       | 5       | 2       | 10     |
| Жіноча   | 1                                      | 3       | 5       | 1       | 10     |

Але значно раніше виникали симптоми, що спостерігаються при звичайному вітамін - D- дефіцитному рахіті - “чотки” на ребрах, “браслети ” на зап'ястках, деформація черепа та ін. Що пояснюється ураженням кісткової тканини остеомаліаційним процесом.

При аналізі характеру деформацій встановлено, що деформуються обидва сегменти нижніх кінцівок з перевагою варусного викривлення гомілок і стегон. Деформації інших відділів скелету були значно менше виражені. В 3-х випадках діти переставали ходити через біль в кістках.

Характерними є деформації стегон розташовані в нижній третині, а на гомілці - у верхній і нижній третині. Таким чином, деформації н/кінцівок при фосфат-діабеті можна охарактеризувати як О-подібні, коли відстань між медіальними виростками стегнових кісток у обстежуваних дітей досягала 18-23 см в положенні стоячи (Рис. 3.6).



Рисунок 3.6 - Фото. Зовнішній вигляд хворого на ВДРР.

У більшості випадків деформації стегон і гомілок мають двохплощинний характер, так як наявна антекурвація на всьому протязі діяфізу довгих кісток. Однак деформації у фронтальній площині більш були виражені і переважали над деформаціями в сагітальній площині (Таб. 3.3). Майже у всіх хворих спостерігався елемент торсії кісток гомілки.

Таблиця 3.3 - Аналіз характеру деформацій кісток хворих на ВДРР

| Характер деформації  | Код пацієнта |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | всього |
|----------------------|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------|
|                      | 1            | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |        |
| Варус стегна         | +            | + | + | + | + | + | + | + | + | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | 20     |
| Варус гомілки        | +            | + | + | + | + | + | + | + | + | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | 20     |
| Антекурвація стегна  |              |   |   | + | + | + |   |   | + |    |    |    | +  |    |    |    |    |    |    |    | 4      |
| Антекурвація гомілки | +            | + |   |   | + | + |   | + | + |    | +  | +  |    | +  |    | +  |    |    |    |    | 10     |
| Стегно               |              |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | +  |    |    |    |    |    |    |    | 1      |
| Гомілка              | +            |   |   |   | + | + | + |   | + |    | +  |    |    | +  |    | +  | +  |    |    | +  | 11     |

Ходити діти починали після 1,5 річного віку. Звертають на себе увагу невпевнена «качина» хода 45% (9 хворих), адинамія 35% (7 хворих), відставання в рості у всіх хворих на 8 - 23 см. Відставання цих дітей в рості від фізіологічних норм було на 15% (сер. показник), і супроводжувалось відповідністю маси тіла до зросту.

М'язова слабкість та втомлюваність пацієнтів з ВДРР не були провідними клінічними симптомами. Фосфат-діабет - спадкова хвороба і при вивченні анамнестичних даних ми не рідко виявляли низький зріст у батьків або родичів хворого 20% (4 дітей), найбільш часто ознаки захворювань мали матері, сестри та бабусі.

У дітей з фосфат-діабетом клінічно видимих симптомів сечовидільної системи не було.

Хлопчики та дівчатка хворіють на фосфат-діабет в рівній мірі.

### 3.2.2 Рентгенологічна картина вітамін-D-резистентного рахіту

Рентгенологічне дослідження є провідним у вивченні ВДРР та встановленні ступеня ураження кісткової тканини, визначенні виду та величини деформації кісток та співвідношення у суглобах.

При дослідженні 20-ти хворих на ВДРР (фосфат-діабет) бралися до уваги рентгенологічні симптоми, що наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 - Рентгенологічні симптоми, що характеризують ВДРР

| Основні              | Додаткові                                |
|----------------------|------------------------------------------|
| Системний остеопороз | Зміни в епіфізах і метафізах             |
| Зміни в зонах росту  | Зони Лоозера                             |
| Деформації кісток    | Компенсаторні зміни - робоча гіпертрофія |
|                      | Асептичний некроз                        |

Основною та типовою ознакою при фосфат-діабеті був системний остеопороз. Цей симптом притаманний усім хворим і різнився лише за ступенем вираженості. Внаслідок зменшення кількості кісткових балок в одиниці об'єму кістки структура її ставала більш «прозорою». Але ця ознака є суб'єктивною і залежить як від індивідуального сприйняття зображення, так й умов виконання знімків. Об'єктивним проявом остеопорозу є розширення кістково-мозкового каналу і значне стоншення коркового шару, навіть його розволокнення. Губчаста кістка мала «грубопетлисту» структуру (Рис. 3.7).



Рисунок 3.7 - Рентгенограма хв-го В. 5р., системний остеопороз, грубопетляста структура.

Такою ж характерною ознакою ВДРР, притаманною для всіх хворих, були зміни форми та структури епіметафізарних зон росту довгих кісток. Ці зміни полягали в нерівномірному розширенні зон росту, нечіткості або відсутності зон енхондральної осифікації (Рис. 3.8).

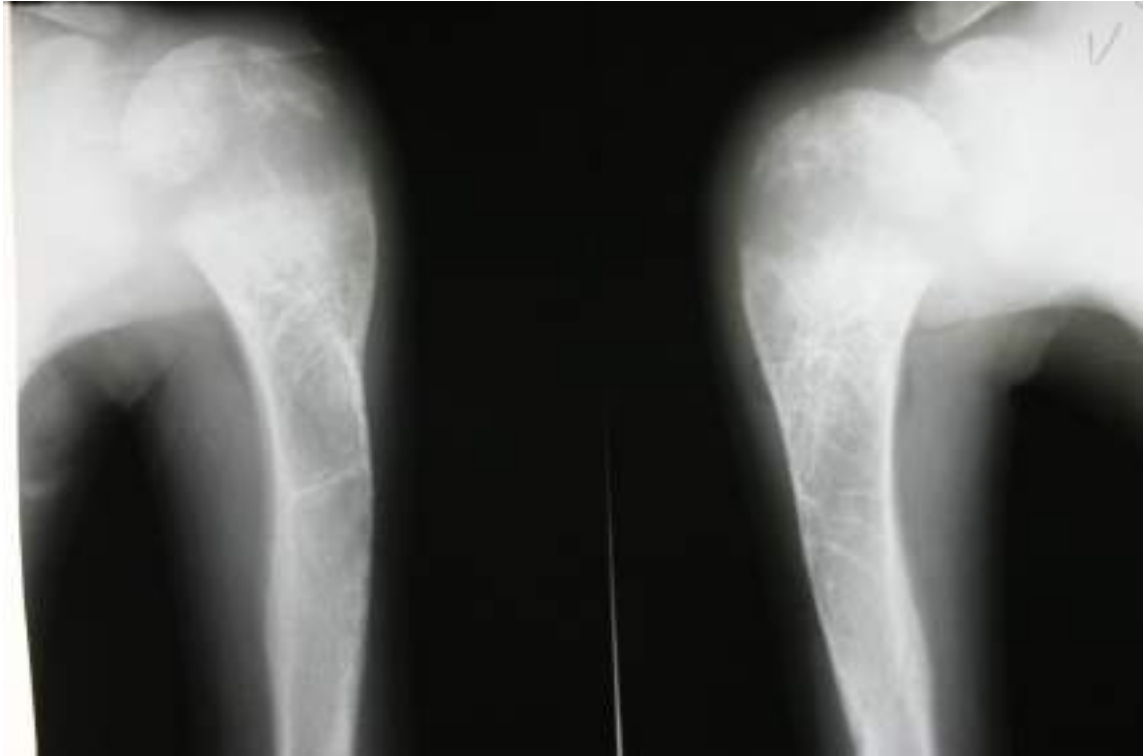


Рисунок 3.8 - Рентгенограма хв-го М. 9р., нерівномірне розширення зони росту, відсутність зони енхондральної осифікації.

У всіх хворих також відмічалися деформації нижніх кінцівок, у верхніх вони були відсутні або виражені несуттєво (двоє хворих з деформацією кісток передпліччя та плечової кістки). У нижніх кінцівках спостерігалися двоплощинні деформації стегон та кісток гомілок, вираженість варусного компонента переважала над ступенем антекурвації (Рис. 3.9). Лише в одному спостереженні (5%) була вальгусна деформація кісток гомілки.

При наявності викривлень довгих кісток зони росту ставали асиметричними (розширеними у внутрішньому відділі при варусній деформації і в зовнішньому відділі при вальгусній деформації). Наведені зміни у хрящовій пластинці росту, що залежали від виду деформації, свідчать, що у відділі з підвищеною концентрацією напруги відбувалися уповільнення енхондральної осифікації при нормальному перебігу хондрогенезу.

У зв'язку з вираженими деформаціями нижніх кінцівок у фронтальній площині щілина колінного та гомілковоступневого суглобів у цих хворих значною мірою була відхилена від горизонтальної площини.



Рисунок 3.9 - Рентгенограма хв-го К. 4 р., виражена варусна деформація стегон і гомілок.

Окрім деформацій кінцівок у 25% хворих (5 осіб) була виявлена деформація таза у вигляді так званого «карткового серця» (Рис. 3.10), що залежало від ступеня вираженості системного остеопорозу. Характерна деформація тазу часто поєднувалася з *coxa vara*.



Таким чином, у всіх хворих, що знаходилися під нашим спостереженням, були виявлені основні типові рентгенологічні симптоми, а саме: системний остеопороз, перебудова зон росту та деформація кісток.

Окрім основних рентгенологічних симптомів ниркової остеодистрофії були встановлені додаткові ознаки, такі як: зміни в епіфізах і метафазах довгих кісток, зони Лоозера, компенсаторні зміни та асептичний некроз.

Зміни в епіфізах у 55% (11 хворих) полягали в нерівномірній їх осифікації (неоднорідна структура), нечіткості контурів, а іноді у збільшенні поперекового розміру (Рис. 3.11). Останнє спостерігалось як компенсаторне явище при первинному розширенні поперечника метафізу. Крім того, змінювалася і форма епіфізу. Так, у деяких випадках вони набували трикутної форми. Ці зміни відбувалися не тільки в кістках нижніх кінцівок (епіфізи стегнових кісток (Рис. 3.12), але й верхніх кінцівок (епіфізи променевих кісток (Рис. 3.13).

Перебудова метафізів, що була виявлена у 65% хворих (13 осіб), полягала, насамперед, у збільшенні його розміру та формуванні кісткових виступів по внутрішній поверхні (Рис. 3.14, 3.15). Структура метафізу могла бути неоднорідною, і частіше виявлялася поперекова зчерченість, що свідчило про поштовхоподібний ріст кісток (Рис. 3.16). Ця поперекова зчерченість могла поширюватися не тільки на метафіз, але й на значну частку діяфізу (Рис. 3.17).

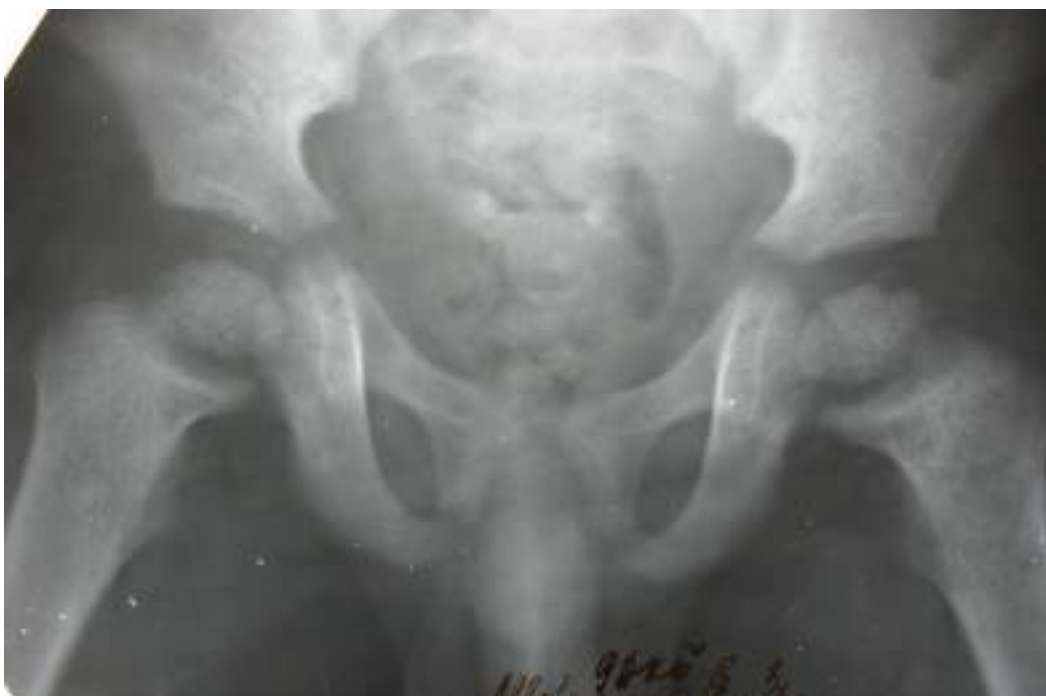


Рисунок 3.11 - Рентгенограма хв-го Ш. Зр., нерівномірна осифікація, нечіткість контурів епіфізів.

Зони Лоозера (15% 3-є хворих) виникали в ділянці кістки, що найбільше навантажувалася. Рентгенологічно це був щілиноподібний дефект кістки, який займав увесь чи частину поперечника кістки на висоті викривлення (Рис. 3.18).



Рисунок 3.12 - Рентгенограма хв-го Я. 7р., трикутна форма проксимальних епіфізів стегнових кісток.

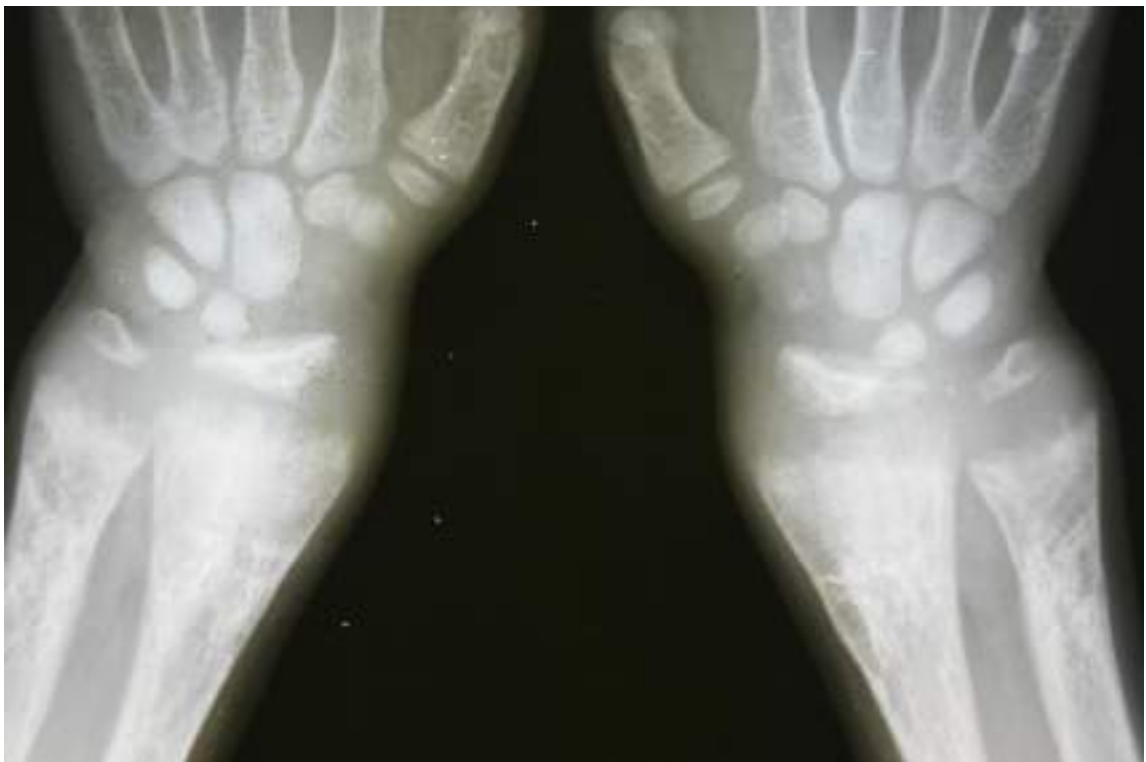


Рисунок 3.13 - Рентгенограма хв-го М. 9р., трикутна форма епіфізів променевих кісток.



Рисунок 3.14 - Рентгенограма хв-го Ч. 10р., збільшення поперечника метафазу великогомілкової кістки та формування кісткового виступу по внутрішній поверхні.



Рисунок 3.15 - Рентгенограма того ж хворого, формування дзьобоподібного виступу по внутрішній поверхні проксимального метафазу правої стегнової кістки.



Рисунок 3.16 - Рентгенограма хв-го П. 16р., поперекова зчерченість проксимального метафізу великогомілкових кісток.



Рисунок 3.17 - Рентгенограма хв-го Ш. 10р., поперекова зчерченість дистального метафізу і значної частки діафізу стегнової кістки.



Рисунок 3.18 - Рентгенограма хв-го М. 9р., зона Лоозера по передній поверхні діяфізу лівої великогомілкової кістки.



Рисунок 3.19 - Рентгенограма хв-го Я. 8р., робоча гіпертрофія стегнових і гомілкових кісток у вигляді потовщення коркового шару по задньо-внутрішній поверхні.

Майже у всіх хворих (85%) можна було простежити прояви компенсації переважно у вигляді робочої гіпертрофії. Спостерігалось потовщення коркового шару на увігнутому боці викривленої кістки, а саме: по задній та медіальній поверхнях стегнових та гомілкових кісток (Рис. 3.19).

Ще однією із додаткових рентгенологічних ознак фосфат-діабету був асептичний некроз, який спостерігався у 10% (двох хворих). Ділянки обмеженого некрозу були виявлені у блоці таранної кістки та у медіальному виростковій стегнової кістки.

Частота додаткових рентгенологічних симптомів фосфат-діабету, що спостерігалися у наших хворих, подана в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 - Аналіз характеру розподілу додаткових рентгенівських симптомів у хворих на ВДРР

| R-симптоми                   |         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | Всього |
|------------------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------|
| Зміни в епіфізах і метафізах | епіфіз  | + |   | + | + |   | + | + |   | + |    |    | +  |    |    | +  |    | +  |    | +  | +  | 11     |
|                              | метафіз | + | + |   |   | + | + | + |   |   | +  |    |    | +  | +  |    | +  | +  | +  | +  | +  | 13     |
| Зони Лоозера                 |         |   |   | + |   |   |   |   |   |   |    | +  |    |    |    | +  |    |    |    |    |    | 3      |
| Робоча гіпертрофія           |         | + |   | + | + | + | + | + | + | + |    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +  |    | +  | +  | 17     |
| Асептичний некроз            |         |   |   |   | + |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | +  |    |    |    | 2      |

Слід зауважити, що на відміну від звичайного рахіту, рентгенологічні симптоми при фосфат-діабеті мають деякі особливості. Перебудова в зонах росту присутня при обох захворюваннях, але при ВДРР вираженої бокалоподібної деформації метафізів і продавлювання епіфіза в товщу метафізу, як правило, не спостерігається. Також характерними для фосфат-діабету є розширення метафізів та компенсаторне збільшення поперечника епіфіза, і, крім того, відсутність гальмування остеогенезу (ядра окостеніння з'являються відповідно віку дитини).

У всіх хворих ми також відмічали двоплощинні деформації стегон і кісток гомілок, вираженість варусного компоненту переважала над ступенем антекурвації. Вершина викривлення стегнових кісток була в нижній третині, а кісток гомілки в верхній та нижній третині. У зв'язку з вираженими деформаціями нижніх кінцівок у фронтальній площині щілина колінного і гомілковоступневого суглобів у цих хворих в значній мірі була відхилена від горизонтальної площини - в 20% (4-х хворих) у зв'язку з вираженою деформацією гомілки ми спостерігали

підвивих в гомілковоступневому суглобі. Через порушення механічної міцності кістки, розширення і розрихлення проксимальних зон росту стегна, у 80% (16-ти хворих) з фосфат-діабетом ми відмічали соха vara, що рентгенологічно нагадує соха vara rahitica. Ендостальна резорбція кістки з розширеним кістково-мозковим каналом у цієї групи хворих зустрічалась рідко.

### 3.3 Статистичний аналіз результатів клініко-рентгенологічної картини вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту.

Враховуючи досить велику схожість клініко-рентгенологічних проявів рахітичного процесу при спадкових формах порушення метаболізму вітаміну D, ми звернулись до статистичних методів виявлення тенденцій в проявах деяких ознак (таб. 2.5). І проаналізувавши ці показники, виявили невелику кількість статистично достовірних ознак того чи іншого виду та типу спадкового рахіту (таб. 3.7)

Таблиця 3.7 - Аналіз достовірних клініко-рентгенологічних ознак ВДЗР1 та ВДРР за Фішером

|                                           | ВДЗР1 | ВДЗР2 | ВДРР |
|-------------------------------------------|-------|-------|------|
| відставання в рості                       |       |       | √    |
| порушення ходи                            |       |       | √    |
| поліурія                                  |       |       | √    |
| системний остеопороз                      |       |       | √    |
| грубо-петляста структура                  |       |       | √    |
| таз (карткове серце)                      |       |       | √    |
| трикутна форма епіфізу                    |       |       | √    |
| зони Лоозера                              |       |       | √    |
| робоча гіпертрофія                        |       |       | √    |
| нерівномірне розширення зони росту        |       |       | √    |
| відсутність зони енхондральної осифікації |       |       | √    |
| сплощення потиличної ділянки              | √     |       |      |
| раннє закриття великого тім'ячка          |       | √     |      |
| неспокій                                  | √     | √     |      |
| поганий сон                               | √     | √     |      |
| посмикування уві сні                      | √     | √     |      |
| кісткові виступи метафізу                 |       | √     |      |
| двоконтурність зони росту                 | √     | √     |      |

З таблиці 3.7 видно статистично значимі клініко-рентгенологічні прояви рахітичного процесу, які можуть слугувати патогномонічними ознаками для того чи іншого спадково обумовленого рахіту. Решта ознаки, які ми вивчали в дітей з D-залежним та D-резистентним рахітом були притаманні всім формам, або не мали статистично значимих диференційних відмінностей.

Так, при огляді пацієнта з вітамін-D-резистентним рахітом, на користь останнього будуть слугувати такі статистично-значимі ознаки, як: відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортикального шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації (таб. 3.7).

Натомість, вітамін-D-залежному рахіту притаманні більш загально рахітичні прояви раннього віку, такі як: неспокій, поганий сон, посмикування уві сні, двоконтурність зони росту. Також ми знайшли статистично значимі ознаки, які можуть в більшості випадків диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу, а саме: сплюснення потиличної ділянки більш притаманне ВДЗР1, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь ВДЗР2.

Отже, підсумовуючи аналіз клініко-рентгенологічних проявів генетично-зумовлених рахітоподібних захворювань, необхідно зазначити, що ознаки рахітичного процесу в більшості випадків дуже схожі і тільки за невеликою кількістю клінічних ознак можна запідозрити той чи інший тип рахіту. Тому, на нашу думку, можна стверджувати, що клініко-рентгенологічна картина може використовуватись лише як віддзеркалення динамічних процесів в лікуванні спадково-зумовленого рахітичного процесу і для диференційної діагностики може використовуватись лише за невеликою кількістю деяких клініко-рентгенологічних ознак.

#### 4 МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РАХІТОПОДІБНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Сучасно «модне» поняття структурно-функціонального стану кісткової тканини є доволі об'ємним та комплексним. Зрозуміло, що воно включає в себе показники, що несуть відображення механічних та біохімічних властивостей кісткової тканини, а також її динамічні характеристики. І як пояснює нам Wikipedia, словосполучення «структурно-функціональний» відноситься в медицині до процесів в клітині чи тканині, які властиво мають «характерний власний метаболізм та здатність до самовідтворення». Відомо багато різних методів та методик (генетичні, рентгенографічні, гістоморфометричні, а також біохімічні та ін.), які дозволяють вивчати ці властивості, структуру та функції кісткової тканини. Найбільш доступними серед них у пацієнтів з рахітоподібним захворюваннями (саме в нашій державі) є біохімічний та рентген-денситометричний методи. Але, на нашу думку, рентген-денситометричний метод є занадто шкідливим для дитячого організму, зважаючи на шкідливість рентгеновських променів, тому структуру та функцію кісткової тканини при рахітичному процесі ми вивчали більш глибоко за допомогою вивчення показників кісткового обміну, які відображають суть процесів, що відбуваються за патологічної генетично зумовленої поломки. Також слід зауважити, що денситометрія лише констатує факт зміни мінеральної щільності кісткової тканини, є не швидкоплинною, а також не завжди відображає стан кісткової тканини на ранніх етапах остеомаліціального процесу.

Пізнання метаболізму здорової кісткової тканини неможливе без розуміння елементарних основ будови кісткової тканини, процесів її утворення та деградації.

Проте, морфологію та біохімію кісткової тканини потрібно розглядати не тільки з позицій наявності її клітинного складу (остеобласти, остецити, остеокласти та ін.), органічної та мінеральної основи кістки, а і з позицій розуміння динамічності процесів утворення кісткового матриксу та його мінералізації, резорбтивних процесів у кістковій тканині, її ремоделювання та

багатьох локальних і системних механічних та хімічних факторів, що впливають на «життя» кістки в різні вікові періоди.

Під нашим спостереженням було 167 дітей. Хлопчиків було 97, дівчаток - 70. Нозологічно статевий розподіл пацієнтів представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Нозологічний розподіл хворих на рахітоподібні захворювання

| Нозологія  | дів. | хл. | Всього |
|------------|------|-----|--------|
| ВДДР       | 14   | 14  | 28     |
| ВДЗР1      | 22   | 26  | 48     |
| ВДЗР2      | 14   | 25  | 39     |
| ВДЗР(COL1) | 6    | 7   | 13     |
| ВДРР       | 14   | 25  | 39     |
| Всього     | 70   | 97  | 167    |

Як видно з даної таблиці, в групі хворих на ВДЗР2 та ВДРР чоловіча стать переважала вдвічі, хоча в літературі така закономірність не спостерігається (Рис. 4.1).

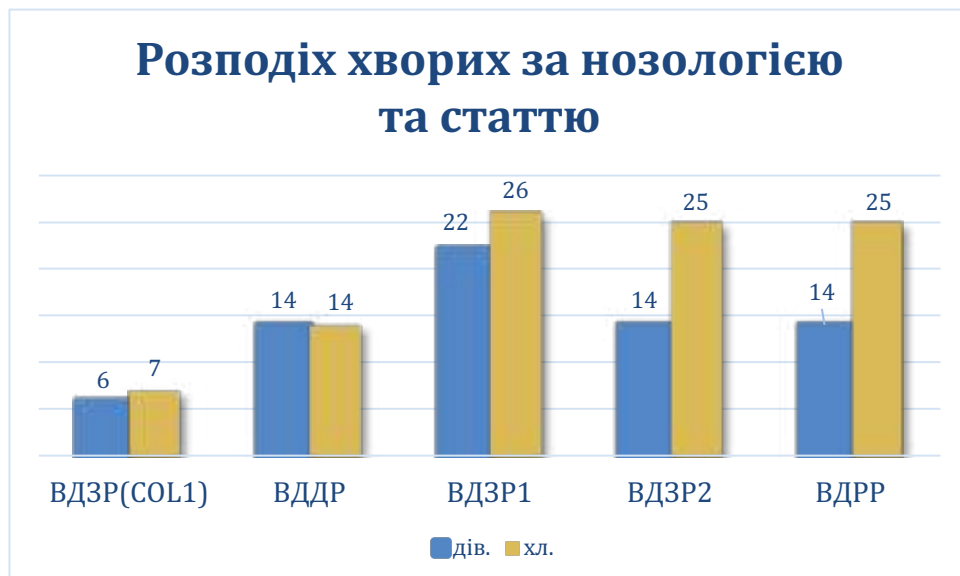


Рисунок 4.1 - Графічне зображення розподілу пацієнтів, які були лабораторно обстежені, за нозологією та статтю.

Дослідження кальцію та фосфору крові встановило, що у всіх групах середні показники були в межах вікової норми, лише при обстеженні ВДРР

спостерігалось зниження рівня фосфору крові (avg фосфору крові - 0,62 ммоль/л) (Рис. 4.2).

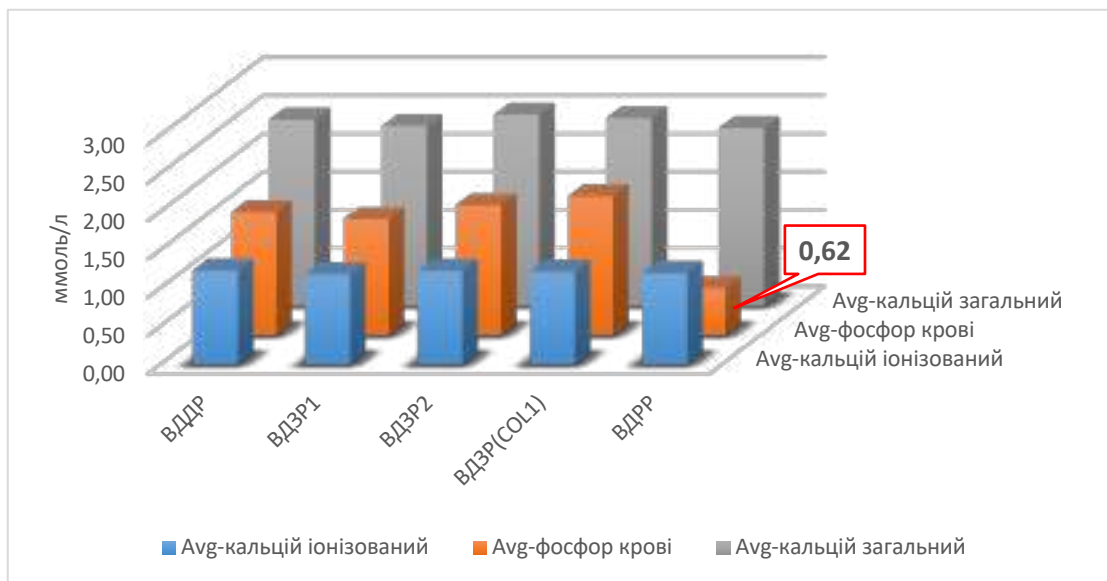


Рисунок 4.2 - Діаграма. Показники кальцію та фосфору крові в досліджуваних групах пацієнтів (середні показники).

Дослідження маркерів кісткового метаболізму, процесів ремоделювання кістки, різних форм вітаміну-D мали деякі особливості в залежності від нозологічної групи (Таб. 4.2), тому решта досліджень слід розглядати окремо.

Таблиця 4.2 - Графічне зображення. Показники крові та сечі у пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями (М±м, до лікування).

| Діагноз клінічний | Стать | Вікова група | Кальцій Іонізований М±м | Фосфор Крові М±м | Кальцій Загальний М±м | Кальцидіол М±м | Кальцитріол М±м | Паратгормон Інтактний М±м | Остеокальцин М±м | кальцій сечі (добовий) М±м | фосфор сечі (добовий) М±м | PINP М±м       | B-CTX М±м |
|-------------------|-------|--------------|-------------------------|------------------|-----------------------|----------------|-----------------|---------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|----------------|-----------|
| 1                 | 2     | 3            | 4                       | 5                | 6                     | 7              | 8               | 9                         | 10               | 11                         | 12                        | 13             | 14        |
| ВДР               | ж     | 1-2 р.       | 1,23±0,02               | 1,70±0,12        | 2,43±0,06             | 29,92±3,99     | 90,00±2,67      | 36,66±9,52                | 32,87±9,47       | 1,02±0,05                  | 5,50±0,59                 | 570,67±134,82  | 1,02±0,23 |
|                   | ж     | 2-3 р.       | 1,25                    | 1,75             | 2,44                  | 22,40          | 89,00           | 38,90                     | 20,20            | 1,20                       | 6,00                      | 877,00         | 1,10      |
|                   | ж     | 3-5 р.       | 1,26±0,04               | 1,59±0,05        | 2,57±0,06             | 24,80±1,96     | 81,20±3,83      | 27,10±5,10                | 26,48±10,82      | 1,12±0,12                  | 5,76±0,50                 | 498,60±54,68   | 0,98±0,12 |
|                   | ж     | 9-16 р.      | 1,13±0,03               | 1,43±0,03        | 2,33±0,12             | 25,60±10,08    | 79,00±12,00     | 28,16±11,45               | 79,47±9,25       | 1,05±0,15                  | 6,40±0,30                 | 569,00±390,00  | 0,58±0,24 |
|                   | ч     | 1-2 р.       | 1,30±0,01               | 1,65±0,04        | 2,42±0,05             | 26,24±4,83     | 90,00±3,66      | 38,44±9,34                | 71,02±8,42       | 1,02±0,16                  | 5,80±0,49                 | 671,80±49,38   | 1,67±0,12 |
|                   | ч     | 2-3 р.       | 1,21±0,04               | 1,53±0,08        | 2,40±0,05             | 17,89±1,44     | 82,00±6,99      | 39,46±9,41                | 56,10±26,40      | 1,03±0,17                  | 6,28±0,70                 | 601,00±130,04  | 1,29±0,26 |
|                   | ч     | 3-5 р.       | 1,24±0,03               | 1,62±0,09        | 2,44±0,02             | 26,36±6,05     | 81,00±7,02      | 32,74±1,99                | 13,23±8,02       | 1,50±0,30                  | 6,57±0,84                 | 493,33±166,73  | 0,55±0,22 |
|                   | ч     | 5-9 р.       | 1,20                    | 1,73             | 2,58                  | 15,31          | 89,00           | 35,30                     | 43,00            | 1,10                       | 5,00                      | 924,00         | 1,70      |
|                   | ч     | 9-16 р.      | 1,20                    | 1,60             | 2,50                  | 17,76          | 76,00           | 25,68                     | 186,30           | 1,50                       | 7,00                      | 253,00         | 0,80      |
| ВДР(COL1)         | ж     | 3-12 м.      | 1,25±0,01               | 2,13±0,06        | 2,58±0,01             | 31,50±1,10     | 153,00±11,00    | 25,75±0,75                | 16,85±3,25       | 1,45±0,05                  | 13,00±1,00                | 1285,50±5,50   | 1,10±0,05 |
|                   | ж     | 1-2 р.       | 1,27                    | 1,90             | 2,47                  | 38,90          | 185,00          | 58,60                     | 32,50            | 1,50                       | 16,00                     | 892,00         | 2,10      |
|                   | ж     | 2-3 р.       | 1,19                    | 1,87             | 2,47                  | 10,00          | 112,00          | 24,80                     | 18,70            | 1,30                       | 15,00                     | 997,00         | 2,30      |
|                   | ж     | 3-5 р.       | 1,20±0,09               | 1,59±0,02        | 2,35±0,01             | 28,50±5,50     | 104,00±9,00     | 44,10±17,90               | 27,60±4,40       | 1,50±0,20                  | 10,70±3,30                | 1035,00±88,00  | 1,70±0,40 |
|                   | ч     | 1-2 р.       | 1,23±0,04               | 1,78±0,10        | 2,50±0,10             | 28,93±4,72     | 124,67±13,54    | 39,27±7,83                | 30,10±7,00       | 1,33±0,13                  | 11,73±1,39                | 1022,67±140,93 | 2,00±0,26 |
|                   | ч     | 3-5 р.       | 1,22±0,02               | 1,81±0,07        | 2,45±0,03             | 11,48±3,05     | 85,50±9,92      | 30,57±5,21                | 27,88±11,32      | 1,40±0,09                  | 12,75±2,36                | 1034,00±90,39  | 2,03±0,23 |
|                   | ч     | 3-5 р.       | 1,22±0,02               | 1,81±0,07        | 2,45±0,03             | 11,48±3,05     | 85,50±9,92      | 30,57±5,21                | 27,88±11,32      | 1,40±0,09                  | 12,75±2,36                | 1034,00±90,39  | 2,03±0,23 |
| ВДР1              | ж     | 1-2 р.       | 1,21±0,02               | 1,55±0,04        | 2,44±0,04             | 33,17±4,54     | 61,53±3,73      | 56,68±8,79                | 86,34±14,28      | 1,37±0,11                  | 8,52±1,01                 | 1055,47±36,52  | 1,72±0,14 |
|                   | ж     | 2-3 р.       | 1,15±0,02               | 1,53±0,09        | 2,45±0,05             | 36,63±6,63     | 57,75±5,65      | 49,25±10,51               | 52,50±15,41      | 1,38±0,07                  | 7,29±0,44                 | 1016,50±64,46  | 1,66±0,09 |
|                   | ж     | 3-5 р.       | 1,13                    | 1,43             | 2,29                  | 64,20          | 79,00           | 67,00                     | 75,00            | 1,30                       | 6,30                      | 788,00         | 1,98      |
|                   | ч     | 3-12 м.      | 1,17±0,03               | 1,48±0,13        | 1,85±0,61             | 32,10±0,10     | 55,00±12,00     | 73,75±4,25                | 51,50±4,50       | 1,60±0,30                  | 6,75±2,85                 | 1062,00±173,00 | 1,90±0,20 |
|                   | ч     | 1-2 р.       | 1,19±0,01               | 1,51±0,05        | 2,32±0,04             | 28,74±3,37     | 61,65±3,99      | 83,39±12,54               | 75,61±7,34       | 1,42±0,09                  | 6,98±0,54                 | 1120,18±37,26  | 1,54±0,08 |
|                   | ч     | 2-3 р.       | 1,21±0,01               | 1,59±0,13        | 2,42±0,07             | 21,75±6,97     | 59,50±22,06     | 137,07±98,98              | 78,26±21,59      | 1,42±0,30                  | 8,83±1,35                 | 877,00±118,70  | 1,89±0,18 |
|                   | ч     | 3-5 р.       | 1,14±0,01               | 1,47±0,17        | 2,43±0,07             | 19,83±3,17     | 48,50±5,50      | 66,05±22,96               | 73,58±12,58      | 1,70±0,40                  | 8,25±0,75                 | 785,00±137,00  | 1,90±0,40 |
|                   | ч     | 9-16 р.      | 1,17                    | 1,52             | 2,23                  | 31,17          | 65,00           | 23,59                     | 175,60           | 1,30                       | 12,00                     | 764,00         | 1,37      |

Таблиця 4.2 - Графічне зображення. Показники крові та сечі у пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями (М±м, до лікування) (закінчення).

| 1      | 2 | 3       | 4         | 5         | 6         | 7           | 8            | 9           | 10           | 11        | 12         | 13             | 14        |
|--------|---|---------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------------|-------------|--------------|-----------|------------|----------------|-----------|
| В/ДЗР2 | ж | 3-12 м. | 1,24      | 1,83      | 2,49      | 8,60        | 75,00        | 20,80       | 91,80        | 1,70      | 13,00      | 1120,00        | 2,10      |
|        | ж | 1-2 р.  | 1,27±0,03 | 1,82±0,08 | 2,52±0,06 | 51,27±21,16 | 225,75±62,80 | 20,10±4,56  | 21,35±4,29   | 1,58±0,45 | 8,38±0,82  | 896,50±303,36  | 1,45±0,27 |
|        | ж | 2-3 р.  | 1,23±0,04 | 1,76±0,03 | 2,55±0,03 | 29,40±7,86  | 131,00±24,22 | 23,38±2,49  | 16,50±3,80   | 1,58±0,28 | 15,83±2,24 | 792,75±66,93   | 1,35±0,15 |
|        | ж | 3-5 р.  | 1,24±0,02 | 1,44±0,21 | 2,55±0,06 | 36,55±5,20  | 143,50±20,18 | 29,22±8,12  | 27,91±14,78  | 1,72±0,41 | 18,30±5,63 | 824,50±30,70   | 1,76±0,43 |
|        | ж | 5-9 р.  | 1,18      | 1,67      | 2,37      | 26,93       | 149,00       | 60,81       | 65,09        | 5,20      | 27,20      | 663,00         | 1,43      |
|        | ч | 3-12 м. | 1,13      | 1,60      | 2,47      | 25,10       | 182,00       | 28,00       | 51,70        | 1,30      | 12,00      | 988,00         | 1,60      |
|        | ч | 1-2 р.  | 1,24±0,02 | 1,76±0,04 | 2,51±0,03 | 32,16±3,23  | 143,77±7,41  | 33,91±4,55  | 36,93±8,50   | 1,68±0,14 | 17,09±3,01 | 1002,62±61,59  | 1,46±0,08 |
|        | ч | 2-3 р.  | 1,26±0,02 | 1,70±0,08 | 2,48±0,09 | 33,35±12,26 | 132,25±20,09 | 45,85±10,32 | 24,47±8,80   | 1,44±0,47 | 25,07±5,31 | 926,75±36,20   | 1,65±0,16 |
|        | ч | 3-5 р.  | 1,22±0,03 | 1,67±0,04 | 2,52±0,04 | 41,20±15,47 | 143,20±23,48 | 39,78±10,02 | 20,60±8,27   | 1,74±0,15 | 19,10±6,16 | 803,40±113,01  | 1,28±0,18 |
|        | ч | 9-16 р. | 1,25±0,02 | 1,75±0,05 | 2,55±0,05 | 29,38±2,63  | 163,00±0,01  | 29,25±8,25  | 84,80±59,80  | 1,90±0,40 | 14,50±8,50 | 676,50±110,50  | 1,73±0,52 |
| В/ДРР  | ж | 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      |
|        | ж | 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 |
|        | ж | 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  | 113,29±24,73 | 1,58±0,32 | 32,90±3,18 | 907,00±73,34   | 2,49±0,18 |
|        | ж | 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 |
|        | ж | 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 |
|        | ч | 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 |
|        | ч | 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 |
|        | ч | 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 |
|        | ч | 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 |
|        | ч | 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 |
|        | ч | 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 |

#### 4.1 Вітамін-D-дефіцитний рахіт

Як вище зазначалось, при ВДДР загально розповсюджені показники крові, а саме: кальцій, фосфор крові були в межах вікових норм (Таб. 4.2).

Більш наглядна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 4.3.

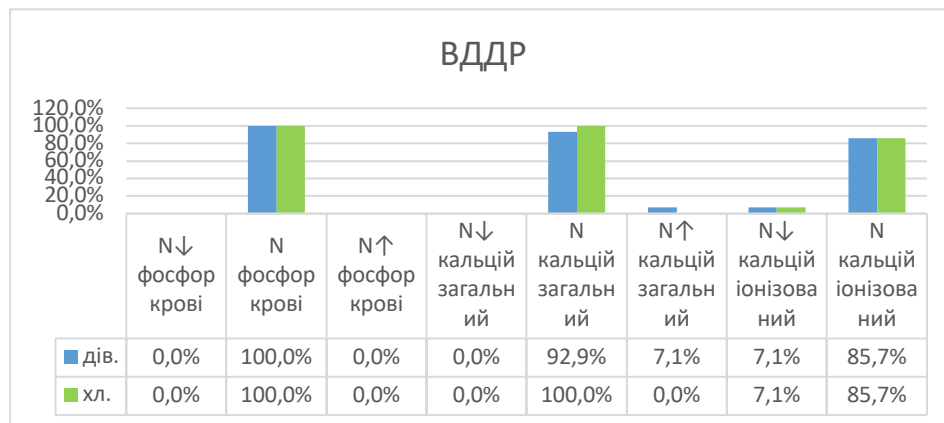


Рисунок 4.3 - Діаграма. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДДР.

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДДР (Таб. 4.2) встановило, що маркер кісткоутворення P1NP був знижений в більше 70% випадків, як у хлопчиків так і в дівчаток. Маркер кісткової резорбції - В-СТх у хлопчиків був в межах вікової норми чи знижений майже в половині випадків. Натомість, в дівчат спостерігалось підвищення кісткової резорбції у всіх випадках (Рис.4.4).

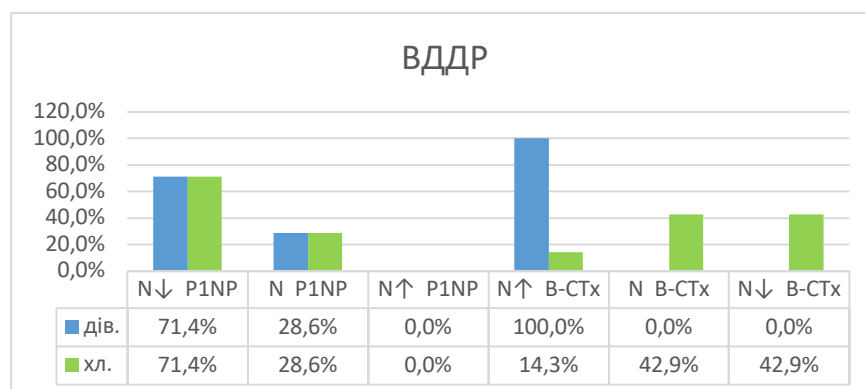


Рисунок 4.4 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції у хворих на ВДДР.

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (Таб. 4.2) - встановило, що при ВДДР в групі

хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках не суттєві, лише спостерігались підвищені показники кісткового обміну - остеокальцину - при нормальних показниках паратгормону (Рис. 4.5).

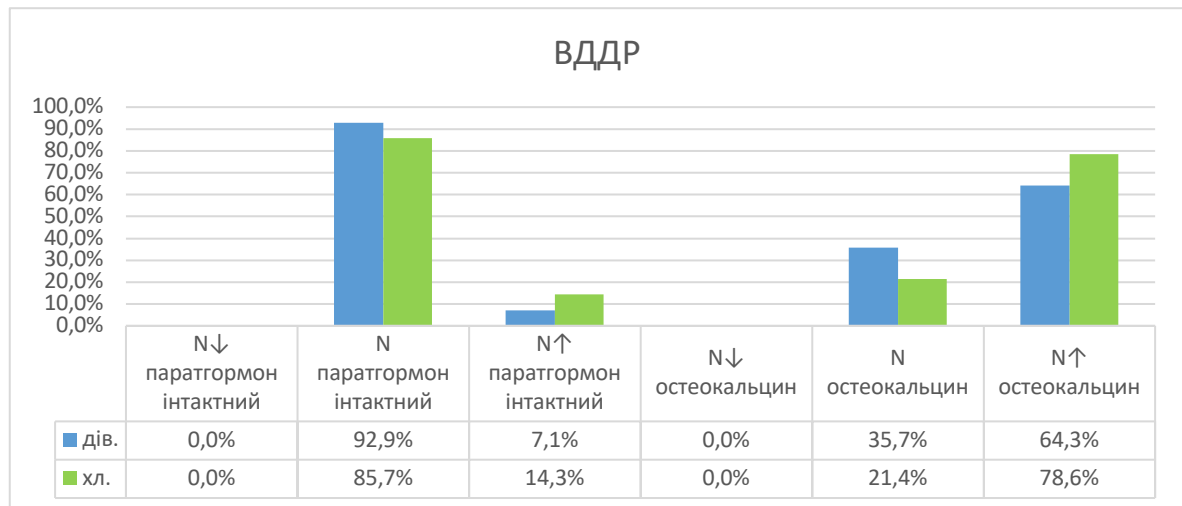


Рисунок 4.5 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників паратіреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДДР.

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-дефіцитний рахіт (Таб. 4.2) показує деякі особливості.

В більшості випадків даної групи пацієнтів ми спостерігали картину, де при знижених показниках кальцидіолу були нормальні показники кальцитріолу (Рис. 4.6).

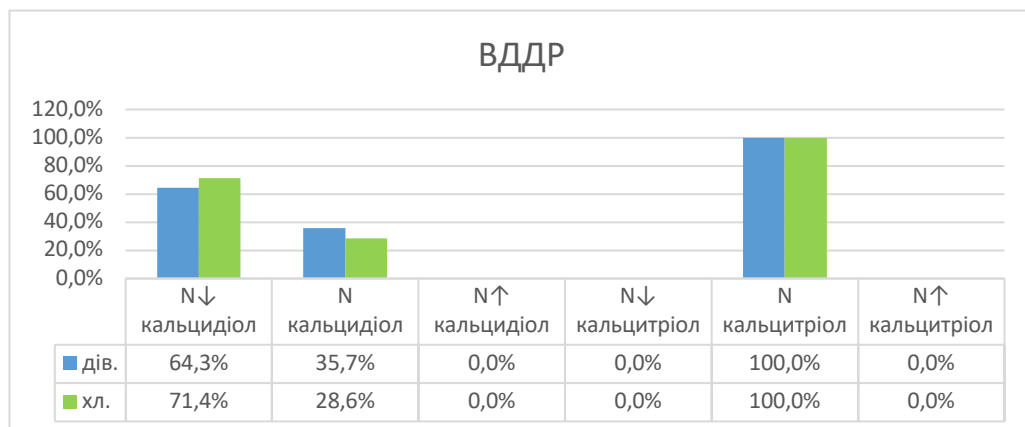


Рисунок 4.6 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДДР.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (Таб. 4.2) встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі (Рис. 4.7). Це, на нашу думку, пов'язано з компенсаторними можливостями дитячого організму для заощадження кальцію та фосфору в кров'яному руслі.

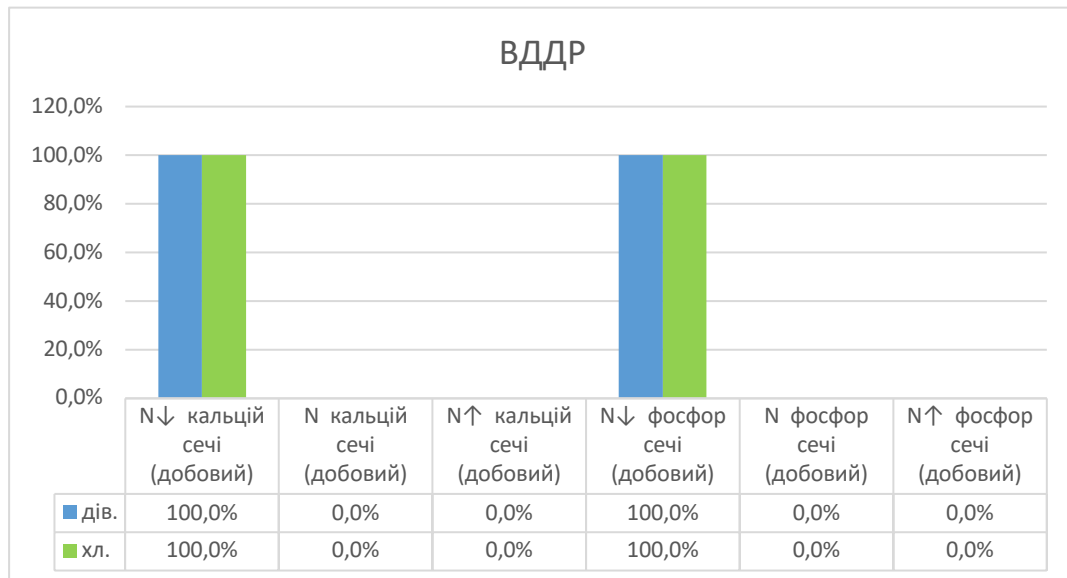


Рисунок 4.7 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДДР.

## 4.2 Вітамін-D-залежний рахіт

### 4.2.1 Вітамін-D-залежний рахіт 1 типу

Як вище зазначалось, при ВДЗР1 загально розповсюджені показники крові, а саме кальцій, фосфор крові були в межах вікових норм (Таб. 4.2).

Більш наглядна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 4.8.

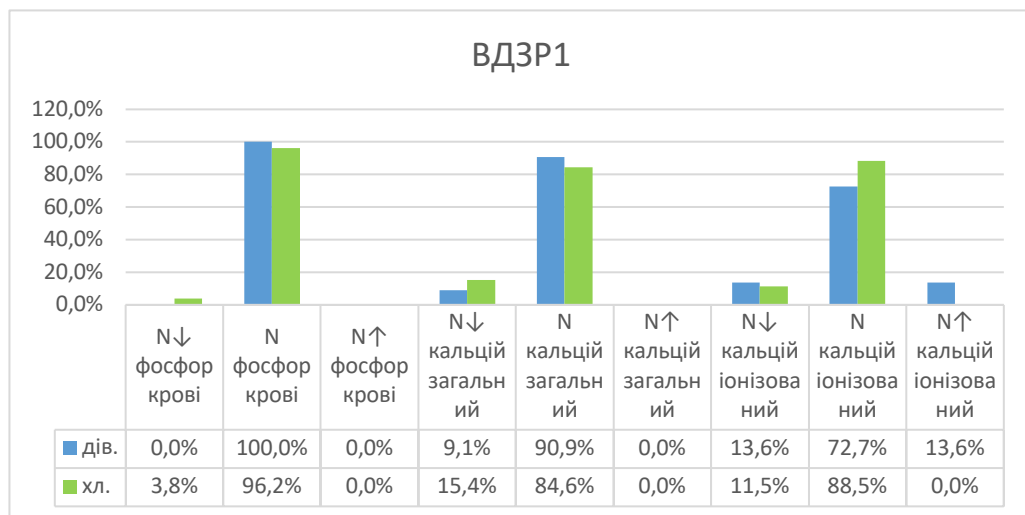


Рисунок 4.8 - Діаграма. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДЗР1.

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДЗР1 (Таб. 4.2) встановило, що маркер кісткоутворення P1NP був в межах вікової норми як у хлопчиків так і в дівчаток (в 80,8% та 95,5% випадках відповідно), маркер кісткової резорбції В-СТх у хлопчиків був в межах вікової норми в 69,2% випадків, натомість, в дівчаток у всіх випадках спостерігались підвищені показники кісткової резорбції (Рис.4.9).

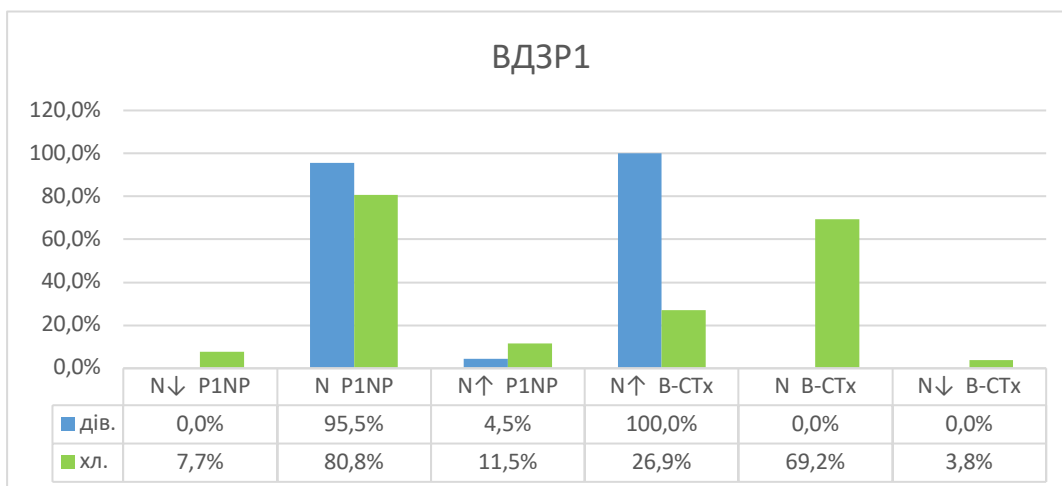


Рисунок 4.9 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції у хворих на ВДЗР1.

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (Таб. 4.2) - встановило, що при ВДЗР1 в групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках не суттєві, та були підвищені в 100% - статеві однаково, а показники паратгормону лише в 50%. (Рис. 4.10).

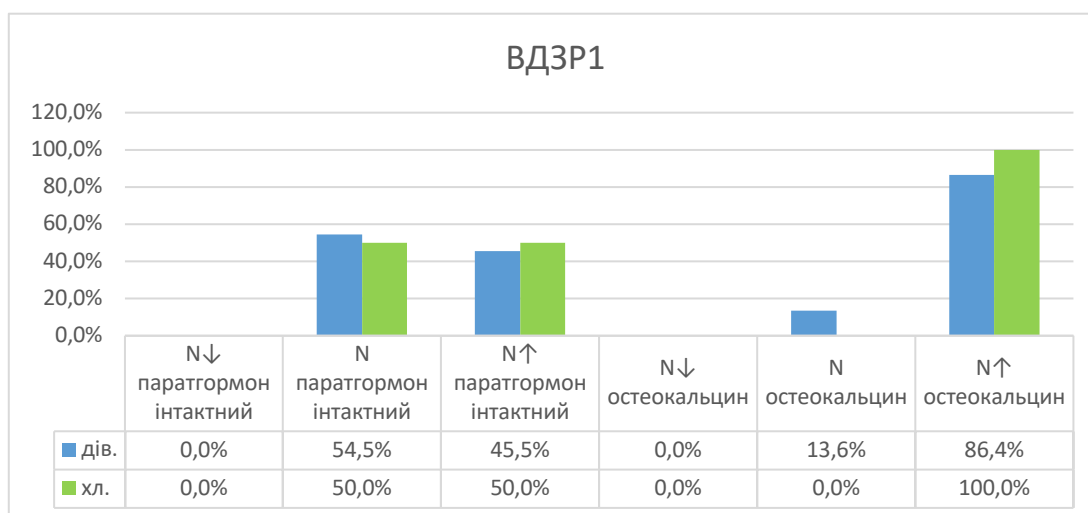


Рисунок 4.10 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДЗР1.

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу (Таб. 4.2) дає можливість виділити деякі особливості.

В групі хлопчиків спостерігались зниження показників кальцидіолу в 57,7% випадків. В межах вікової норми кальцидіол був у 34,6 пацієнтів. У дівчаток картина показника вітаміну-D загального була дещо інша, зниження спостерігалось в 31,8 випадках, нормовіковий показник спостерігався в 50%

випадків. В деяких випадках кальцидіол був підвищений (7,7% - хл. та 18,2% - дів.), що, на нашу думку, пов'язано з підтримуючою терапією рахітичних проявів, яку призначали в невеликих дозах вітаміну-D за місцем проживання (Рис. 4.11)

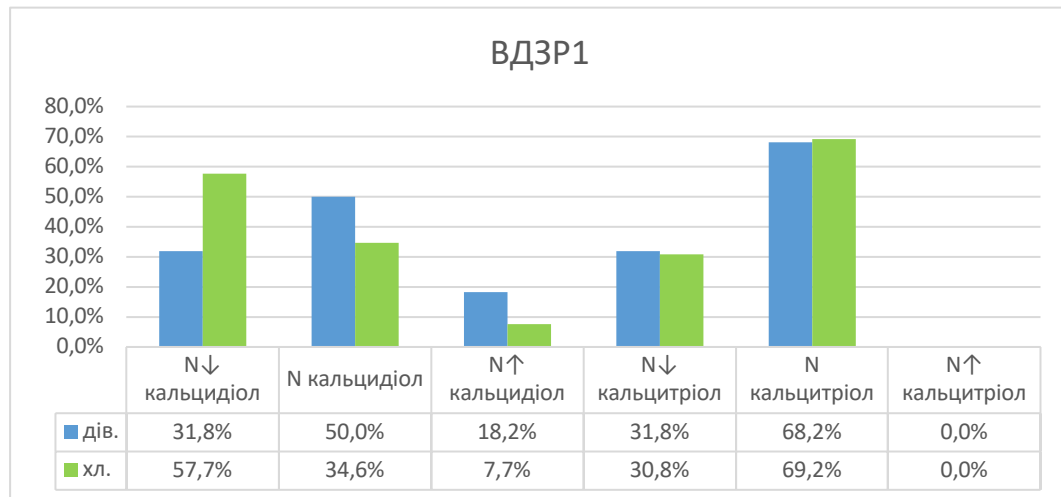


Рисунок 4.11 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДЗР1.

При дослідженні кальцитріолу крові виявлено синхронні коливання показників як у хлопчиків так і в дівчаток. Нормальні показники кальцитріолу спостерігались в дітей, які отримували профілактичну терапію вітаміном-D (68,2% дівчат та 69,2% хлопців). В решті випадків ми виявили зниження показника кальцитріолу. Підвищені показники кальцитріолу при ВДЗР 1 типу не спостерігались.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (Таб. 4.2) встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі (Рис. 4.12). Це, на нашу думку, пов'язано з компенсаторними можливостями дитячого організму для заощадження кальцію та фосфору в кров'яному руслі.

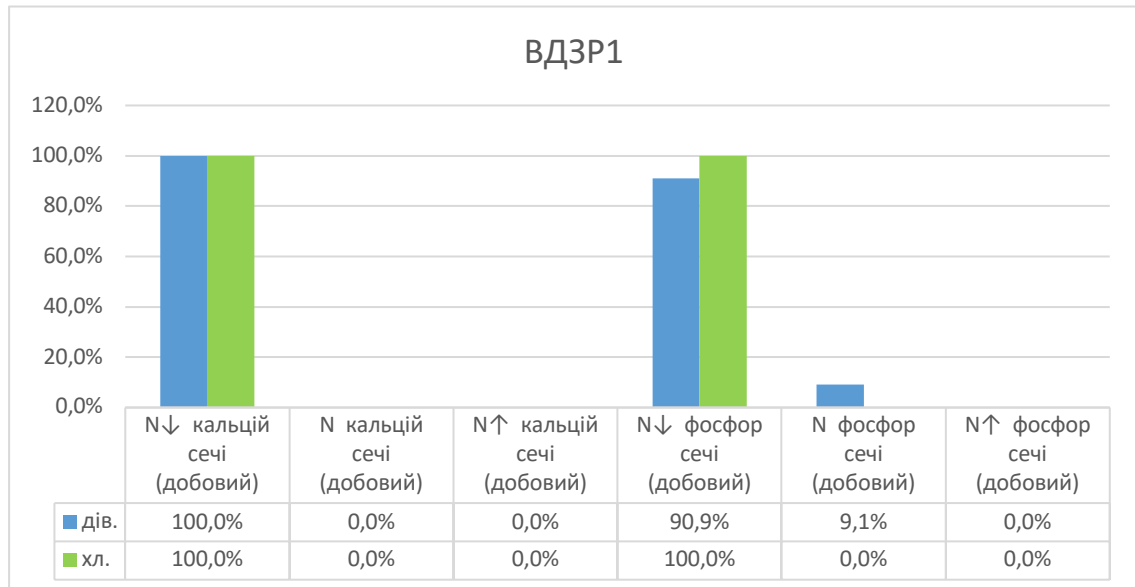


Рисунок 4.12 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДЗР1.

#### 4.2.2 Вітамін-D-залежний рахіт 2 типу

Як вище зазначалось, при ВДЗР2 загально розповсюджені показники крові, а саме: кальцій, фосфор крові були в межах вікових норм (Таб. 4.2).

Більш наглядна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 4.13.

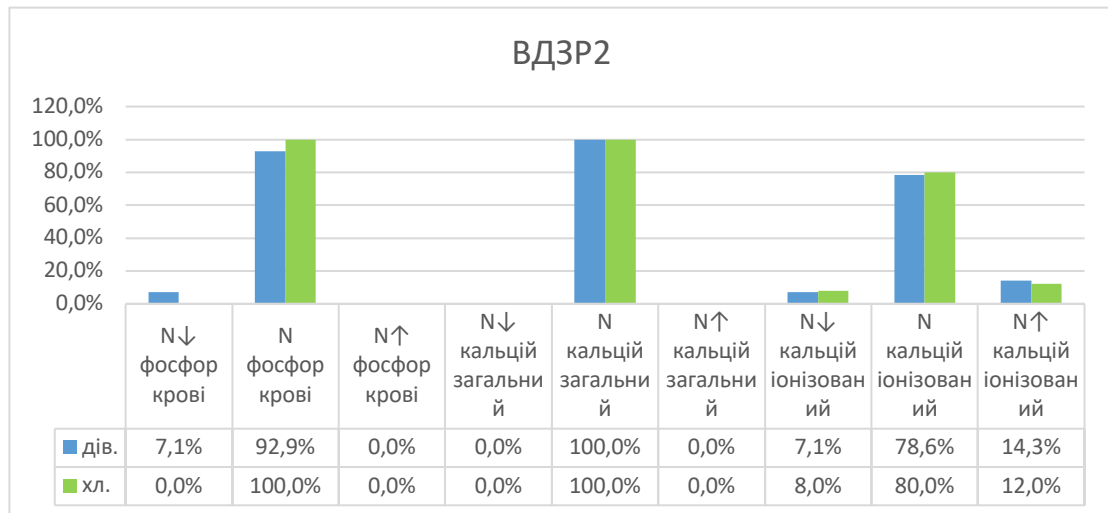


Рисунок 4.13 - Діаграма. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДЗР2.

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДЗР2 (Таб. 4.2) встановило, що маркер кісткоутворення P1NP був в межах вікової норми як у хлопчиків так і в дівчаток (в 68,0% та 57,1% випадках відповідно), в 35,7% жіночої статі та в 24,0% чоловічої статі спостерігалось зниження показника кісткоутворення. Маркер кісткової резорбції В-СТх у хлопчиків був в межах вікової норми в 72,0% випадків, натомість в дівчаток у всіх випадках спостерігались підвищені показники кісткової резорбції (Рис. 4.14).

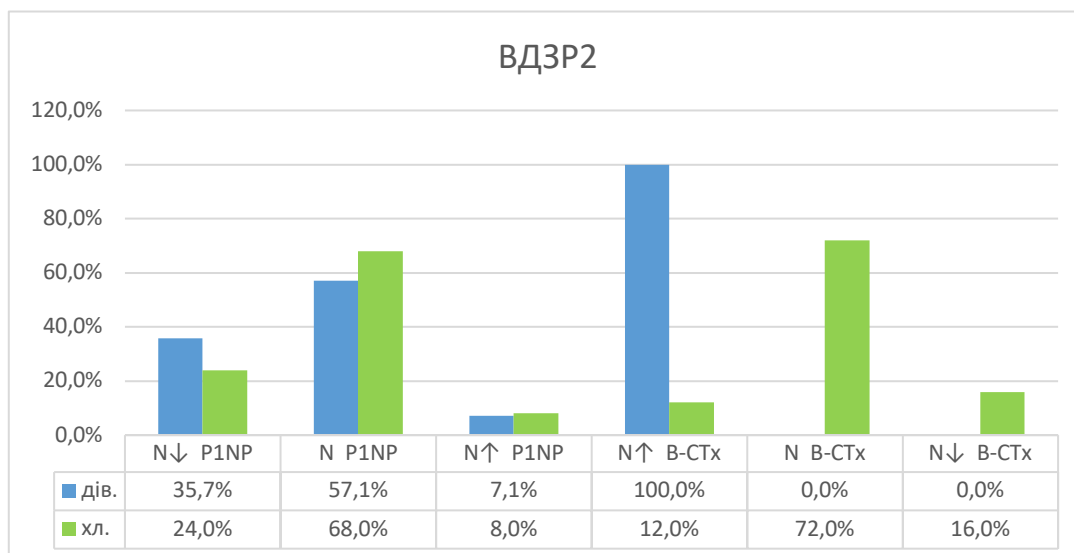


Рисунок 4.14 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції у хворих на ВДЗР2.

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (Таб. 4.2) встановило, що при ВДЗР2 в групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках за статевою ознакою - не суттєві. При ВДЗР 2 типу паратиреоїдний гормон був в межах норми у 92,9% дівчаток та 84,0% хлопчиків. Показники кісткового обміну - остеокальцину - за статтю розподілились без розбіжностей, відсоток зустрічання нормальних та підвищених показників швидкості ремоделювання був близький до формули - 50х50 (Рис. 4.15).

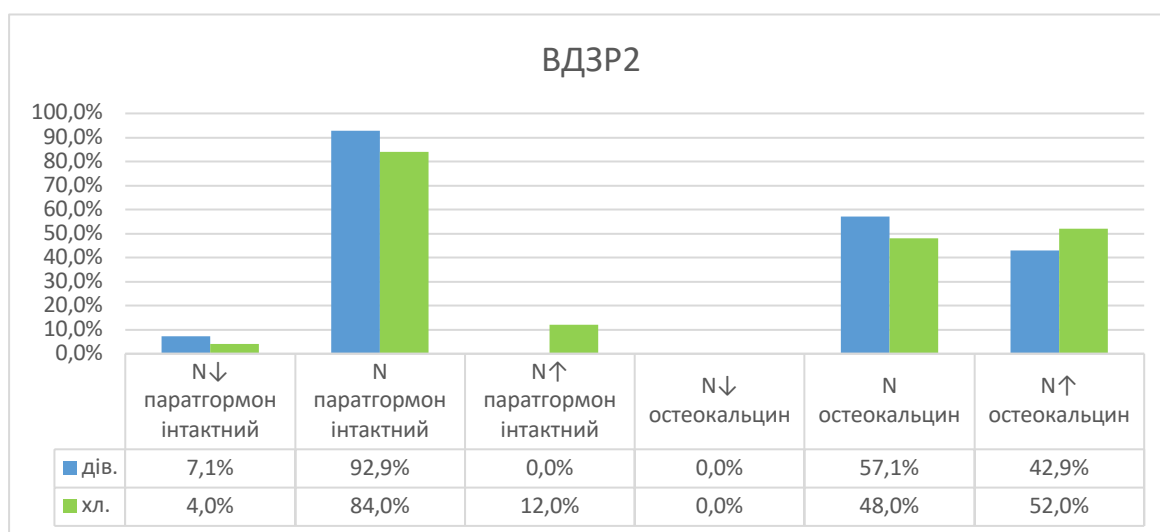


Рисунок 4.15 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДЗР2.

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу (Таб. 4.2) показує деякі особливості.

В групі хлопчиків спостерігались зниження показників кальцидіолу в 72,0% випадків, дівчаток - лише в 50,0% випадків. В межах вікової норми кальцидіол був у 28,6% дівчаток та 16,0% хлопчиків. Підвищені показники кальцидіолу спостерігались в 21,4% випадків досліджень жіночої та 12,0% - чоловічої статі, що, на нашу думку, пов'язано з підтримуючою терапією рахітичних проявів, яку призначали в невеликих дозах вітаміну-D за місцем проживання (Рис. 4.16).

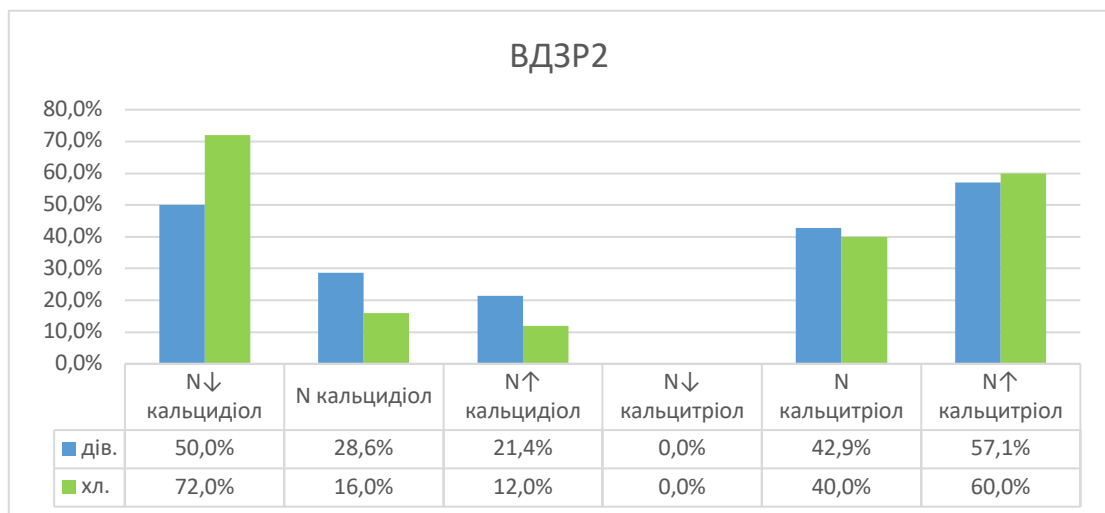


Рисунок 4.16 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДЗР2.

Дослідження кальцитріолу крові встановило синхронні коливання показників як у хлопчиків так і в дівчаток. Нормальні показники кальцитріолу спостерігались в 42,9% жіночої та 40,0% чоловічої статі. В решті випадків ми виявили підвищення показника кальцитріолу (57,1% - дів., 60,0% - хл.). Зниження показника кальцитріолу типу нижче норми при ВДЗР 2 не було. Дана картина, на нашу думку, пов'язана з генетично зумовленою втратою чутливості рецепторів вітаміну-D, а також акумулятивною властивістю накопичення невикористаного кальцитріолу, що виникає при нормальних чи незначно підвищених показниках кальцидіолу.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (Таб. 4.2) встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі (Рис. 4.17). Це, на нашу думку, пов'язано з компенсаторними можливостями дитячого організму для заощадження кальцію та фосфору в кров'яному руслі.

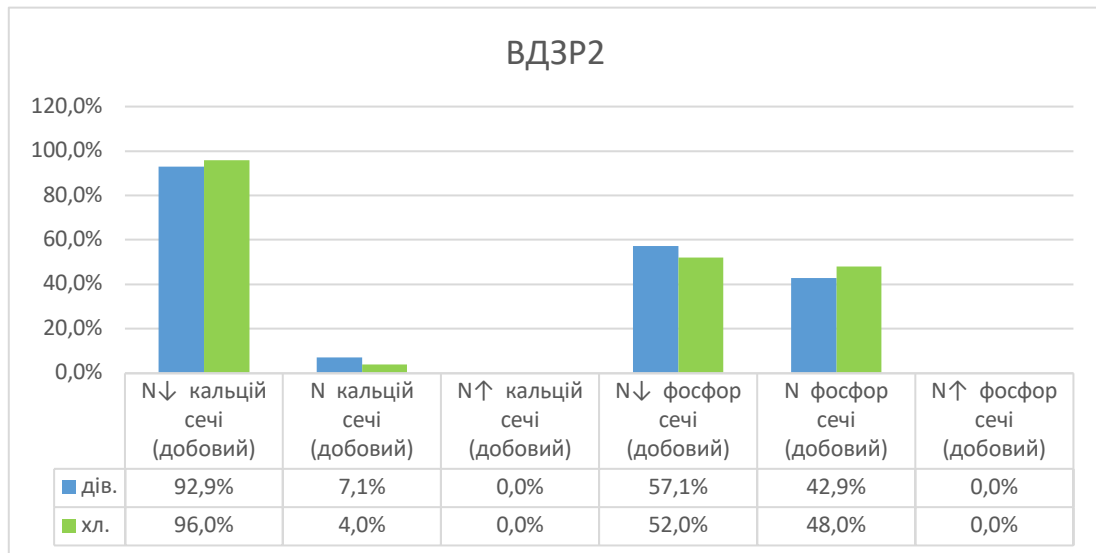


Рисунок 4.17 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДЗР2.

#### 4.2.3 Вітамін-D-залежний рахіт (COL1) тип

Як вище зазначалось, при ВДЗР(COL1) загально розповсюджені показники крові, а саме: кальцій, фосфор крові були в межах вікових норм (Таб. 4.2).

Більш наглядна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 4.18.

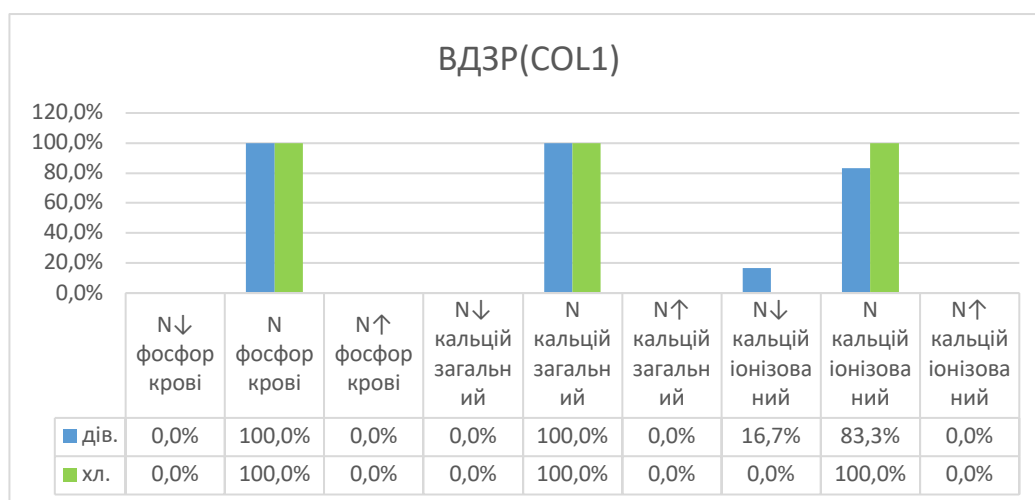


Рисунок 4.18 - Діаграма. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДЗР(COL1).

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДЗР(COL1) (Таб. 4.2) встановило, що маркер кісткоутворення P1NP був в межах вікової норми як у хлопчиків так і в дівчаток (в 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 спотерігалось лише в 14,3% випадків. Маркер кісткової резорбції В-СТх у хлопчиків був в межах вікової норми в 28,6% випадків, натомість в дівчаток у всіх випадках, а в хлопців у 71,4% спостерігались підвищені показники кісткової резорбції (Рис. 4.19).

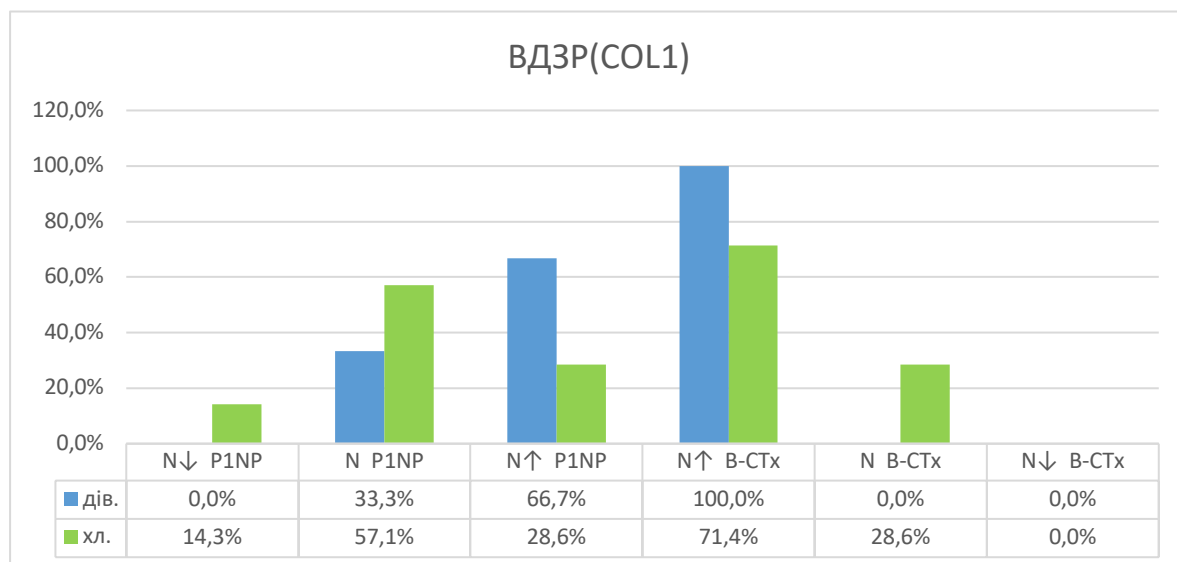


Рисунок 4.19 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції у хворих на ВДЗР(COL1).

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (Таб. 4.2) встановило, що при ВДЗР(COL1) в групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках за статевою ознакою були тільки при дослідженні швидкості ремоделювання кістки. При ВДЗР(COL1) типу паратиреоїдний гормон був в межах норми у 100,0% дівчаток та 100,0% хлопчиків. Показники кісткового обміну - остеокальцину - за статтю розподілились таким чином: відсоток зустрічання нормальних та підвищених показників швидкості ремоделювання у дівчаток був близький до формули - 50х50, а в чоловічій групі - в межах норми - 28,6%, натомість пришвидшення кісткового обміну спостерігалось в 71,4% (Рис. 4.20).

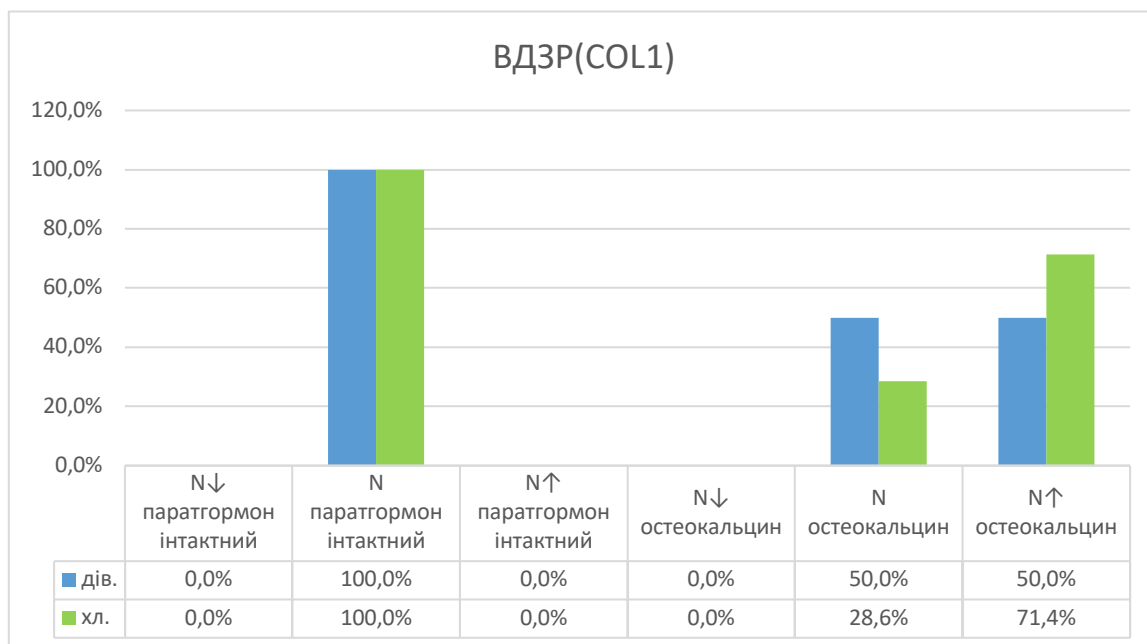


Рисунок 4.20 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДЗР(COL1).

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-залежний рахіт (COL1) типу (Таб. 4.2) показує деякі особливості.

В групі хлопчиків спостерігались зниження показників кальцидіолу в 71,4% випадків, дівчаток - лише в 33,3% випадків. В межах вікової норми кальцидіол був у 66,7% дівчаток та 28,6% хлопчиків. Підвищені показники кальцидіолу в даних групах не спостерігались. (Рис. 4.21).

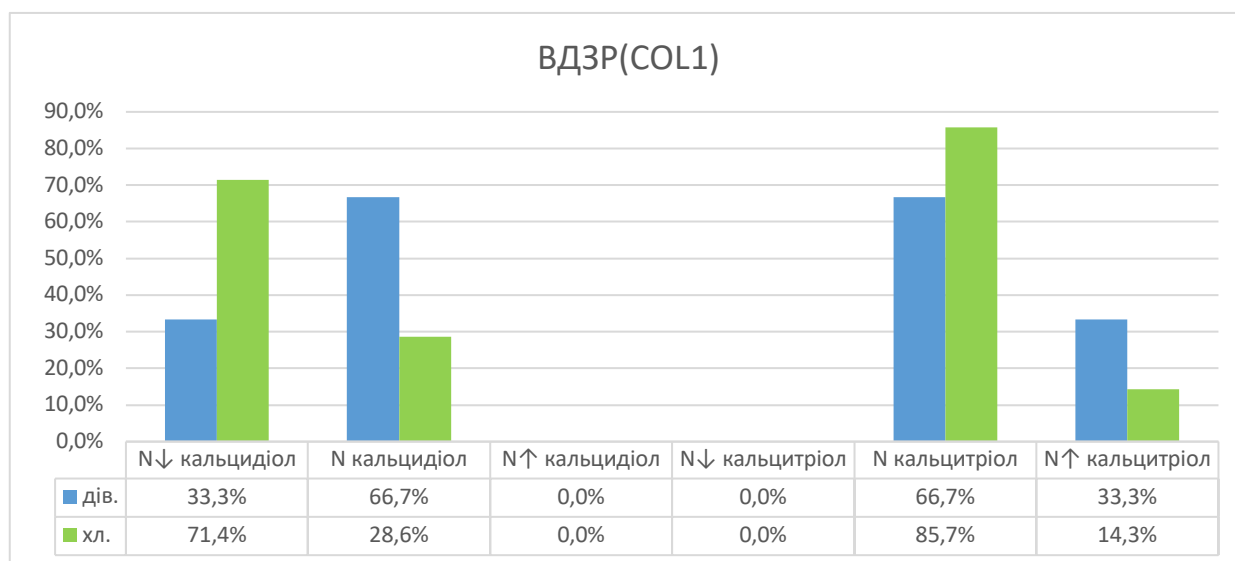


Рисунок 4.21 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДЗР(COL1).

Дослідження кальцитріолу крові встановило схожі коливання показників як в хлопчиків так і в дівчаток. Нормальні показники кальцитріолу спостерігались в 66,7% жіночої та 85,7% чоловічої статі. В решті випадків ми виявили підвищення показника кальцитріолу (33,3% - дів., 14,3% - хл.). Зниження показника кальцитріолу типу нижче норми при ВДЗР(COL1) не було. Дана картина, на нашу думку, пов'язана не тільки з генетично зумовленою втратою чутливості рецепторів 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 кальцитріолу.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (Таб. 4.2) встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі (Рис. 4.22). Статова різниця показників виведення з організму дитини кальцію та фосфору в даній групі була несуттєвою, у всіх 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.

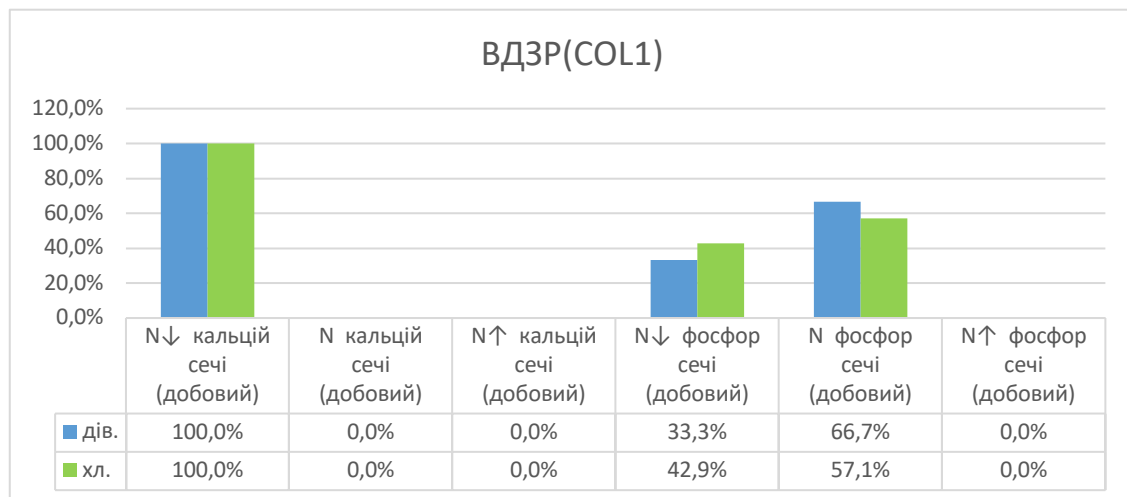


Рисунок 4.22 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДЗР(COL1).

### 4.3 Вітамін-D-резистентний рахіт

Як вище зазначалось, при ВДРР (фосфат діабет) загально розповсюджені показники крові, а саме: кальцій та кальцій іонізований крові, в більшості випадків, були в межах вікових норм, натомість, у всіх пацієнтів спостерігалось зниження фосфору крові (Таб. 4.2).

Більш наглядна демонстрація показників кальцію та фосфору крові представлена на рисунку 4.23.

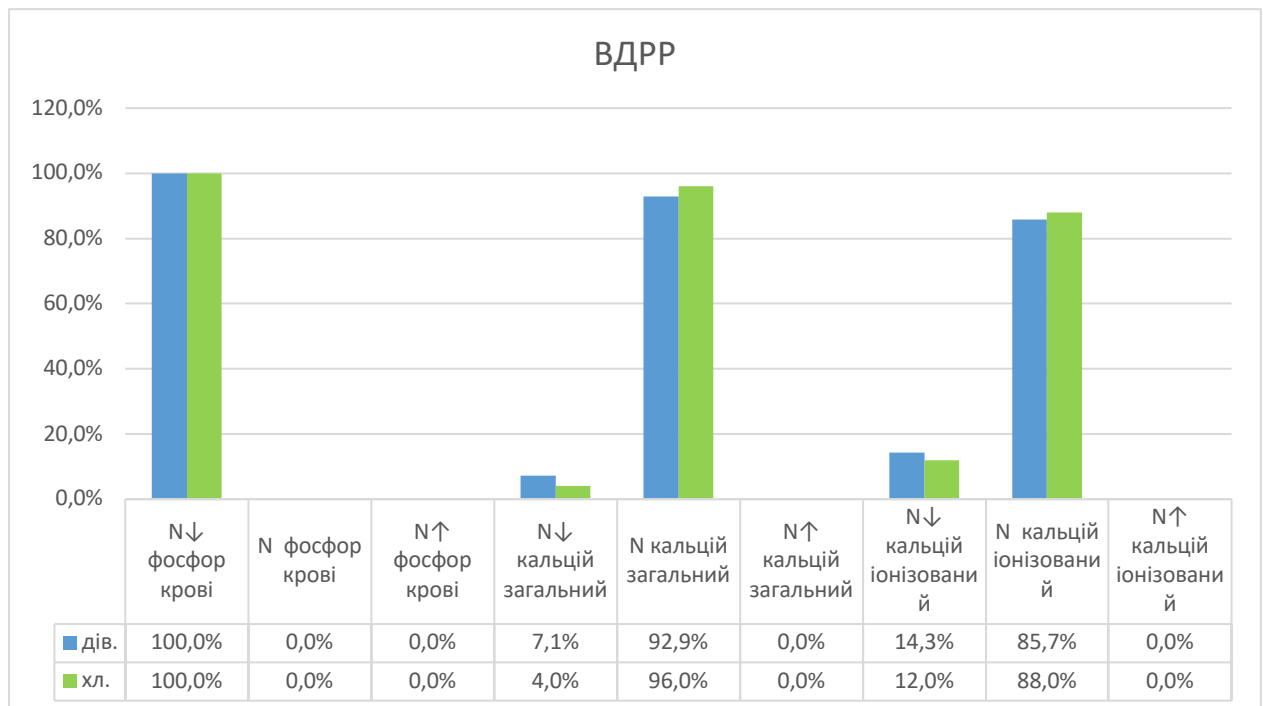


Рисунок 4.23 - Діаграма. Відсоткове співвідношення середніх показників кальцію та фосфору крові при обстеженні хворих на ВДРР.

Дослідження маркерів кісткового обміну ВДРР (Таб. 4.2) встановило, що маркер кісткоутворення P1NP був в межах вікової норми лише в 35,7% дівчаток і 48,0% хлопчиків, а в 50,0% жіночої статі та в 36,0% чоловічої статі спостерігалось підвищення показника кісткоутворення. Зниження P1NP було в обох групах і спостерігалось лише в 14,3% (дів.) і 16,0% (хл.). Маркер кісткової резорбції В-СТх в більшості випадків був підвищений - 92,9% дівчаток та 60,0% хлопчиків. Показники в межах вікової норми спостерігались в 32,0% хлопців і 7,1% дівчат (Рис. 4.24).

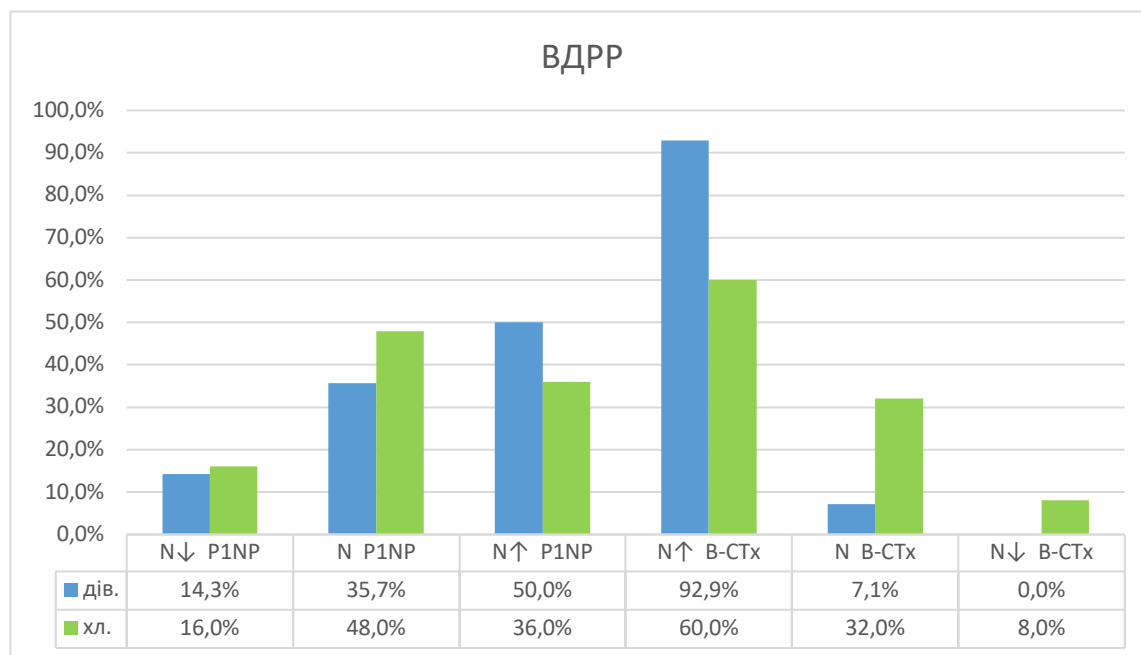


Рисунок 4.24 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників маркерів кісткоутворення та кісткової резорбції у хворих на ВДРР.

Дослідження паратиреоїдного гормону та показника ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (Таб. 4.2) встановило, що при ВДРР в групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках за статеву ознакою були несуттєві. При ВДРР типу паратиреоїдний гормон був в межах норми у 71,4% дівчаток та 72,0% хлопчиків. Показники кісткового обміну - остеокальцину - синхронно виявились збільшені, майже в 100% випадків (Рис. 4.25).

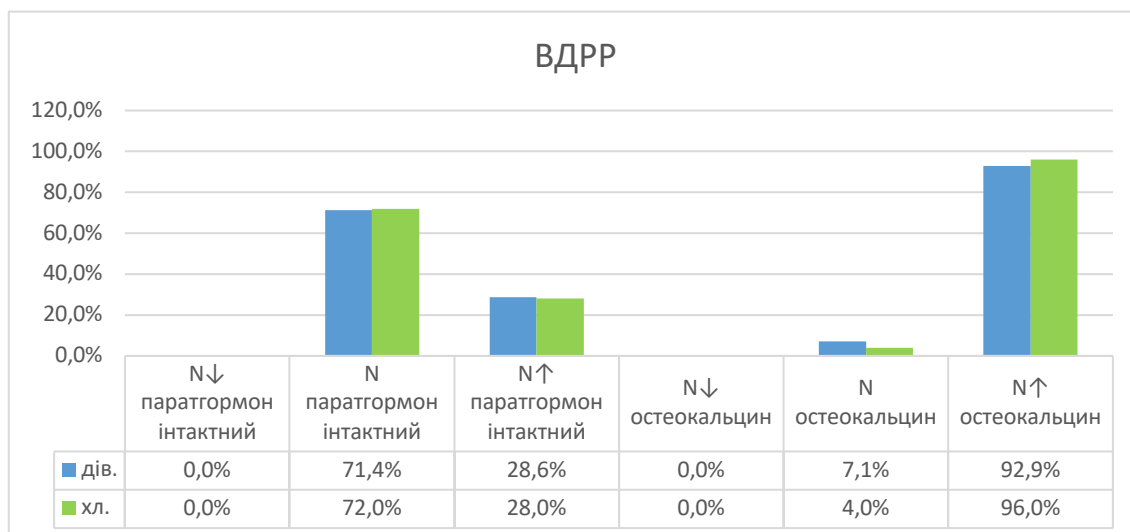


Рисунок 4.25 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину у хворих на ВДРР.

Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт (Таб. 4.2) показує деякі особливості.

Різниці в показниках за статтю майже не спостерігалось. При обстеженні пацієнтів з ВДРР виявилась цікава закономірність, а саме: переважання нормальних показників остаточного метаболіту вітаміну-D - кальцитріолу, який гідроксильється нирками, при зниженні, майже у всіх випадках, гідроксильованого в печінці кальцидіолу (Рис. 4.26).

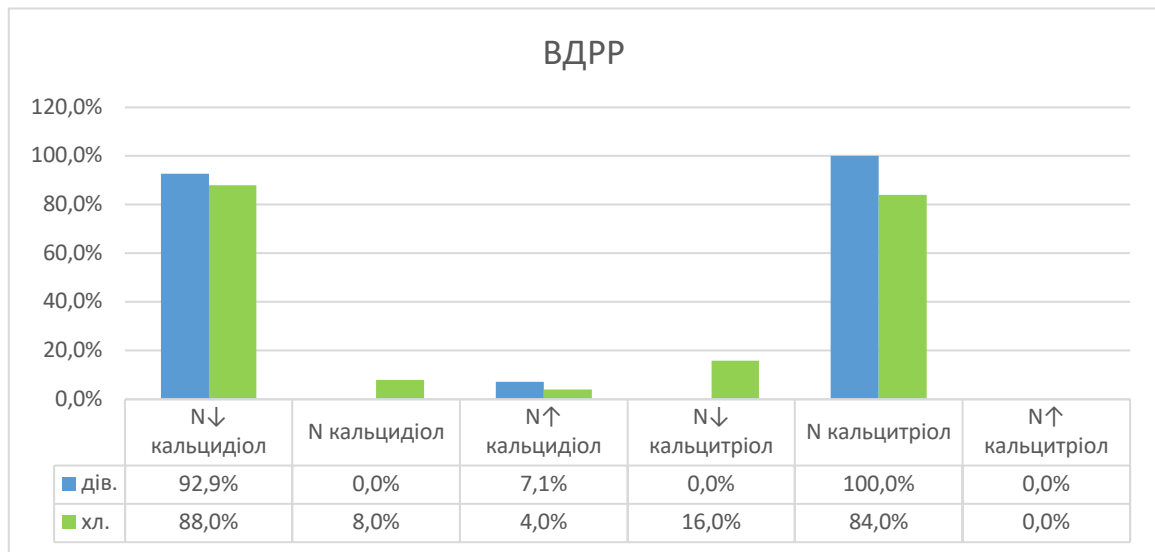


Рисунок 4.26 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на ВДРР.

Дана картина, на нашу думку, пов'язана з прямими зв'язками фосфору крові та кальцитріолу через фосфат регулюючий білок, і може свідчити про пригнічення активності кальцитріолу навіть при нормальних показниках в сироватці крові.

Дослідження показників кальцію та фосфору сечі (Таб. 4.2) встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі (Рис. 4.27). Статева різниця показників виведення з організму дитини кальцію та фосфору в даній групі була несуттєвою, у всіх випадках добовий кальцій сечі був знижений, а фосфор сечі коливався між нормальними та підвищеними показниками екскреції.

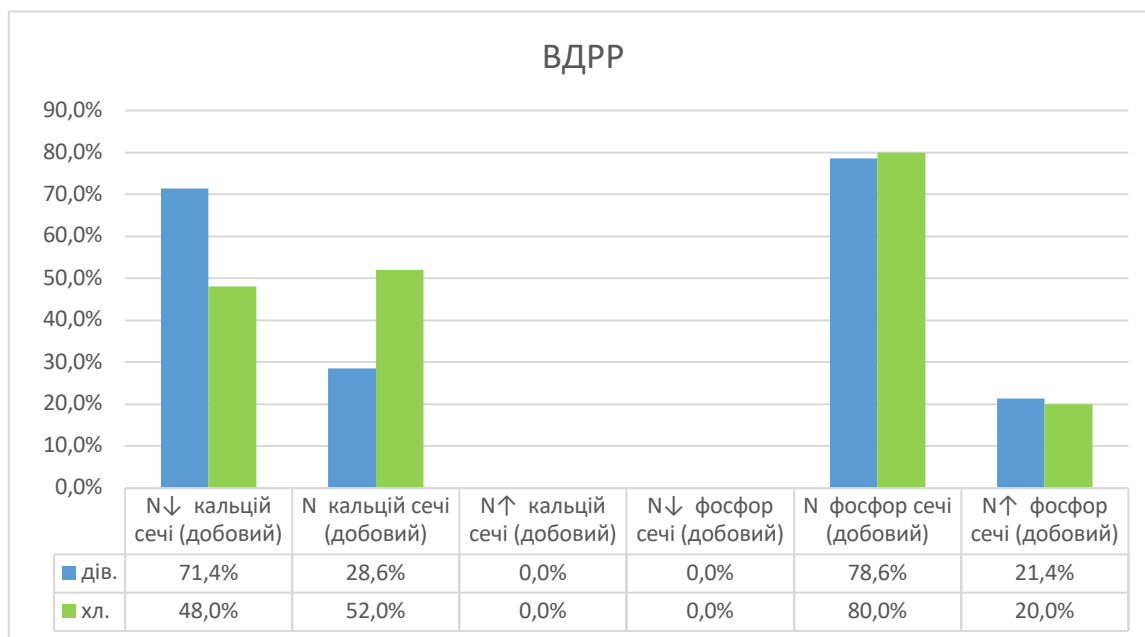


Рисунок 4.27 - Діаграма. Відсоткове співвідношення показників кальцію та фосфору сечі (добового) у хворих на ВДРР.

З огляду на наше дослідження метаболізму кісткової тканини у хворих на рахітоподібні захворювання є чи не найприоритетнішими з фундаментальних теоретичних позицій вивчення окремих ланок патогенезу рахітоподібних захворювань. Вкрай важливим є вивчення змін кісткової тканини, залежно від типу захворювання і віку пацієнтів.

Таким чином, дослідження метаболізму кісткової тканини за допомогою вивчення біохімічних показників крові, сечі (кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP, В-СТх, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий)) та генетичних досліджень (VDR, COL1) у хворих на рахітоподібні захворювання засвідчують генетично зумовлене повне розбалансування механізмів метаболізму кісткової тканини і, як наслідок, порушення її структурно-функціонального стану. Вивчення особливостей даного патологічного процесу шляхом констатації балансу між біохімічними показниками, що віддзеркалюють процеси метаболізму кісткової тканини, дають можливість уточнити основні патогенетичні ланки, які потребують втручання при лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини в залежності від рівня порушення обміну вітаміну-D.

Вивчені показники метаболізму кісткової тканини при D-залежному та D-резистентному рахіті, а також співвідношення між ними можна використовувати для діагностики та диференційної діагностики даних захворювань.

Зміни у сироватці крові у пацієнтів з D-залежним рахітом 1-го типу у вигляді порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37), підвищенням показників кісткового обміну (остеокальцин підвищений в 5,8 разів) та посиленням процесів кісткоутворення та кісткової резорбції в 1,1 рази, свідчать про порушення метаболізму кісткової тканини внаслідок змін ниркового гідроксилування кальцидіолу та призводить до його дефіциту (Рис. 4.28).



Рисунок 4.28 - Діаграма. Порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37).

Зміни у сироватці крові при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу у вигляді порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:4,3; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37) (Рис. 4.29) з підвищенням показників кісткового обміну (остеокальцин підвищений в 2,5 рази) при нормальних показниках кісткоутворення та кісткової резорбції свідчать про зміни метаболізму кісткової тканини, які полягають в невикористанні організмом кальцитріолу та призводять до його накопичення, що виникло внаслідок порушення рецепції до вітаміну-D.



Рисунок 4.29 - Діаграма. Порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:4,3; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37).

Зміни у 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 є 1:1,34-1,37) з підвищенням показників кісткового обміну (остеокальцин підвищений в 3,6 рази) при нормальних чи дещо підвищених показниках кісткоутворення та кісткової резорбції (1:1,2), свідчать про значні дерегуляційні порушення метаболізму кісткової тканини, що виникли внаслідок порушення не тільки рецепції до вітаміну-D, але й синтезу колагену 1 типу.



Рисунок 4.30 - Діаграма. Порушення співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:4,3; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37).

Біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або дещо низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом занижене - 1:1,1) (Рис. 4.30), нормальним рівнем кальцію, а також

нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону. При цьому, рівень показника кісткового обміну значно збільшений (остеокальцин підвищений в 9,1 рази в порівнянні з нормальними показниками), а рівень маркеру кісткової резорбції 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 остеомалії, але й про втрату органічної основи кістки внаслідок порушення співвідношень кісткоутворення та кісткової резорбції.

Після проведення вищезазначеного дослідження нам вдалось розробити патогенетично-спрямовану систему медикаментозної корекції порушень остеогенезу при різних типах цього захворювання.

## 5 ЛІКУВАННЯ ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНОГО ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНОГО РАХІТУ

Лікування хворих на рахітоподібні захворювання є складною та до кінця не вирішеною проблемою. Аналіз літературних джерел з цього приводу свідчить, що основною метою лікування цих хворих є покращення їх фізичної та функціональної активності, корекція деформацій, підвищення щільності кісткової маси, покращення показників метаболізму вітаміну-D.

І до сьогодні не розроблені загальноприйняті терапевтичні програми та режими лікування рахітоподібних захворювань, що безумовно пояснюється складними патогенетичними чинниками, що спричиняють остеомаліційні зміни в скелеті дитини. Зрозуміло, що лікування рахітоподібних захворювань мусить бути спрямоване на покращення структурно-функціонального стану кісткової тканини, підвищення рухової активності хворих на основі виявлених наявних змін в структурі кістки, попередження розвитку деформацій кінцівок та кіфосколіозу. Медикаментозна терапія цієї патології викликає більше запитань, ніж відповідей, і, особливо, не розроблена корекція наявних порушень в ранньому дитячому віці. Для лікування рахітоподібних захворювань у дітей та підлітків застосовуються такі медикаменти, як Са, Р, вітамін-D<sub>3</sub> або його метаболіти, однак педіатричний досвід лікування порушень, пов'язаних з остеомаліційним процесом, обмежений. Оскільки рахітоподібний стан - це сукупність патологічних процесів при яких спостерігається висока швидкість ремоделювання кістки.

Хоча відомо, що в лікуванні остеомаліції препарати Са не відіграють самостійної ролі, однак практично жодна антирахітична програма не планується без призначення солей кальцію. Це зумовлено порушенням мінералізації кісткової тканини при рахіті. Відомо, що проліферація та диференціювання остеобластів та остеокластів, синтез специфічних білків, ферментів, мінеральний обмін кістки регулюється, в першу чергу, активними метаболітами вітаміну-D<sub>3</sub>, вони зменшують резорбцію кісткової тканини, сприяють засвоєнню Са в системі

гідроксилапатиту. При цьому, стимулюється кишкова прохідність та ниркова реабсорбція Са, в результаті підсилюється мінералізація кісткової тканини та стимулюється кісткоутворення.

Згідно останніх даних мета-аналізу активний метаболіт вітаміну-D є більш ефективним для профілактики втрати кісткової тканини та зменшення ризику вертебральних переломів [138]. На сьогодні, вітамін-D та його метаболіти розглядаються як основний ланцюг гормональної регуляції обміну кальцію та фосфору в організмі. Доведено, що метаболіти вітаміну-D, особливо кальцитріол, змінюють функціональну активність фосфоліпідного біошару кліткових мембран ентероцитів, в результаті чого збільшується їх проникливість для іонів Са, крім того, кальцитріол стимулює синтез зв'язуючого кальцій білка – кальбідину, який забезпечує перенесення іонів Са з кишківника в кров. Одночасно вітамін-D стимулює всмоктування фосфатів в кишківнику [138]. В кістковій тканині вітамін-D стимулює диференціювання та проліферацію остеобластів та хондроцитів, що веде до збільшення синтезу цими клітинами колагену. На першому етапі синтезується так званий «незрілий» колаген, в який потім відкладаються солі фосфору та кальцію, в результаті відбувається «дозрівання» колагену. Крім цього, вітамін-D стимулює синтез остеокальцину, без якого неможливе нормальне кісткоутворення. Існують роботи, в яких підвищення щільності кісткової тканини пов'язують з прискоренням синтезу колагену I типу та білків кісткового матриксу - остеокальцину та остеопонтину, які відіграють важливу роль у мінералізації та метаболізмі кісткової тканини [216]. Роботами дослідників Цюрихського та Львівського університетів 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 [246].

На сьогоднішній день, лікування спадкових рахітоподібних захворювань проводиться високими дозами вітаміну-D. Враховуючи появу на ринку України препаратів активного метаболіту вітаміну-D, ми вважаємо за належне, в своїй роботі вивчити вплив на перебіг даних захворювань даних препаратів.

Таким чином, сучасні дані етіопатогенезу розкривають нові можливості перед фахівцями, які займаються вивченням рахітичного процесу в організмі дитини. Поряд з педіатрами, ортопеди мають можливість більш глибоко вивчити та дослідити перебіг даних захворювань в залежності від патогенетичної поломки. Останні відкриття патогенезу даних захворювань та поява сучасних медичних препаратів дає нам змогу підійти до нових схем лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань, які, на нашу думку, є патогенетично обґрунтованими.

У сучасних літературних джерелах прослідковується значний інформаційний «вакуум» щодо поглибленого вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини при рахітоподібних захворюваннях. Аналіз літератури стосовно конкретних ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань свідчить про відсутність однозначного розуміння патогенетичного підґрунтя проявів остеомаліцієного процесу, існування різних підходів до консервативного та оперативного методів корекції даної ортопедичної патології.

В аспекті вищевикладених теоретичних позицій важливим залишається вивчення фундаментальних ключових питань, що стосуються метаболізму кісткової тканини при рахітоподібних захворюваннях, а саме:

- Чи залишається нормальною функція остеобластів та остеокластів, вплив процесів кісткоутворення та кісткової резорбції на швидкість ремоделювання кісткової тканини при рахітичному процесі?

- Наскільки є прискореним чи пригніченим метаболізм кісткової тканини взагалі, і, чи дійсно існують зміни його швидкості в патологічній кістковій тканині?

- Як впливають на покращення метаболізму кісткової тканини, при окремих видах рахітичної патології, препарати вітаміну-D та його активні (гормональні) форми?

- Наскільки патогенетично обґрунтованим є призначення гормональних форм вітаміну-D на рахітоподібні захворювання?

Відповідь на всі ці питання лежить в площині вивчення кількісних та якісних показників кісткового метаболізму в умовах рахітичного процесу, а саме біохімічних показників: кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркеру кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх.

Невирішеними є питання щодо патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії та ортопедичної консервативної і хірургічної корекції патології опорно-рухового апарату при рахітоподібних захворюваннях.

Так, на сьогоднішній день, залишаються теоретично необґрунтованими та невирішеними питання призначення медикаментозних препаратів, а саме: призначення великих доз вітаміну-D чи застосування патогенетично обґрунтованої терапії активними метаболітами вітаміну-D, вирішення доцільності їх одночасного застосування та комбінації; відповідно до різних видів рахітоподібних захворювань, в залежності від етіопатогенетичних чинників та віку пацієнта.

Лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань, а саме осьових деформацій нижніх кінцівок, остеомалаяції та системного остеопорозу є ключовим питанням, вирішення якого дозволить покращити чи відновити функцію ходьби, опори та самообслуговування у цієї категорії пацієнтів.

На сучасному етапі розвитку науки ми пропонуємо корекцію поглядів на патогенетично-спрямоване лікування ортопедичних проблем рахітоподібних захворювань, які базуються на всебічному дослідженні, об'єктивізації змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, їх медикаментозній корекції та розробці хірургічних підходів до лікування різноплощинних деформацій довгих кісток із застосуванням геміепіфізіодезу та блокованих інтрамедулярних конструкцій, в тому числі «телескопічних» у дітей.

## 5.1 Консервативне лікування ортопедичних проявів

Всебічне вивчення метаболізму вітаміну-D та біохімічних показників життєдіяльності кісткової тканини у хворих на рахітоподібні захворювання дозволило впритул підійти до розуміння деяких питань патогенезу

рахітоподібних захворювань та сутності остеомаліційних і в подальшому остеопоротичних змін різного ступеню при різних типах рахітоподібних захворювань, об'єктивувати ці зміни у відповідних показниках біохімічного дослідження та, в залежності від змін, розробити різні схеми медикаментозної корекції даного захворювання. Ця терапія може використовуватися в якості самостійної та бути направленою на покращення метаболізму і структурно-функціонального стану кісткової, а також застосовуватися в перед- та післяопераційному періоді у пацієнтів, яким проводиться хірургічна корекція багатоплощинних деформацій кісток. Зрозуміло, що на призначення тих чи інших препаратів кальцію та вітаміну-D вплинули різні фактори, в тому числі тип захворювання та вік, а також об'єктивні показники остеомаліційних та остеопоротичних змін.

Щоб пояснити сучасне бачення терапії рахітоподібних захворювань, які ввійшли до нашого дослідження, необхідно представити схему перетворень вітаміну-D та його метаболітів, включаючи патогенетично змінені та пошкоджені ланки (Рис. 5.1, 5.2).

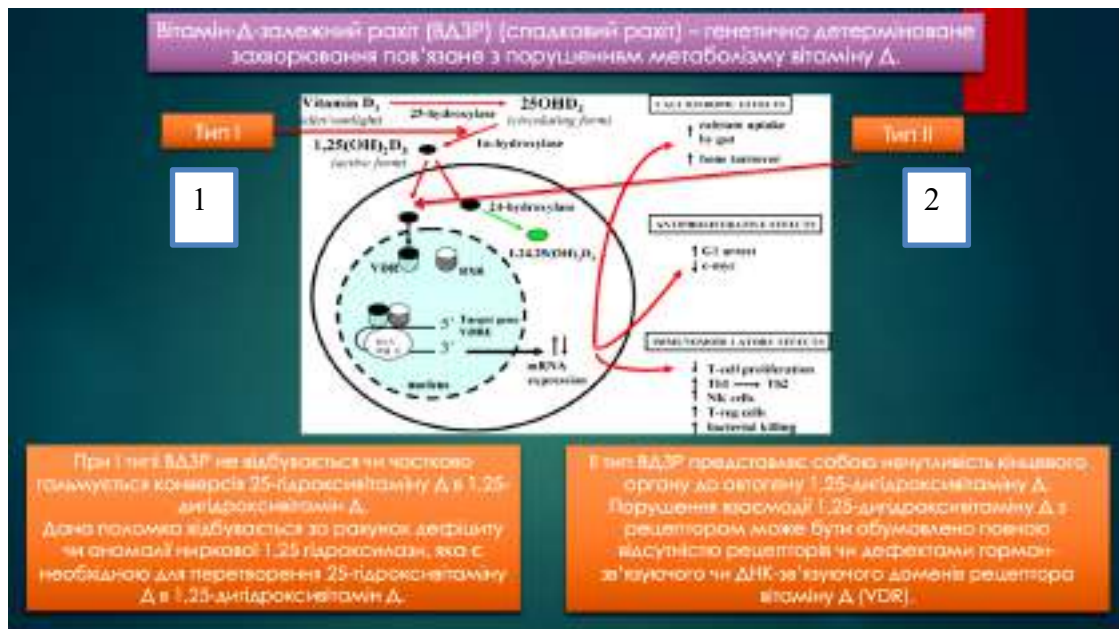


Рисунок 5.1 - Схематичне зображення пошкодження 1α-гідроксиляції в нирках при D-залежному рахіті 1 типу (1), схематичне зображення пошкодження рецепції до вітаміну-D (VDR) при D-залежному рахіті 2 типу (1).

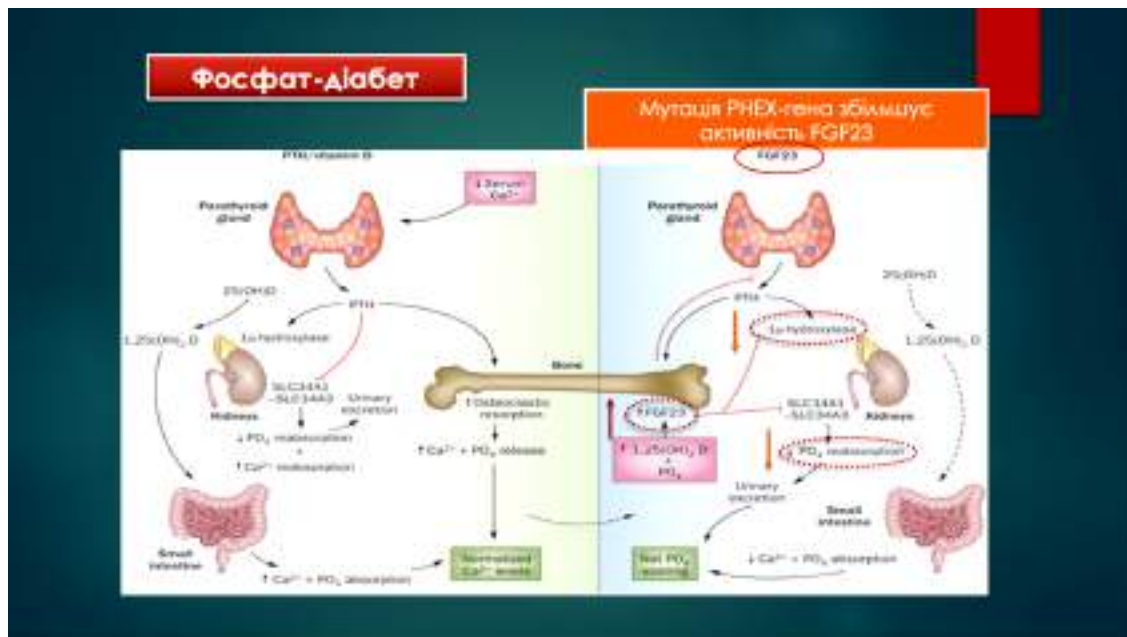


Рисунок 5.2 - Схематичне зображення патогенезу вітамін-D-резистентного рахіту, який розвивається від генетично детермінованого пошкодження гену, який кодує фосфатрегулюючий білок (відноситься до класу ендопептидаз) (Grieff M., 1997), що в свою чергу, порушує процеси реабсорбції фосфатів в каналцях нирок, тим самим викликаючи фосфатурію.

Всі ці складні біохімічно-молекулярно-генетичні пізнання необхідні для визначення подальшої тактики лікування з розумінням біохімічного патологічного процесу та його наслідків, і що важливо, не тільки на процеси формування кісткової системи.

Нашою ціллю в консервативній терапії було мінімізувати наслідки пошкоджень на етапах фізіологічної трансформації вітаміну-D і вплинути на покращення співвідношень між складними та багатограними ланками кісткового обміну при рахітоподібних захворюваннях, досягнути значного зменшення деформацій кісток, покращити структуру кістки, роботу зон росту дитячого організму. Дана терапія застосовувалася, як самостійна, яка, в деяких випадках, призводила до тільки медикаментозного вирівнювання багатоплощинних деформацій кісток нижніх кінцівок, так і разом з оперативними корекціями даних деформацій за допомогою малоінвазивного методу - геміепіфізіодезу, чи операціями з використанням телескопічних інтрамедулярних конструкцій.

Вибір тих чи інших препаратів для медикаментозної терапії остеомаліцієного та остеопоротичного процесу у всіх пролікованих хворих був індивідуальним та залежав, в першу чергу, від типу захворювання та біохімічних показників крові та сечі.

Консервативне лікування пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями проводилось в 4 етапи, 1 етап включав в себе повне обстеження пацієнта на кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркеру кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх. На першому етапі в обов'язковому порядку діти проходили генетичне дослідження для виявлення змін (поліморфізму) в алелях рецепторів до вітаміну-D (VDR) та колагену першого типу (COL1). Обстеження в наступних етапах проводилось в повному обсязі, окрім генетичних досліджень.

Розподіл пролікованих пацієнтів представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 - Кількість пролікованих пацієнтів в залежності від нозології та етапу лікування

| Діагноз    | Етапи лікування |        |        |        |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|
|            | 1 етап          | 2 етап | 3 етап | 4 етап |
| ВДДР       | 28              | 3      | 1      |        |
| ВДЗР1      | 48              | 21     | 4      | 2      |
| ВДЗР2      | 39              | 19     | 10     | 4      |
| ВДЗР(COL1) | 13              | 8      |        |        |
| ВДРР       | 39              | 15     | 5      | 4      |
| Всього     | 167             | 56     | 16     | 7      |

Враховуючи, що дані дослідження крові є довготривалими, а деякі з аналізів, наразі, відправлялись комерційними лабораторіями за межі України, обстеження між етапами лікування сягали від 3 до 3,5 місяців.

Як видно з таблиці 5.1, не всі пацієнти пройшли всі заплановані етапи обстеження та лікування, що пов'язано з позитивним клінічним ефектом вже на перших етапах патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів.

### 5.1.1 Вітамін-D-дефіцитний рахіт

Щоб краще розуміти процеси порушення метаболізму кісткової тканини і шляхи їх нормалізації при рахітичному процесі, ми почнемо висвітлення наших даних з лікування вітамін-D-дефіцитного рахіту, адже етіологія і патогенез генетично детермінованих форм рахіту значно відрізняються від звичайного дефіциту вітаміну-D, як виявилось не тільки показниками кісткового обміну, але й підходами до лікування.

Лікування вітамін-D-дефіцитного рахіту проводилось препаратами вітаміну-D (аквадетрим, вігантол) та препаратами кальцію; попередником активного метаболіту вітаміну-D - альфакальцидолом (Альфа-Д3-Тева) - в даній групі хворих лікування не проводилось (Рис. 5.3).

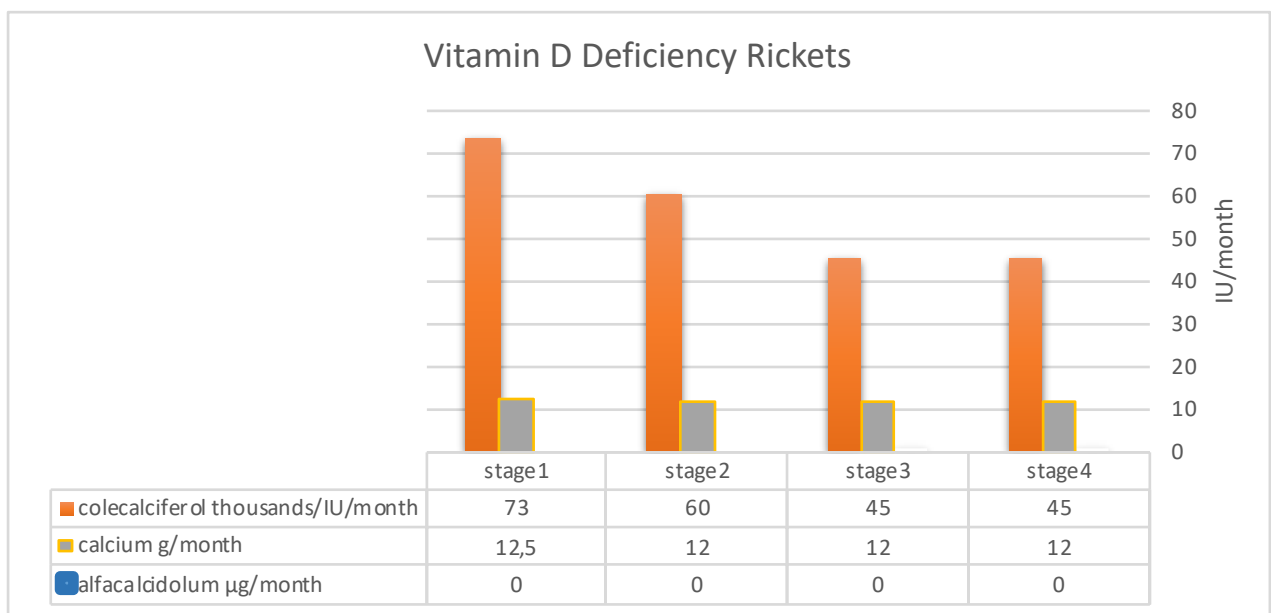


Рисунок 5.3 - Схематичне зображення середньої місячної дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДДР.

Лікування ортопедичних проявів ВДДР розпочиналось з 73000 одиниць вітаміну-D та 12,5 г кальцію на місяць. Після 3-х місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів змінювалась в бік зменшення, а саме: близько 60000 одиниць вітаміну-D. На третьому етапі лікування доза вітаміну-D вирівнювалась до 45000

одиниць на місяць, що становить приблизно 3 краплі на день. Кальцій діти споживали в дозі 400 мг на добу без корекції.

Тепер розглянемо, як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДПР під час консервативного лікування.

Як видно з таблиці 5.2, після першого етапу лікування показники крові дещо покращились, хоча математично достовірна відмінність в показниках виявлена лише за даними кальцитріолу, який нормалізувався вже після першого етапу лікування. Решта показників кісткового обміну, які в своїй більшості були в межах вікової норми, змінилися незначно. Клінічно батьки відмічали покращення самопочуття дітей, зменшення нервозності, пітливості та інших загальноракітичних проявів.

Таблиця 5.2 - Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДПР

| Показники кісткового обміну | Етапи лікування      |                     |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|
|                             | Етап 1 (n=28)<br>M±m | Етап 2 (n=3)<br>M±m |
| кальцій іонізований         | 1,24 ± 0,01          | 1,3 ± 0,01          |
| фосфор крові                | 1,62 ± 0,03          | 1,55 ± 0,06         |
| кальцій загальний           | 2,45 ± 0,02          | 2,61** ± 0,04       |
| кальцидіол                  | 24,71 ± 1,62         | 35,5 ± 7,90         |
| кальцитріол                 | 84,96 ± 1,84         | 137,33* ± 29,95     |
| паратгормон інтактний       | 34,28 ± 3,04         | 26,77 ± 2,95        |
| остеокальцин                | 48,47 ± 7,93         | 23,27 ± 5,51        |
| кальцій сечі (добовий)      | 1,12 ± 0,06          | 1,49** ± 0,12       |
| фосфор сечі (добовий)       | 5,94 ± 0,22          | 5,0 ± 0,29          |
| P1NP                        | 584,00 ± 47,99       | 425,34 ± 87,42      |
| B-CTx                       | 1,10 ± 0,10          | 1 ± 0,23            |

\* - достовірність різниць показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $p < 0,05$

\*\* - тенденція близька до достовірної різниці показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $0,1 > p > 0,05$

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування встановило незначні коливання показників в межах нормовікових показників (Рис. 5.4).

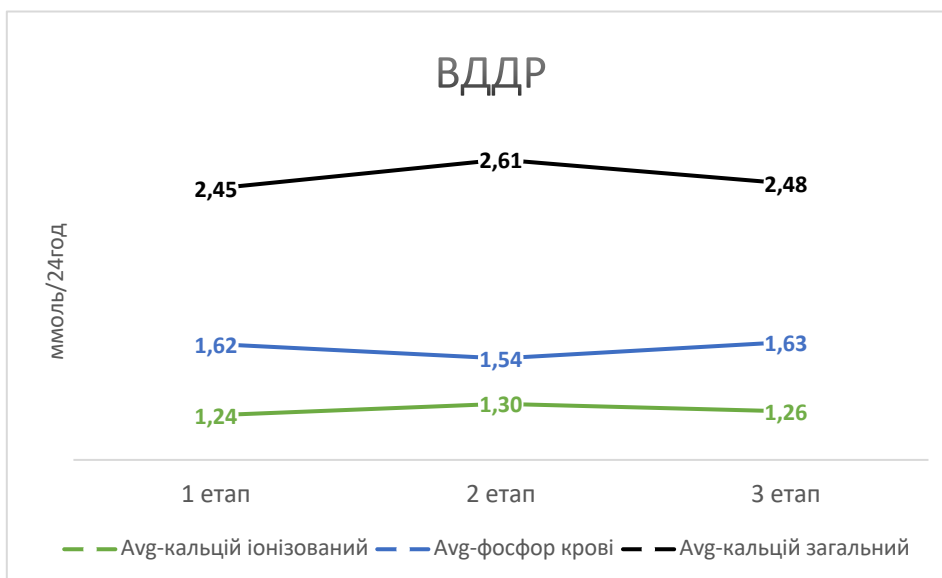


Рисунок 5.2 - Графічне зображення. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування.

Перший етап лікування характеризувався значним приростом кальцидіолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцидіолу та кальцитріол був в верхній віковій границі норми (Рис. 5.5). Терапевтичний ефект - вирівнювання деформацій н/кінцівок ми спостерігали вже після другого етапу лікування. Третій етап лікування пройшов лише один пацієнт, враховуючи позитивні ортопедичні зміни, батьки дітей в даній групі більше за допомогою не звертались.

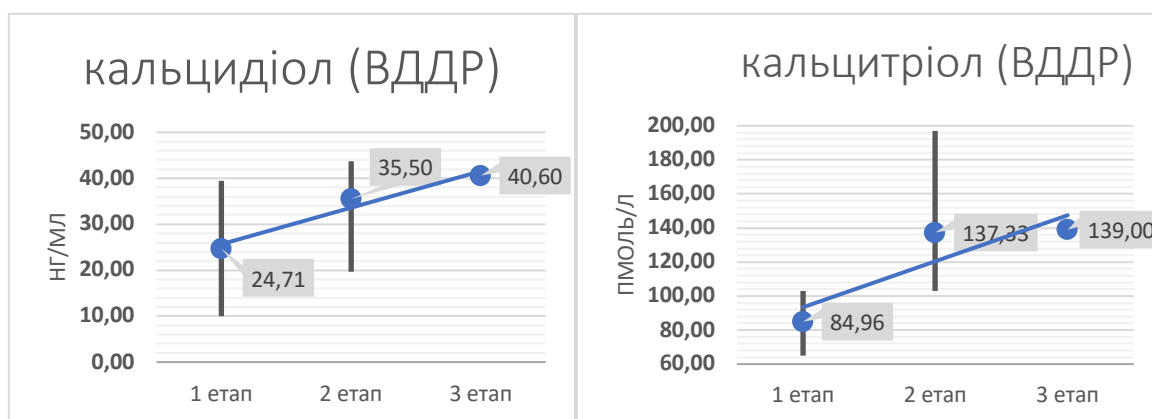


Рисунок 5.5 - Графічне зображення. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування.

В наших дослідженнях ми спостерігали значне, вже на першому етапі лікування, зниження рівня паратиреоїдного гормону та остеокальцину. Дані коливання також відбувались в межах нормовікових показників (Рис. 5.6).

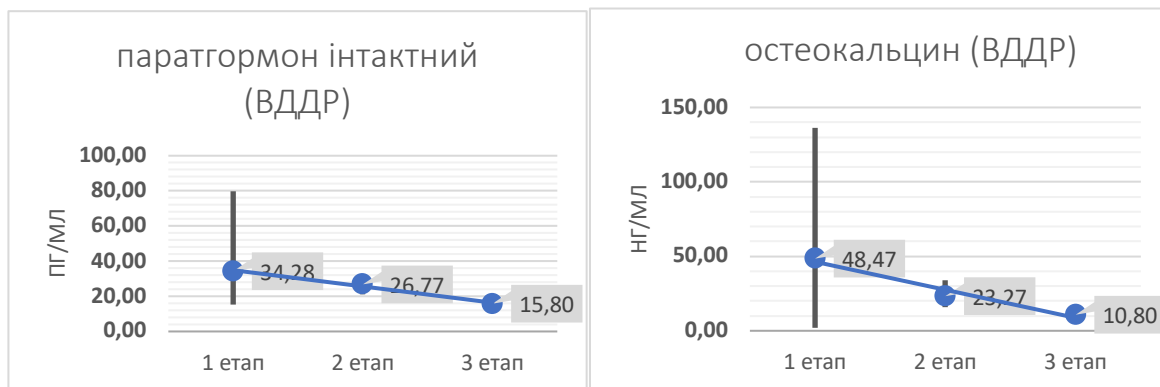


Рисунок 5.6 - Графічне зображення. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування.

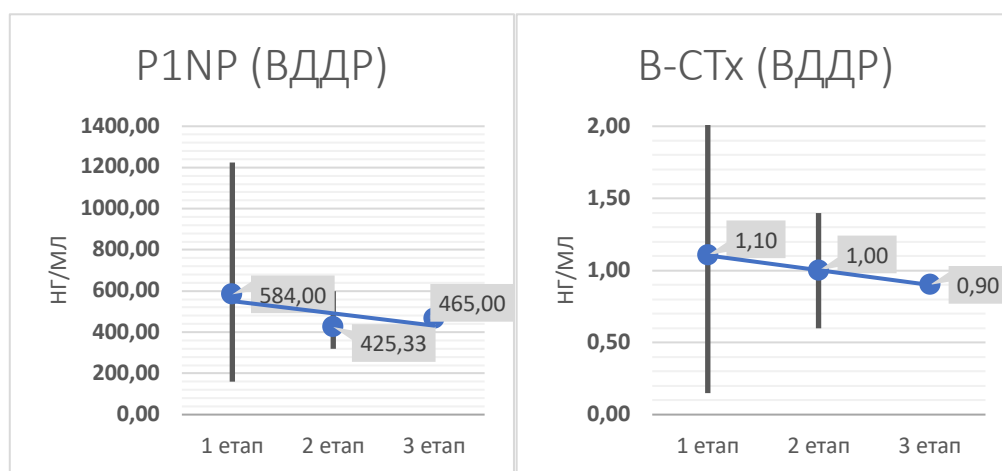


Рисунок 5.7 - Графічне зображення. Показники кісткоутворення та кісткової резорбції в процесі лікування.

Кісткоутворення та кісткової резорбції були в межах нормального вікового коливання, хоча прослідковувалась тенденція до зниження показників після початку лікування. Як видно на рисунку 5.7, показники P1NP і B-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно сповільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показники добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після першого етапу лікування дещо знизився та, в подальшому, залишався в межах, нижчих за норму, як до початку лікування (Рис. 5.8).

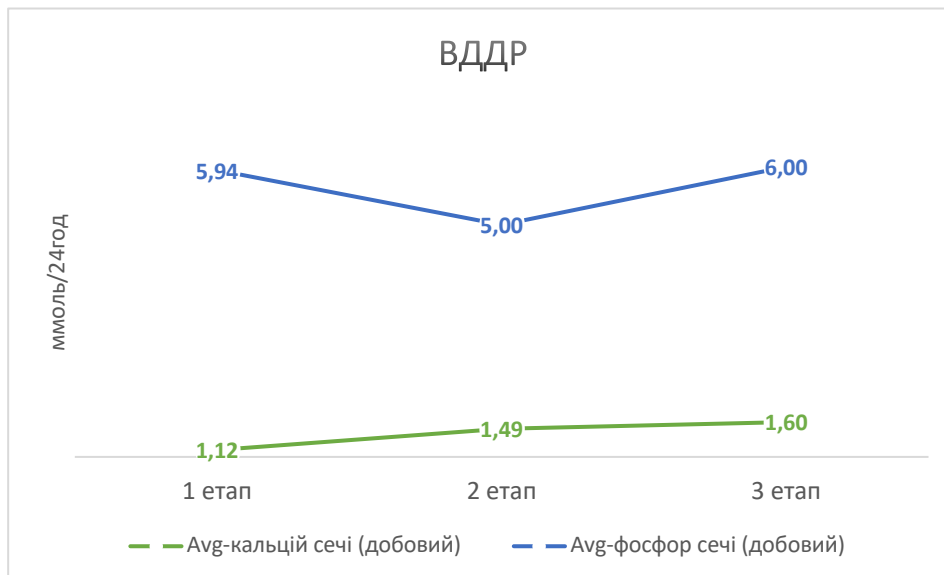


Рисунок 5.8 - Графічне зображення. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування.

Цікаві результати ми отримали, вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування. З рисунку 5.9 видно слабкі кореляційні залежності між показниками мікроелементів крові та вітаміном Д. Середньої сили зв'язок прослідковувався між кальцидіолом та паратиреоїдним гормоном, між кальцидіолом та кальцитріолом, що логічно, натомість, між остаточним варіантом вітаміну-Д - кальцитріолом та паратиреоїдним гормоном зв'язок не спостерігався. За браком кількості пацієнтів в групах 2 і 3 етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

|                                                     |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|--|
| Correlations (marc-vddr.sta)                        |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| N=32 (Casewise deletion of missing data)            |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|                                                     |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTx |  |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | 0,32         | 0,38              | 0,33                          | 0,29        | -0,13                 | -0,19        | 0,12                   | -0,17                 | -0,04 | 0,09  |  |
| фосфор крові                                        | 0,32                | 1,00         | 0,23              | 0,23                          | -0,03       | -0,33                 | -0,25        | -0,20                  | -0,21                 | 0,00  | -0,09 |  |
| кальцій загальний                                   | 0,38                | 0,23         | 1,00              | 0,16                          | 0,13        | -0,22                 | -0,28        | 0,23                   | -0,24                 | 0,00  | -0,12 |  |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | 0,33                | 0,23         | 0,16              | 1,00                          | 0,58        | -0,60                 | -0,31        | 0,14                   | -0,37                 | -0,31 | -0,35 |  |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | 0,29                | -0,03        | 0,13              | 0,58                          | 1,00        | -0,25                 | -0,24        | 0,32                   | -0,26                 | -0,09 | -0,07 |  |
| паратгормон інтактний                               | -0,13               | -0,33        | -0,22             | -0,60                         | -0,25       | 1,00                  | 0,11         | -0,21                  | 0,39                  | 0,48  | 0,48  |  |
| остеокальцин                                        | -0,19               | -0,25        | -0,28             | -0,31                         | -0,24       | 0,11                  | 1,00         | -0,06                  | 0,10                  | -0,06 | 0,36  |  |
| кальцій сечі (добовий)                              | 0,12                | -0,20        | 0,23              | 0,14                          | 0,32        | -0,21                 | -0,06        | 1,00                   | 0,09                  | -0,37 | -0,47 |  |
| фосфор сечі (добовий)                               | -0,17               | -0,21        | -0,24             | -0,37                         | -0,26       | 0,39                  | 0,10         | 0,09                   | 1,00                  | 0,17  | -0,08 |  |
| P1NP                                                | -0,04               | 0,00         | 0,00              | -0,31                         | -0,09       | 0,48                  | -0,06        | -0,37                  | 0,17                  | 1,00  | 0,54  |  |
| B-CTx                                               | 0,09                | -0,09        | -0,12             | -0,35                         | -0,07       | 0,48                  | 0,36         | -0,47                  | -0,08                 | 0,54  | 1,00  |  |

Рисунок 5.9 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДДР (до лікування).

## 5.1.2 Вітамін-D-залежний рахіт

### 5.1.2.1 Лікування вітамін-D-залежного рахіту 1 типу

Як видно з таблиці 5.1, не всі пацієнти пройшли всі заплановані етапи обстеження та лікування, що пов'язано з позитивним клінічним ефектом вже на перших етапах патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів.

Лікування проводилось препаратами вітаміну-D (аквадетрим, вігантол), попередником активного метаболіту вітаміну-D - альфакальцидолом (Альфа-Д3-Тева) та препаратами кальцію (Рис.5.10).

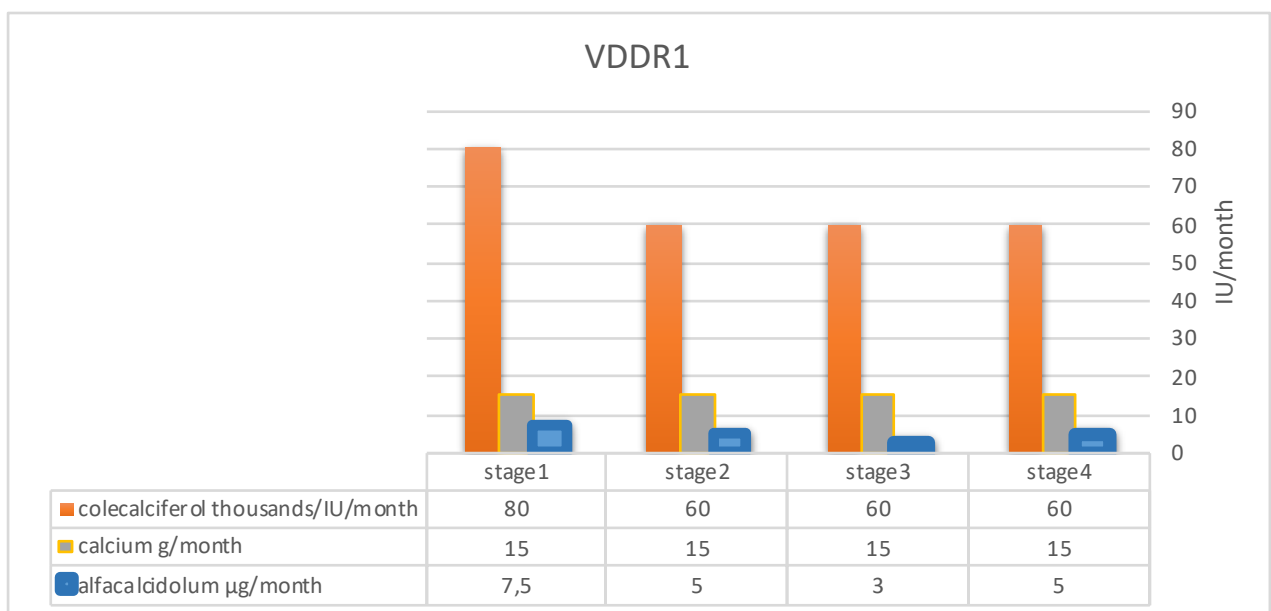


Рисунок 5.10 - Схематичне зображення середньої місячної дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДЗР1.

Лікування ортопедичних проявів ВДЗР1 розпочиналось з 80000 одиниць вітаміну-D, 7,5 мкг альфакальцидолу та 15 г кальцію на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів змінювалась в бік зменшення, а саме: близько 60000 одиниць вітаміну-D, 5 мкг альфакальцидолу. Кальцій діти споживали в дозі 500 мг на добу без корекції.

В третьому етапі лікування доза вітаміну-D залишалась на тому ж рівні, а Альфа-Д3-Тева ми спробували зменшувати до 3 мкг на місяць, в подальшому, як

показує графік на рисунку 5.10, ми, все ж таки, повернулись до дози 5 мкг альфакальцидолу у зв'язку з погіршенням показників кісткового обміну.

Тепер розглянемо, як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДЗР1 під час патогенетично обґрунтованого лікування.

Як видно з таблиці 5.3, після першого етапу лікування показники крові достовірно покращувались, натомість дослідження екскреції мікроелементів з сечею не мали достовірної різниці.

Таблиця 5.3 - Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДЗР1

| Показники кісткового обміну/етапи лікування | Етап 1 (n=48)<br>M±m | Етап 2 (n=21)<br>M±m | Етап 3 (n=4)<br>M±m | Етап 4 (n=2)<br>M±m |
|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| кальцій іонізований                         | 1,19 ± 0,01          | 1,28* ± 0,01         | 1,31* ± 0,02        | 1,31* ± 0,01        |
| фосфор крові                                | 1,53 ± 0,03          | 1,68* ± 0,03         | 1,73* ± 0,04        | 1,71 ± 0,04         |
| кальцій загальний                           | 2,36 ± 0,03          | 2,54* ± 0,03         | 2,55 ± 0,02         | 2,51 ± 0,00         |
| кальцидіол                                  | 30,94 ± 2,29         | 66,47* ± 6,44        | 53,84* ± 8,92       | 61,22* ± 28,79      |
| кальцитріол                                 | 60,71 ± 2,62         | 154,86* ± 17,69      | 228,50* ± 46,30     | 196,50* ± 38,50     |
| паратормон інтактний                        | 72,85 ± 9,68         | 26,07* ± 1,68        | 26,875 ± 7,00       | 27,72 ± 1,12        |
| остеокальцин                                | 78,69 ± 6,45         | 49,78* ± 6,15        | 32,60* ± 20,68      | 57,795 ± 12,80      |
| кальцій сечі (добовий)                      | 1,42 ± 0,06          | 1,24 ± 0,10          | 2,00*# ± 0,28       | 1,85 ± 0,35         |
| фосфор сечі (добовий)                       | 7,84 ± 0,44          | 7,33 ± 0,79          | 7,3725 ± 2,13       | 11,45** ± 0,45      |
| P1NP                                        | 1037,63 ± 26,20      | 712,71* ± 39,83      | 561,50* ± 94,29     | 585,60* ± 21,50     |
| B-CTx                                       | 1,68 ± 0,06          | 1,46* ± 0,07         | 1,685 ± 0,11        | 1,345 ± 0,45        |

\* - достовірність різниць показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $p < 0,05$

\*\* - тенденція близька до достовірної різниці показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $0,1 > p > 0,05$

# - достовірність різниць показника в порівнянні з 2 Етапом лікування,  $p < 0,05$

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування встановило позитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників (Рис. 5.11)

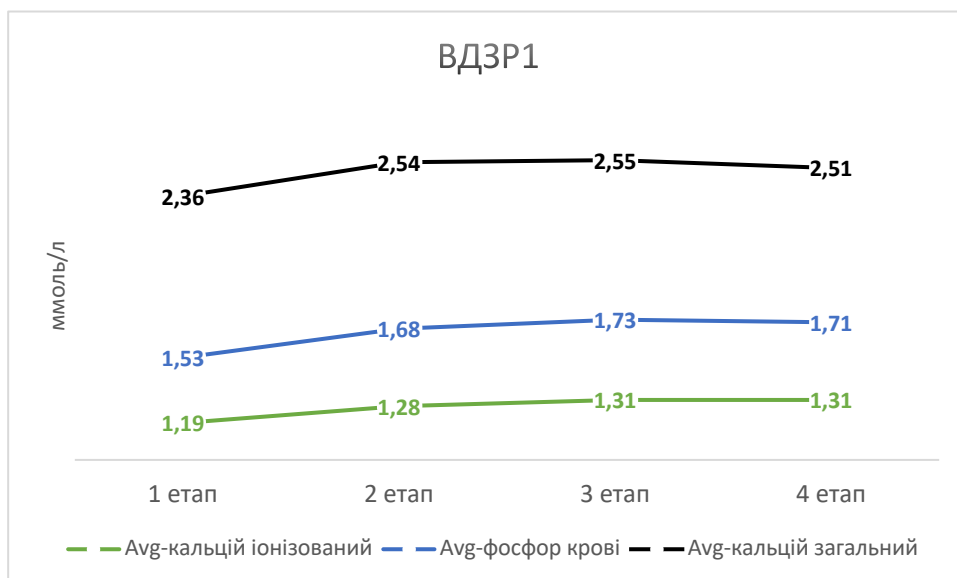


Рисунок 5.11 - Графічне зображення. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування.

Вже на першому етапі лікування ми спостерігали значне підвищення показників кальцидіолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцидіолу був в верхній віковій границі норми, а кальцитріол мав деякі коливання (Рис. 5.12). Терапевтичний ефект: вирівнювання деформацій н/кінцівок, ми спостерігали вже після другого етапу лікування.

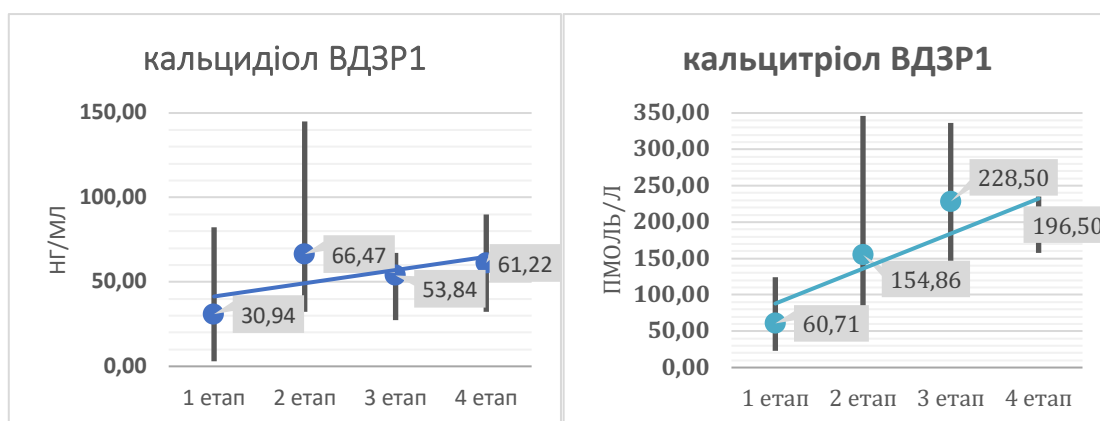


Рисунок 5.12 - Графічне зображення. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування.

В наших дослідженнях вже на першому етапі лікування ми спостерігали значне, зниження рівня паратиреоїдного гормону. Маркер остеомаліційного процесу реагував кволіше, хоча прослідковувалась чітка тенденція до нормалізації останнього (Рис. 5.13).

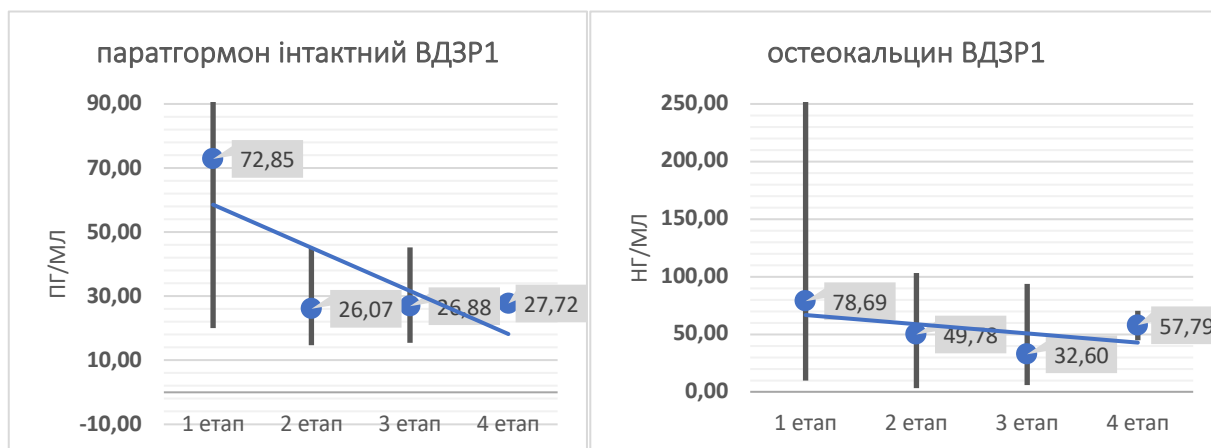


Рисунок 5.13 - Графічне зображення. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування.

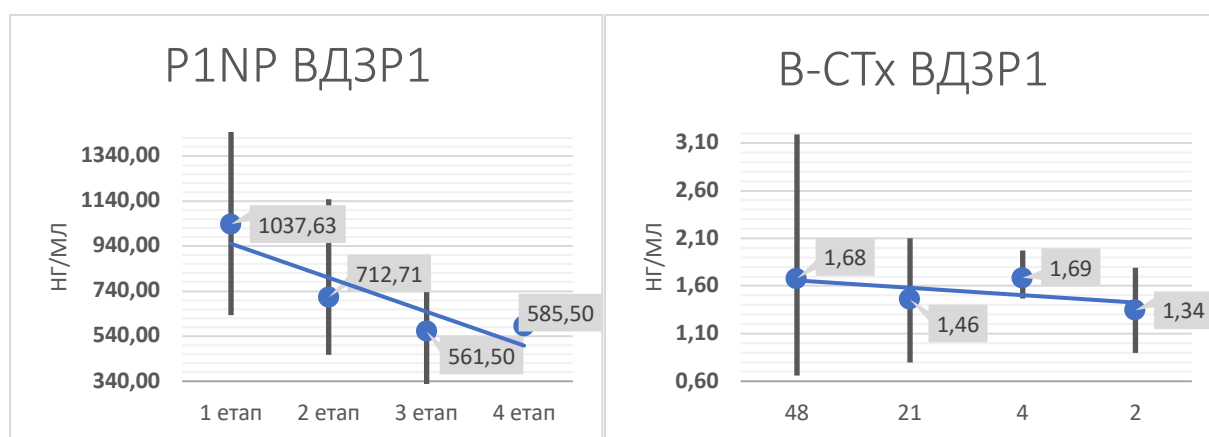


Рисунок 5.14 - Графічне зображення. Показники кісткоутворення та кісткової резорбції в процесі лікування.

Кісткоутворення та кісткова резорбція нормалізувались після початку лікування. Як видно на рисунку 5.14, показники P1NP і В-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно сповільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показники добового вмісту кальцію в сечі утримувались в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після третього етапу лікування дещо зріс, хоча також залишався в межах норми (Рис. 5.15).

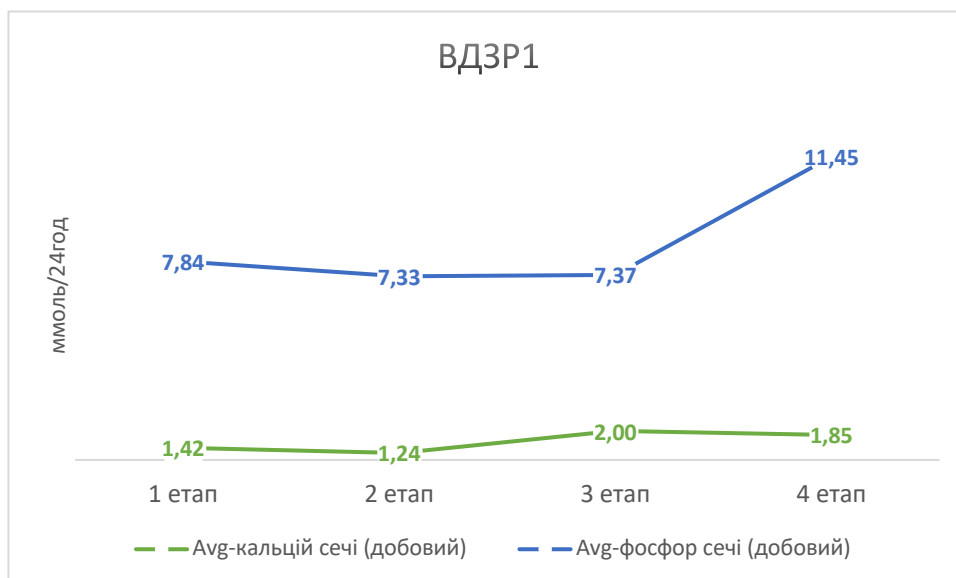


Рисунок 5.15 - Графічне зображення. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування.

Цікаві результати ми отримали, вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування. Як виявилось, при адекватній, т.з. патогенетичній терапії, спостерігалось збільшення та посилення кореляційних зв'язків. Дане ствердження можна чітко побачити на рисунках 5.16 (до лікування) та 5.17 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3 і 4 етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

Слабкий приріст в кількості кореляційних зв'язків можливо пояснити лише частковим розбалансуванням метаболічних процесів, що пов'язані лише з одним генетично детермінованим пошкодженням ниркової гідроксиляції кальцидіолу.

|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Correlations (marc vdzr1.sta)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Marked correlations are significant at p < ,05000 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| N=48 (Casewise deletion of missing data)          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Рисунок 5.16 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДЗР1 (до лікування).

|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Correlations (marc vdzr1.sta)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Marked correlations are significant at p < ,05000 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| N=21 (Casewise deletion of missing data)          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Рисунок 5.17 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДЗР1 (після першого етапу лікування).

### 5.1.2.2 Лікування вітамін-D-залежного рахіту 2 типу

Як видно з таблиці 5.1, не всі пацієнти пройшли всі заплановані етапи обстеження та лікування, але серед груп третій етап лікування був кількісно найбільшим, що пов'язано з більшою довготривалістю лікування пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом 2 типу, адже ми не знаємо напевно, яка кількість рецепторів до вітаміну-D не працює, тому налаштування показників крові та сечі проходило довше за терміном.

Лікування проводилось препаратами вітаміну-D (аквадетрим, вігантол), попередником активного метаболіту вітаміну-D - альфакальцидолом (Альфа-Д3-Тева), та препаратами кальцію (Рис. 5.18).

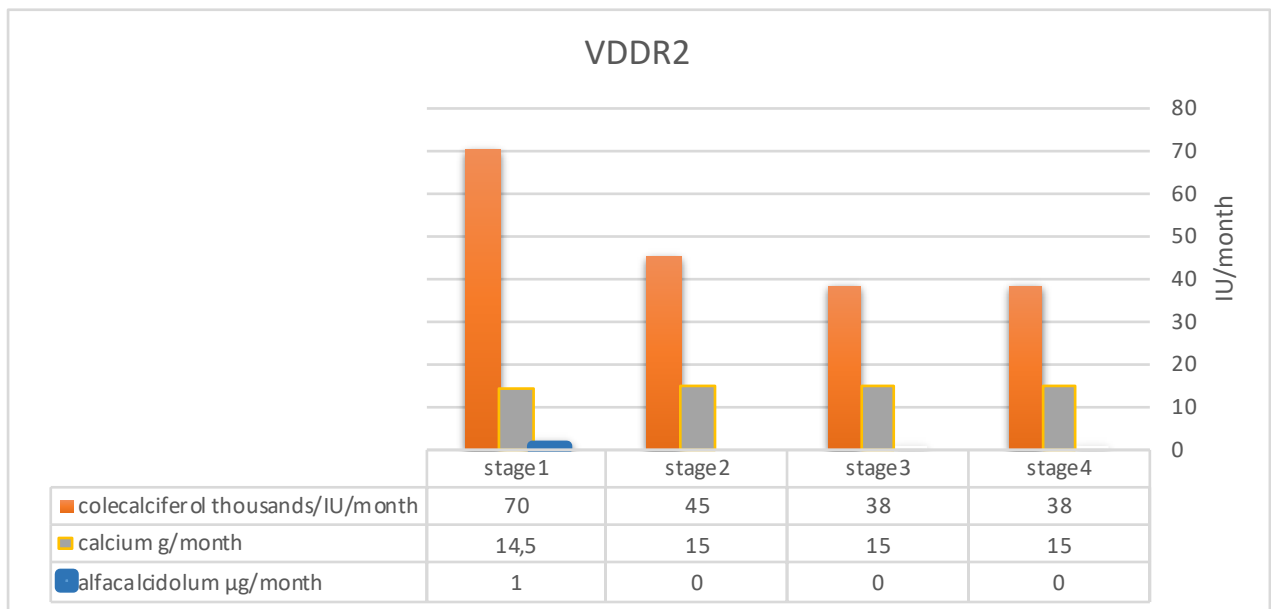


Рисунок 5.18 - Схематичне зображення середньої місячної дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДЗР2.

Лікування ортопедичних проявів ВДЗР2 розпочиналось з 70000 одиниць вітаміну-D, 1 мкг альфакальцидолу та 15 г кальцію на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів змінювалась в бік зменшення, а саме: близько 45000 одиниць вітаміну-D, а альфакальцидол виводився з лікувального процесу в зв'язку з відсутністю потреби обходження ниркового 1 $\alpha$ -гидроксилювання кальцидіолу. Кальцій діти споживали в дозі 500 мг на добу без корекції.

На третьому та четвертому етапах лікування доза вітаміну-D зменшувалась до 38000 на місяць.

Тепер розглянемо як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДЗР2 під час патогенетично обґрунтованого лікування.

Як видно з таблиці 5.4, після першого етапу лікування показники крові достовірно покращувались, натомість, дослідження екскреції мікроелементів з сечею не мали достовірної різниці.

Таблиця 5.4 - Середні показники кісткового обміну при обстеженні хворих на ВДЗР2

| Показники кісткового обміну  | Етапи лікування      |                      |                      |                     |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                              | Етап 1 (n=39)<br>M±m | Етап 2 (n=19)<br>M±m | Етап 3 (n=10)<br>M±m | Етап 4 (n=4)<br>M±m |
| кальцій іонізований          | 1,24 ± 0,0097        | 1,28* ± 0,0104       | 1,28* ± 0,0154       | 1,32* ± 0,0087      |
| фосфор крові                 | 1,71 ± 0,0309        | 1,637368 ± 0,0583    | 1,724 ± 0,0336       | 1,79 ± 0,1579       |
| кальцій загальний            | 2,51 ± 0,0158        | 2,57** ± 0,0257      | 2,58** ± 0,0250      | 2,60** ± 0,0452     |
| вітамін-D загальний 25(ОН)ДЗ | 34,51 ± 3,3952       | 68,05* ± 4,9992      | 77,60* ± 8,3518      | 73,18* ± 20,2909    |
| 1,25(ОН)2D3                  | 149,92 ± 8,8943      | 276,79* ± 22,6938    | 296,60* ± 24,7957    | 306,50* ± 35,7736   |
| паратгормон інтактний        | 32,87 ± 2,6910       | 25,20** ± 3,2285     | 23,45** ± 2,9311     | 24,125 ± 4,0828     |
| остеокальцин                 | 33,90 ± 4,9894       | 16,19* ± 2,0041      | 15,65** ± 2,0247     | 19,45 ± 4,1949      |
| кальцій сечі (добовий)       | 1,74 ± 0,1288        | 2,047895 ± 0,3555    | 1,4 ± 0,2658         | 1,4225 ± 0,4731     |
| фосфор сечі (добовий)        | 17,16 ± 1,6125       | 14,72105 ± 1,5853    | 11,55 ± 0,8034       | 9,05** ± 0,9350     |
| P1NP                         | 895,82 ± 41,2641     | 662,95* ± 46,7270    | 567,6* ± 35,3347     | 583,25* ± 31,7579   |
| B-CTx                        | 1,51 ± 0,0685        | 1,14* ± 0,0910       | 1,01* ± 0,1072       | 1,10* ± 0,1871      |

\* - достовірність різниць показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $p < 0,05$

\*\* - тенденція близька до достовірної різниці показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $0,1 > p > 0,05$

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування встановило позитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників (Рис. 5.19).

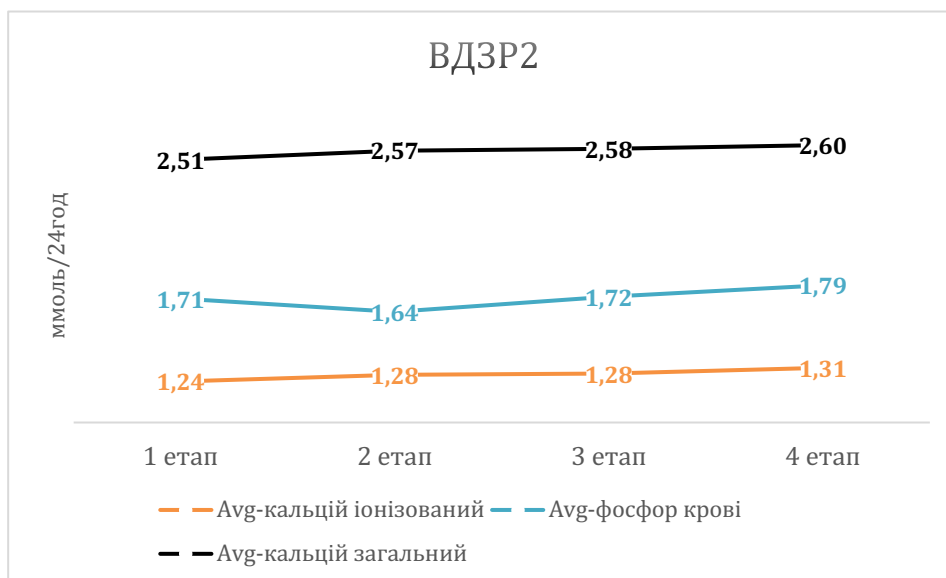


Рисунок 5.19 - Графічне зображення. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування.

Після першого етапу лікування ми спостерігали значний зростання рівнів кальцидіолу та кальцитріолу крові, в подальшому рівень кальцидіолу був дещо вище верхньої вікової границі норми, а кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах вище за норму (Рис. 5.20). Слід нагадати, що дози вітаміну-D були значно нижче, ніж при лікуванні ВДЗР1, і після другого етапу лікування діти приймали профілактичні дози вітаміну-D. Натомість кальцитріол мав тенденцію до різкого зростання. Це, на наш погляд, зумовлено акумулятивною властивістю вітаміну-D: накопичуючись, він починає впливати на ті VDR, які зберегли можливість виконувати свою функцію. Пояснюючи наше припущення, терапевтичний ефект, вирівнювання деформацій н/кінцівок ми спостерігали при утриманні кальцитріолу наднормово в межах 250-350 пмоль/л.

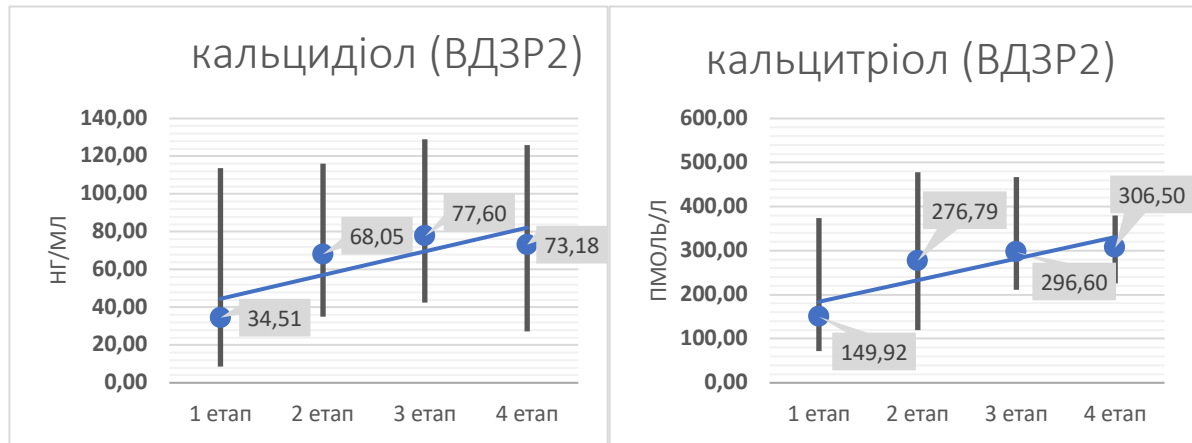


Рисунок 5.20 - Графічне зображення. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування.

В наших дослідженнях ми спостерігали зниження рівня паратиреоїдного гормону після першого етапу лікування, який до та після лікування, загалом, не виходив за межі вікових норм. Маркер остеомаліцієного процесу реагував активніше з чіткою тенденцією до нормалізації (Рис. 5.21).

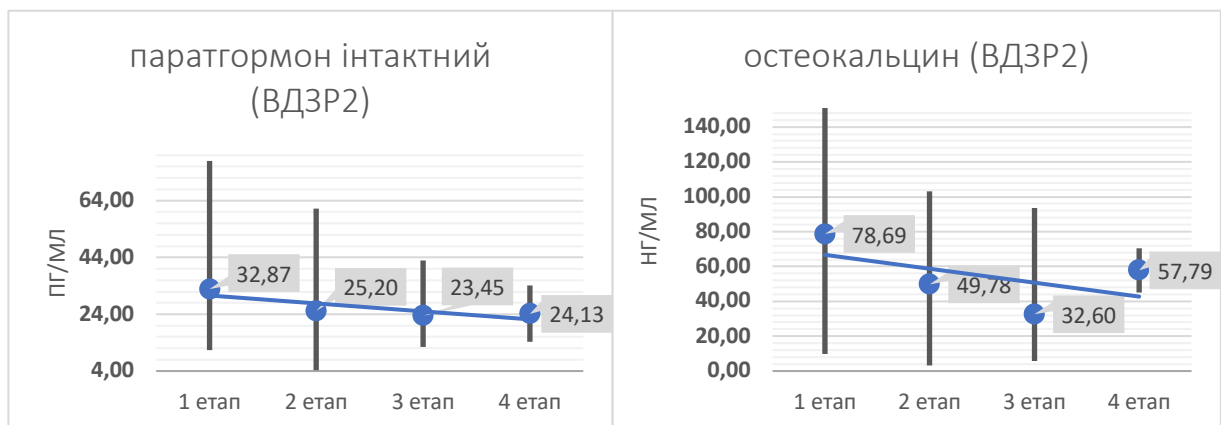


Рисунок 5.21 - Графічне зображення. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування.

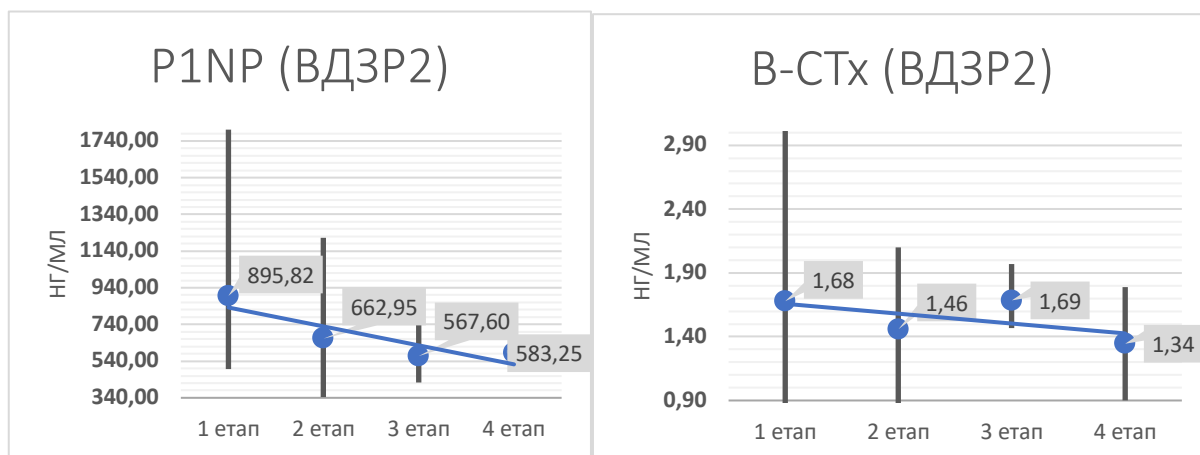


Рисунок 5.22 - Графічне зображення. Показники кісткоутворення та кісткової резорбції в процесі лікування.

Кісткоутворення та кісткова резорбція мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Як видно на рисунку 5.22, показники P1NP і B-CTx мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно сповільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показники добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після третього етапу лікування дещо зріс, хоча також залишався в межах норми (Рис. 5.23).

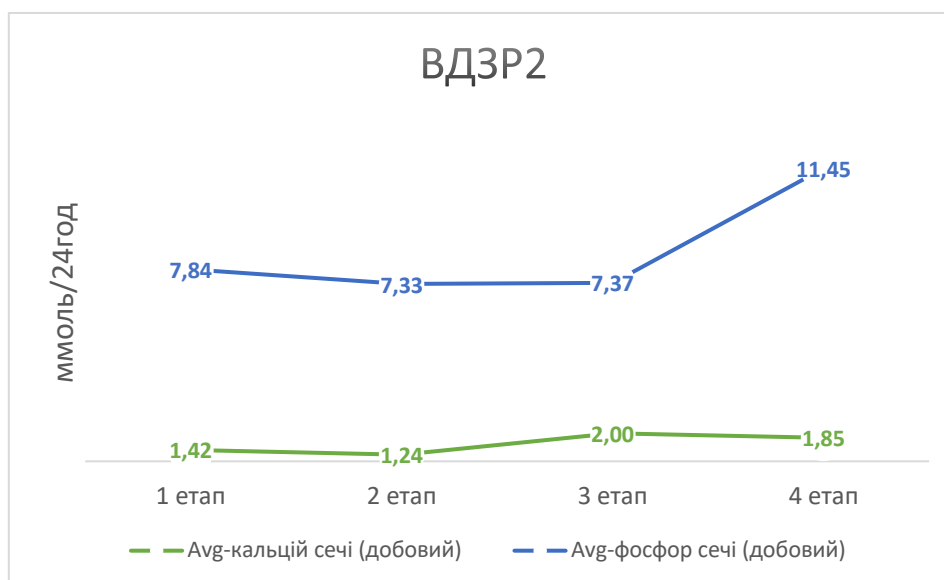


Рисунок 5.23 - Графічне зображення. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування.

Цікаві результати ми отримали, вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування. Як виявилось, при адекватній, на наш погляд,

патогенетичній терапії спостерігалось збільшення та посилення кореляційних зв'язків. Дане ствердження можна чітко побачити на рисунках 5.24 (до лікування) та 5.25 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3 і 4 етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

| Correlations (marc vdzr2.sta)                       |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
| N=39 (Casewise deletion of missing data)            |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | 0,28         | 0,32              | 0,40                          | 0,33        | -0,12                 | 0,01         | -0,06                  | -0,10                 | -0,14 | -0,10 |
| фосфор крові                                        | 0,28                | 1,00         | -0,01             | 0,21                          | 0,31        | -0,36                 | 0,02         | 0,09                   | -0,25                 | 0,05  | -0,59 |
| кальцій загальний                                   | 0,32                | -0,01        | 1,00              | 0,26                          | 0,16        | -0,23                 | -0,05        | -0,11                  | -0,25                 | -0,06 | 0,08  |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | 0,40                | 0,21         | 0,26              | 1,00                          | 0,68        | -0,20                 | -0,23        | 0,03                   | -0,31                 | -0,10 | -0,24 |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | 0,33                | 0,31         | 0,16              | 0,68                          | 1,00        | -0,14                 | -0,06        | -0,03                  | -0,17                 | 0,05  | -0,18 |
| паратгормон інтактний                               | -0,12               | -0,36        | -0,23             | -0,20                         | -0,14       | 1,00                  | 0,18         | 0,26                   | 0,29                  | 0,29  | 0,28  |
| остеокальцин                                        | 0,01                | 0,02         | -0,05             | -0,23                         | -0,06       | 0,18                  | 1,00         | 0,24                   | 0,09                  | 0,03  | 0,32  |
| кальцій сечі (добовий)                              | -0,06               | 0,09         | -0,11             | 0,03                          | -0,03       | 0,26                  | 0,24         | 1,00                   | 0,21                  | -0,27 | -0,25 |
| фосфор сечі (добовий)                               | -0,10               | -0,25        | -0,25             | -0,31                         | -0,17       | 0,29                  | 0,09         | 0,21                   | 1,00                  | 0,10  | 0,01  |
| P1NP                                                | -0,14               | 0,05         | -0,06             | -0,10                         | 0,05        | 0,29                  | 0,03         | -0,27                  | 0,10                  | 1,00  | 0,41  |
| B-CTX                                               | -0,10               | -0,59        | 0,08              | -0,24                         | -0,18       | 0,28                  | 0,32         | -0,25                  | 0,01                  | 0,41  | 1,00  |

Рисунок 5.24 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хорих на ВДЗР2 (до лікування).

| Correlations (marc vdzr2.sta)                       |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
| N=19 (Casewise deletion of missing data)            |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | 0,03         | 0,49              | 0,28                          | 0,44        | -0,57                 | -0,20        | 0,03                   | -0,54                 | 0,02  | -0,10 |
| фосфор крові                                        | 0,03                | 1,00         | -0,03             | -0,01                         | 0,09        | -0,05                 | -0,01        | -0,34                  | -0,60                 | 0,11  | -0,52 |
| кальцій загальний                                   | 0,49                | -0,03        | 1,00              | 0,43                          | 0,51        | -0,61                 | -0,55        | -0,03                  | -0,37                 | -0,05 | -0,27 |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | 0,28                | -0,01        | 0,43              | 1,00                          | 0,67        | -0,53                 | -0,23        | 0,01                   | -0,32                 | -0,09 | -0,32 |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | 0,44                | 0,09         | 0,51              | 0,67                          | 1,00        | -0,34                 | 0,01         | 0,02                   | -0,21                 | 0,07  | -0,40 |
| паратгормон інтактний                               | -0,57               | -0,05        | -0,61             | -0,53                         | -0,34       | 1,00                  | 0,72         | 0,06                   | 0,62                  | 0,22  | 0,40  |
| остеокальцин                                        | -0,20               | -0,01        | -0,55             | -0,23                         | 0,01        | 0,72                  | 1,00         | -0,06                  | 0,32                  | 0,09  | 0,19  |
| кальцій сечі (добовий)                              | 0,03                | -0,34        | -0,03             | 0,01                          | 0,02        | 0,06                  | -0,06        | 1,00                   | 0,56                  | 0,10  | 0,60  |
| фосфор сечі (добовий)                               | -0,54               | -0,60        | -0,37             | -0,32                         | -0,21       | 0,62                  | 0,32         | 0,56                   | 1,00                  | 0,08  | 0,38  |
| P1NP                                                | 0,02                | 0,11         | -0,05             | -0,09                         | 0,07        | 0,22                  | 0,09         | 0,10                   | 0,08                  | 1,00  | 0,38  |
| B-CTX                                               | -0,10               | -0,52        | -0,27             | -0,32                         | -0,40       | 0,40                  | 0,19         | 0,60                   | 0,38                  | 0,38  | 1,00  |

Рисунок 5.25 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хорих на ВДЗР2 (після першого етапу лікування).

### 5.1.2.3 Лікування вітамін-D-залежного рахіту COL1 типу

При обстеженні пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями ми виявили дітей, де поряд з ураженням рецепторів до вітаміну-D було генетично детерміноване ушкодження в колагені 1 типу. Такі пацієнти найважче піддавались лікуванню.

Лікування проводилось препаратами вітаміну-D (аквадетрим, вігантол), попередником активного метаболіту вітаміну-D - альфакальцидолом (Альфа-Д3-Тева) та препаратами кальцію (Рис. 5.26).

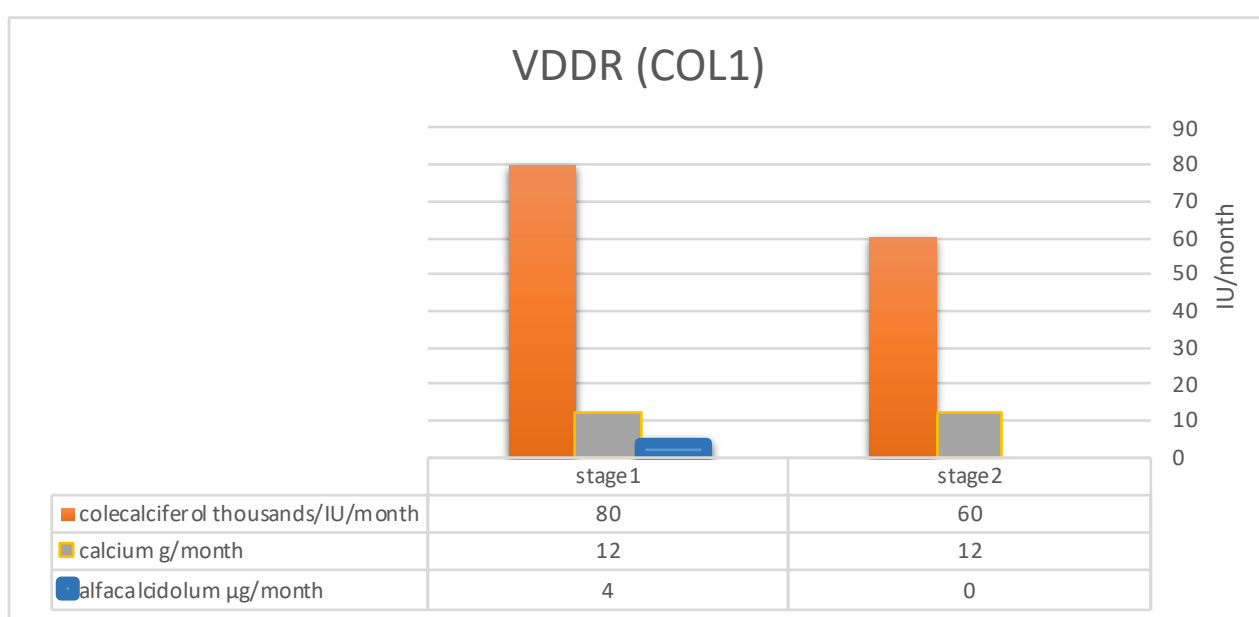


Рисунок 5.26 - Схематичне зображення середньої місячної дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДЗР(COL1).

Лікування ортопедичних проявів ВДЗР(COL1) розпочиналось з 80000 одиниць вітаміну-D, 4 мкг альфакальцидолу та 12 г кальцію на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів змінювалась в бік зменшення, а саме: близько 60000 одиниць вітаміну-D, а альфакальцидол виводився з лікувального процесу в зв'язку з відсутністю потреби обходження ниркового 1 $\alpha$ -гидроксилювання кальцидіолу. Кальцій діти споживали в дозі 400 мг на добу без корекції.

Тепер розглянемо, як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДЗР(COL1) під час патогенетично обґрунтованого лікування.

Як видно з таблиці 5.5, після першого етапу лікування показники крові достовірно покращувались, натомість дослідження екскреції мікроелементів з сечею не мали достовірної різниці.

Таблиця 5.5 - Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДЗР(COL1)

| Показники кісткового обміну | Етапи лікування      |                     |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|
|                             | Етап 1 (n=13)<br>M±m | Етап 2 (n=8)<br>M±m |
| кальцій іонізований         | 1,23 ± 0,02          | 1,29* ± 0,01        |
| фосфор крові                | 1,83 ± 0,05          | 1,76 ± 0,05         |
| кальцій загальний           | 2,47 ± 0,03          | 2,52 ± 0,02         |
| кальцидіол                  | 23,20 ± 3,17         | 72,7* ± 13,64       |
| кальцитріол                 | 117,46 ± 9,61        | 302,13* ± 31,82     |
| паратгормон інтактний       | 35,63 ± 3,97         | 24,45* ± 1,81       |
| остеокальцин                | 26,30 ± 3,78         | 16,80** ± 2,24      |
| кальцій сечі (добовий)      | 1,41 ± 0,05          | 1,41 ± 0,07         |
| фосфор сечі (добовий)       | 12,66 ± 0,91         | 12,79 ± 1,56        |
| P1NP                        | 1056,46 ± 49,00      | 770,63* ± 101,69    |
| В-СТх                       | 1,86 ± 0,14          | 1,47** ± 0,11       |

\* - достовірність різниць показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $p < 0,05$

\*\* - тенденція близька до достовірної різниці показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $0,1 > p > 0,05$

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування встановило незначну позитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників (Рис. 5.27)

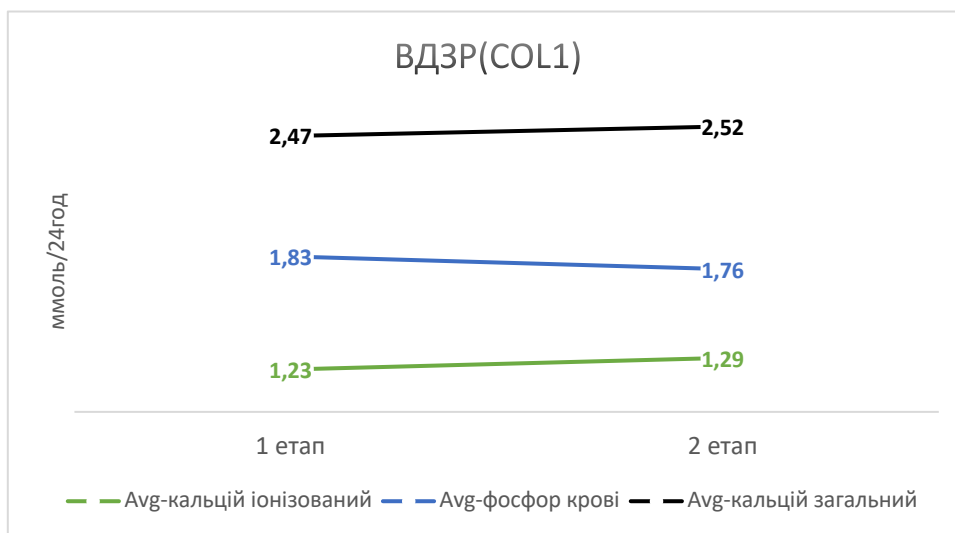


Рисунок 5.27 - Графічне зображення. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування.

Після початку терапії ми спостерігали приріст кальцидіолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцидіолу був дещо вище верхньої вікової границі норми, а кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах вище за норму (Рис. 5.28). Слід нагадати, що дози вітаміну-D були рівні лікувальним при ВДЗР1, а після другого етапу лікування діти приймали профілактичні дози вітаміну-D. Натомість кальцитріол мав тенденцію до різкого зростання. Це, на наш погляд, зумовлено акумулятивною властивістю вітаміну-D: накопичуючись, він починає впливати на ті VDR, які зберегли можливість виконувати свою функцію. Пояснюючи наше припущення, терапевтичний ефект, вирівнювання деформацій н/кінцівок, ми спостерігали при утриманні кальцитріолу наднормово в межах 250-350 пмоль/л, аналогічно як при ВДЗР2.

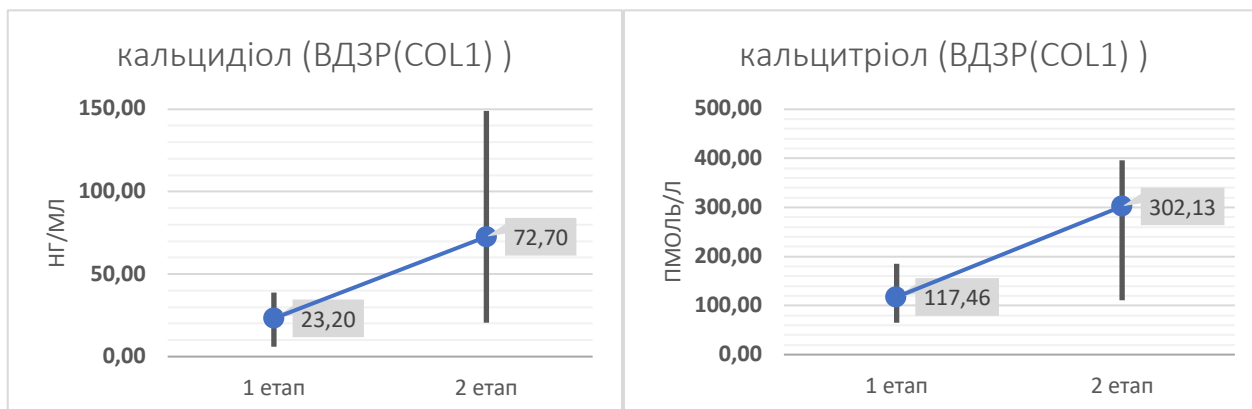


Рисунок 5.28 - Графічне зображення. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування.

В наших дослідженнях ми спостерігали зниження рівня паратиреоїдного гормону після першого етапу лікування, який до та після лікування, загалом, не виходив за межі вікових норм. Маркер остеомаліцієного процесу був в досить низьких цифрах, як для ростучого дитячого організму (Рис. 5.29).

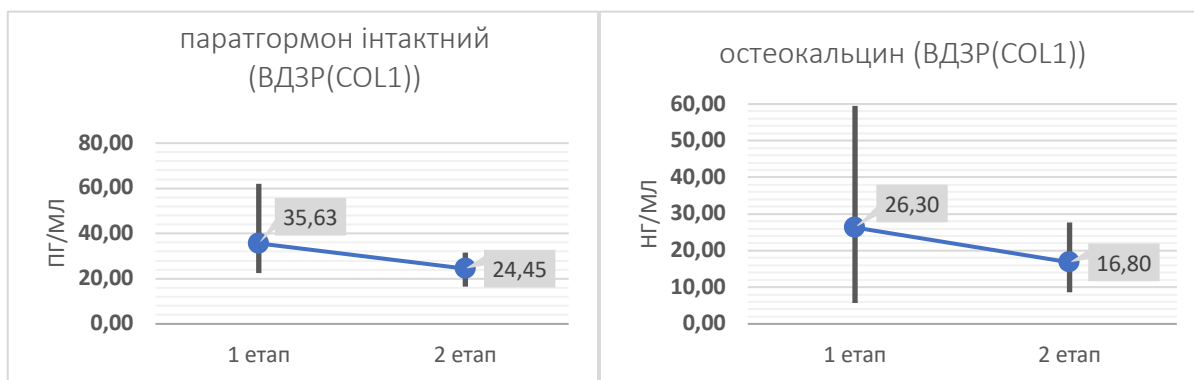


Рисунок 5.29 - Графічне зображення. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування.

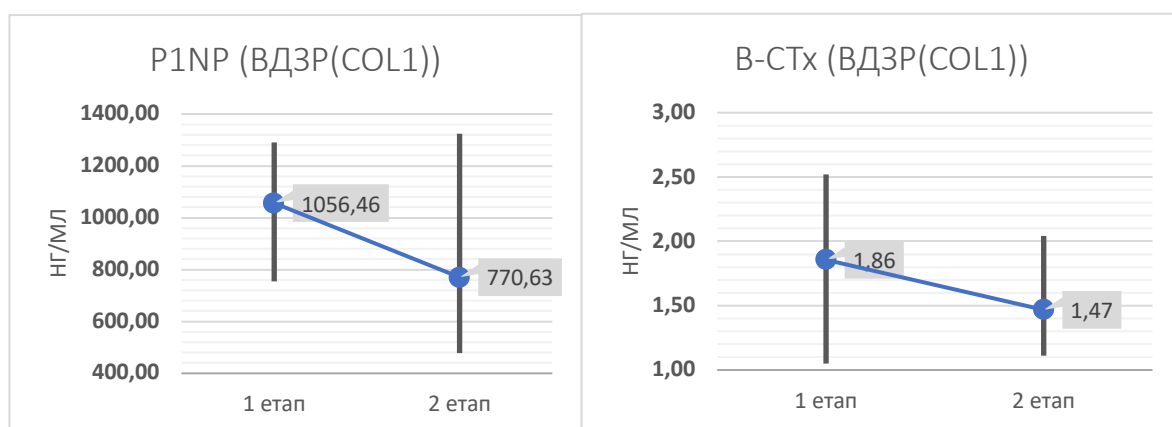


Рисунок 5.30 - Графічне зображення. Показники кісткоутворення та кісткової резорбції в процесі лікування.

Кісткоутворення та кісткова резорбція мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Як видно на рисунку 5.30, показники P1NP і В-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно сповільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показники добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межа нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі (Рис. 5.31).

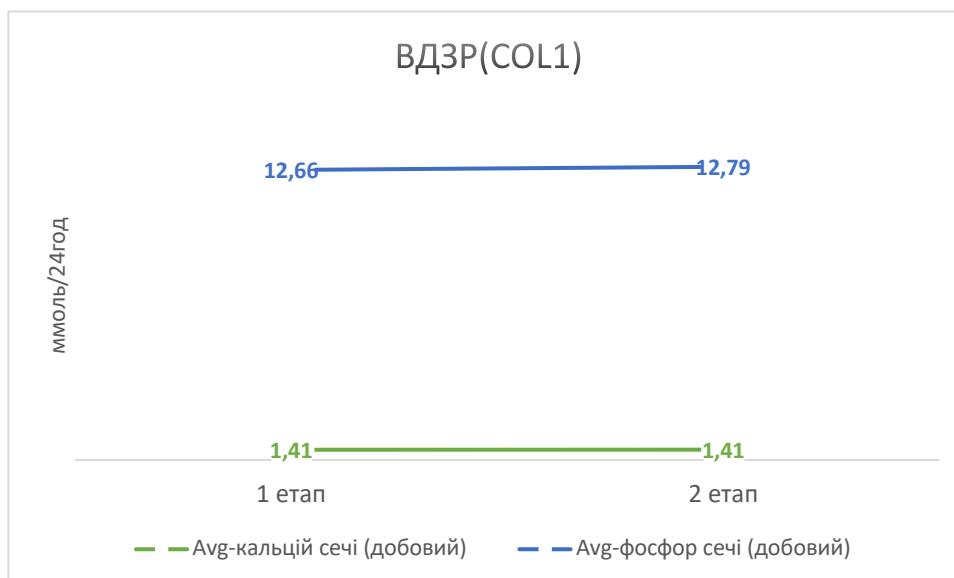


Рисунок 5.31 - Графічне зображення. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування.

Цікаві результати ми отримали, вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування. Як виявилось, при адекватній, т.з. патогенетичній терапії, спостерігалось посилення кореляційних зв'язків. Наприклад, покращувався зв'язок між іонізованим кальцієм крові та вітаміном-Д. З'являвся досить міцний зв'язок між процесами кісткоутворення та кісткової резорбції. Дане ствердження можна чітко побачити на рисунках 5.32 (до лікування) та 5.33 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3 і 4 етапу лікування, кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

| Correlations (marc-col1.sta)                        |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|--|
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| N=13 (Casewise deletion of missing data)            |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |  |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | 0,50         | 0,54              | 0,27                          | 0,47        | 0,43                  | 0,34         | -0,53                  | -0,35                 | -0,04 | -0,27 |  |
| фосфор крові                                        | 0,50                | 1,00         | 0,65              | 0,06                          | 0,58        | -0,31                 | -0,18        | -0,18                  | 0,25                  | 0,49  | -0,22 |  |
| кальцій загальний                                   | 0,54                | 0,65         | 1,00              | 0,00                          | 0,52        | -0,28                 | 0,10         | -0,31                  | -0,08                 | 0,44  | -0,16 |  |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | 0,27                | 0,06         | 0,00              | 1,00                          | 0,70        | 0,47                  | 0,02         | 0,17                   | -0,05                 | -0,18 | -0,44 |  |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | 0,47                | 0,58         | 0,52              | 0,70                          | 1,00        | 0,12                  | -0,15        | -0,04                  | 0,17                  | 0,21  | -0,17 |  |
| паратгормон інтактний                               | 0,43                | -0,31        | -0,28             | 0,47                          | 0,12        | 1,00                  | 0,62         | -0,05                  | -0,36                 | -0,61 | -0,29 |  |
| остеокальцин                                        | 0,34                | -0,18        | 0,10              | 0,02                          | -0,15       | 0,62                  | 1,00         | -0,23                  | -0,67                 | -0,54 | -0,25 |  |
| кальцій сечі (добовий)                              | -0,53               | -0,18        | -0,31             | 0,17                          | -0,04       | -0,05                 | -0,23        | 1,00                   | 0,44                  | -0,11 | -0,20 |  |
| фосфор сечі (добовий)                               | -0,35               | 0,25         | -0,08             | -0,05                         | 0,17        | -0,36                 | -0,67        | 0,44                   | 1,00                  | 0,15  | 0,46  |  |
| P1NP                                                | -0,04               | 0,49         | 0,44              | -0,18                         | 0,21        | -0,61                 | -0,54        | -0,11                  | 0,15                  | 1,00  | -0,01 |  |
| B-CTX                                               | -0,27               | -0,22        | -0,16             | -0,44                         | -0,17       | -0,29                 | -0,25        | -0,20                  | 0,46                  | -0,01 | 1,00  |  |

Рисунок 5.32 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хорих на ВДЗР(COL1) (до лікування).

| Correlations (marc-col1.sta)                        |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|--|
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| N=8 (Casewise deletion of missing data)             |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |  |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | -0,27        | 0,18              | -0,80                         | -0,61       | -0,14                 | -0,15        | -0,35                  | -0,52                 | 0,23  | 0,28  |  |
| фосфор крові                                        | -0,27               | 1,00         | 0,15              | -0,15                         | 0,24        | 0,50                  | 0,40         | 0,03                   | 0,50                  | 0,65  | 0,72  |  |
| кальцій загальний                                   | 0,18                | 0,15         | 1,00              | -0,55                         | -0,52       | -0,22                 | 0,09         | -0,35                  | -0,44                 | 0,48  | 0,32  |  |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | -0,80               | -0,15        | -0,55             | 1,00                          | 0,41        | 0,07                  | 0,02         | 0,25                   | 0,27                  | -0,61 | -0,60 |  |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | -0,61               | 0,24         | -0,52             | 0,41                          | 1,00        | 0,20                  | 0,16         | 0,63                   | 0,35                  | -0,13 | -0,13 |  |
| паратгормон інтактний                               | -0,14               | 0,50         | -0,22             | 0,07                          | 0,20        | 1,00                  | 0,62         | 0,22                   | -0,03                 | 0,35  | 0,52  |  |
| остеокальцин                                        | -0,15               | 0,40         | 0,09              | 0,02                          | 0,16        | 0,62                  | 1,00         | 0,06                   | -0,09                 | 0,38  | 0,29  |  |
| кальцій сечі (добовий)                              | -0,35               | 0,03         | -0,35             | 0,25                          | 0,63        | 0,22                  | 0,06         | 1,00                   | 0,40                  | -0,50 | -0,36 |  |
| фосфор сечі (добовий)                               | -0,52               | 0,50         | -0,44             | 0,27                          | 0,35        | -0,03                 | -0,09        | 0,40                   | 1,00                  | 0,00  | 0,03  |  |
| P1NP                                                | 0,23                | 0,65         | 0,48              | -0,61                         | -0,13       | 0,35                  | 0,38         | -0,50                  | 0,00                  | 1,00  | 0,34  |  |
| B-CTX                                               | 0,28                | 0,72         | 0,32              | -0,60                         | -0,13       | 0,52                  | 0,29         | -0,36                  | 0,03                  | 0,34  | 1,00  |  |

Рисунок 5.33 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хорих на ВДЗР(COL1) (після першого етапу лікування).

### 5.1.3 Вітамін-D-резистентний рахіт

Патогенез формування рахітичного процесу при ВДРР відрізняється від ВДЗР, пусковим механізмом є порушення реабсорбції фосфору в нирках. Тому підхід до лікування також відрізнявся.

Лікування проводилось препаратами вітаміну-D (аквадетрим, вігантол), попередником активного метаболіту вітаміну-D - альфакальциолом (Альфа-Д3-Тева) та препаратами кальцію та фосфору (Рис. 5.34).

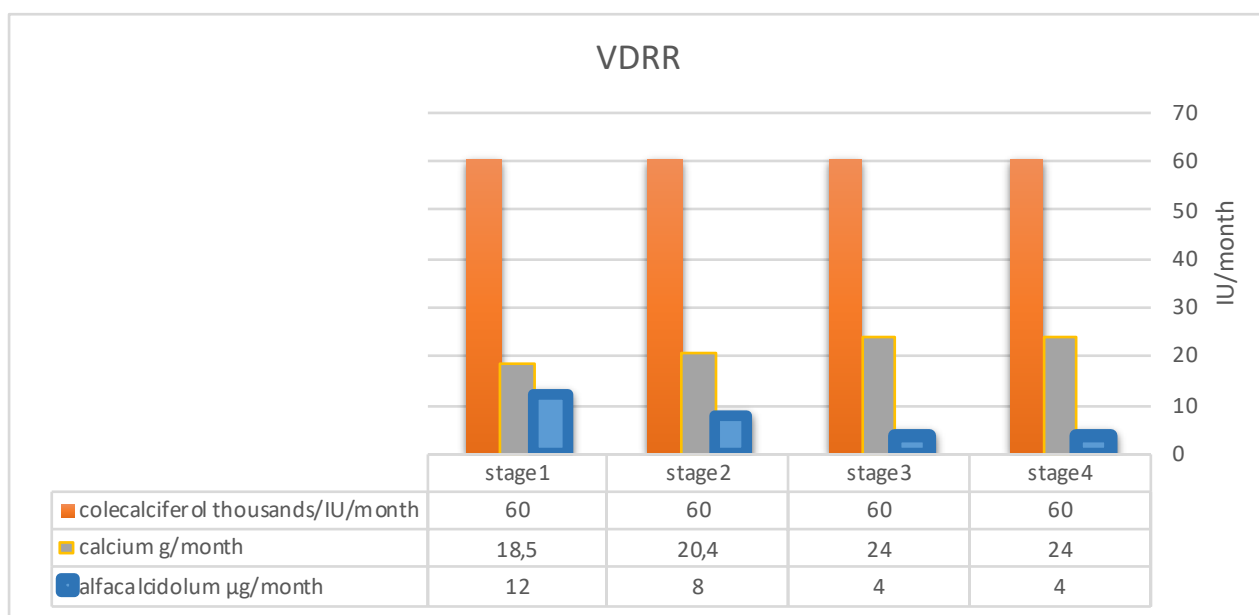


Рисунок 5.34 - Схематичне зображення середньої місячної дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДРР.

Лікування ортопедичних проявів ВДРР розпочиналось з 60000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцій гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза вітаміну D не мінялась, а доза гормональної форми вітаміну D була знижена до 8 мкг на день (в середньому діти отримували 0,25 мкг альфакальцидолу на день). Після 6 місяців терапії дозу альфакальцидолу зменшували до 0,25 мкг через день (4 мкг/місяць). Нажаль альфакальцидол недоступний в Україні в рідкій формі, тому ми мали деякі труднощі в застосуванні даного препарату у малих дітей. Кальцій фосфорну суміш діти споживали в дозі 600-800 мг на добу.

Тепер розглянемо, як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДРР під час патогенетично обґрунтованого лікування.

Як видно з таблиці 5.6, після першого етапу лікування показники крові достовірно покращувались, натомість дослідження фосфору крові та екскреції кальцію з сечею не мали достовірної різниці. Тенденцію позитивного лікування, близьку до достовірності, виявлено в показниках кальцію іонізованого та загального, фосфору сечі.

Таблиця 5.6 - Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДРР

| Показники кісткового обміну   | Етапи лікування      |                      |                     |                     |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                               | Етап 1 (n=39)<br>M±m | Етап 2 (n=15)<br>M±m | Етап 3 (n=5)<br>M±m | Етап 4 (n=4)<br>M±m |
| кальцій іонізований           | 1,21 ± 0,01          | 1,25** ± 0,02        | 1,27* ± 0,0134      | 1,29* ± 0,0077      |
| фосфор крові                  | 0,62 ± 0,03          | 0,67 ± 0,07          | 0,90** ± 0,0236     | 0,89** ± 0,1378     |
| кальцій загальний             | 2,34 ± 0,02          | 2,44** ± 0,03        | 2,26** ± 0,035      | 2,55** ± 0,0262     |
| вітамін-D загальний 25(OH)2D3 | 19,30 ± 2,01         | 40,97* ± 7,07        | 38,30* ± 6,5518     | 52,30* ± 18,4309    |
| 1,25(OH)2D3                   | 74,15 ± 3,89         | 134,60* ± 13,39      | 107,70* ± 14,5257   | 127,40* ± 24,4436   |
| паратгормон інтактний         | 48,66 ± 4,59         | 39,01 ± 12,86        | 28,03** ± 3,9761    | 26,30 ± 4,0618      |
| остеокальцин                  | 123,35 ± 10,27       | 59,11* ± 34,05       | 60,40** ± 3,0247    | 29,70 ± 3,1348      |
| кальцій сечі (добовий)        | 2,42 ± 0,25          | 2,54 ± 0,94          | 1,20 ± 0,2668       | 1,50 ± 0,3432       |
| фосфор сечі (добовий)         | 34,09 ± 1,36         | 26,52** ± 3,15       | 18,20 ± 0,6064      | 15,10** ± 0,7370    |
| PINP                          | 815,03 ± 59,86       | 576,4 ± 205,65       | 450,4** ± 25,3347   | 524,6** ± 32,3429   |
| B-CTx                         | 2,16 ± 0,11          | 1,69 ± 0,46          | 1,80** ± 0,1652     | 1,50** ± 0,1367     |

\* - достовірність різниць показника в порівнянні з 1 Етапом лікування,  $p < 0,05$

\*\* - тенденція, близька до достовірної різниці показника в порівнянні з першим Етапом лікування,  $0,1 > p > 0,05$

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування встановило слабо позитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників кальцію (Рис. 5.35). Фосфор крові зростав повільно, збільшення в межі норми не відбулося.

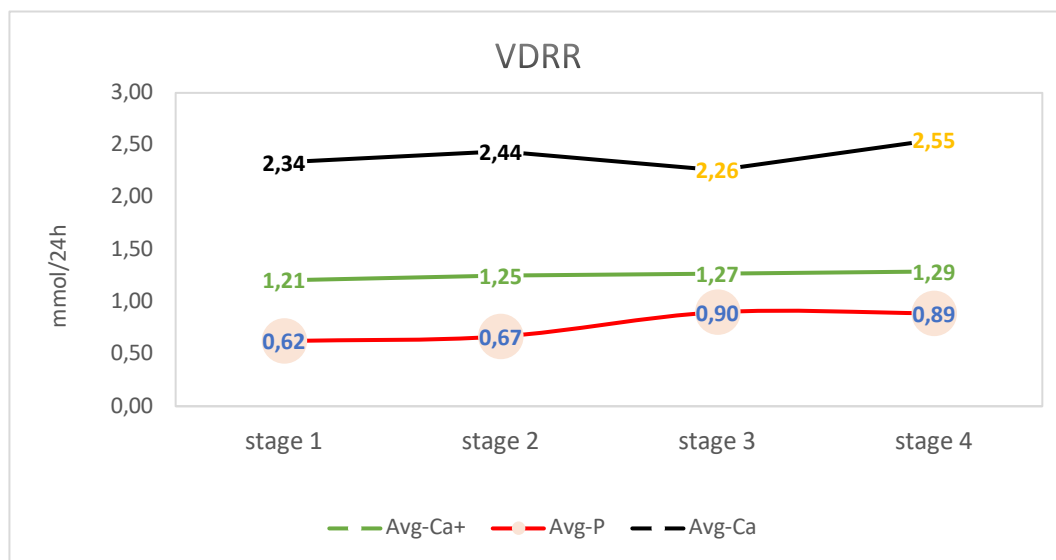


Рисунок 5.35 - Графічне зображення. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування.

Розпочате лікування дало подвійний приріст кальцитріолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцитріолу був в межах вікової норми, а кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах дещо вище за норму (Рис. 5.36).

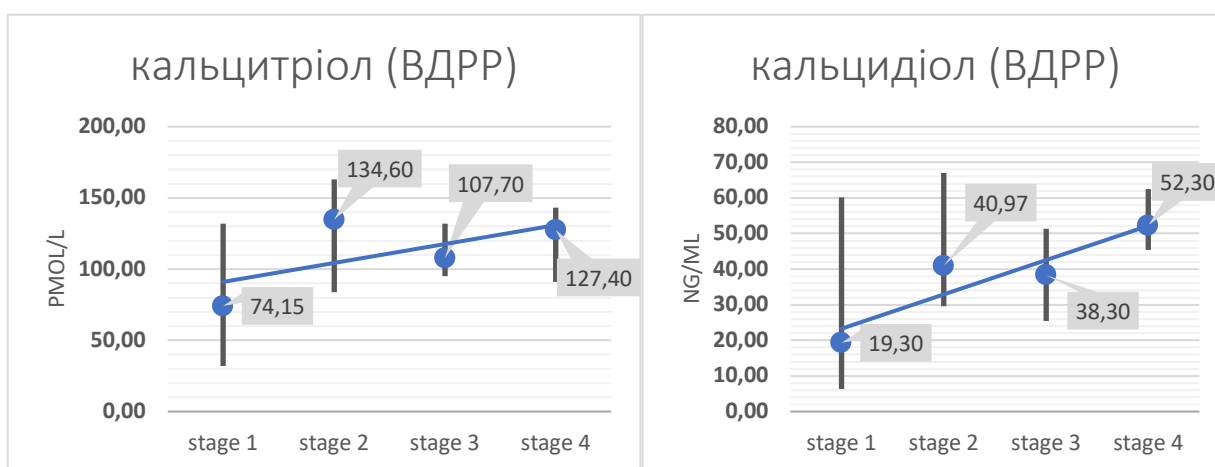


Рисунок 5.36 - Графічне зображення. Показники кальцитріолу та кальцитріолу в процесі лікування.

В наших дослідженнях ми спостерігали зниження рівня паратиреоїдного гормону після першого етапу лікування, який до та після лікування, загалом, не виходив за межі вікових норм. Маркер остеомаліціального процесу реагував активніше з чіткою тенденцією до значного зниження після 9 місяців терапії, нормалізуючи утворення гідроксилапатитної групи в кістках (Рис. 5.37).

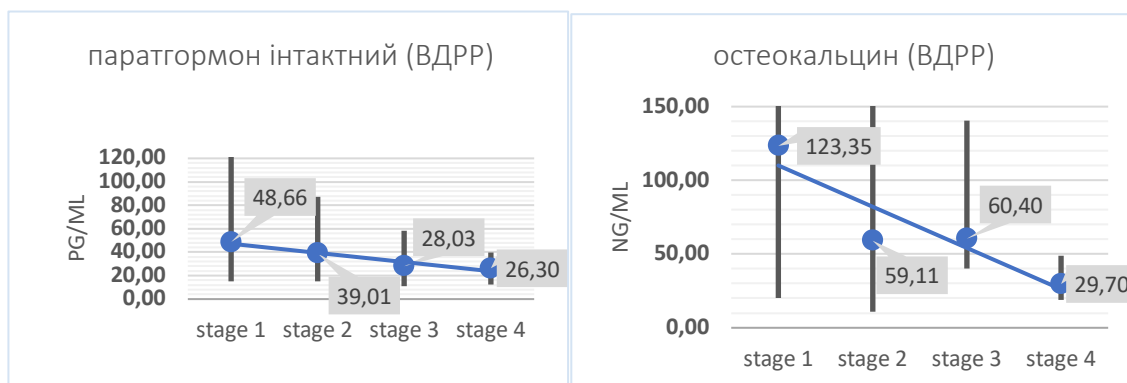


Рисунок 5.37 - Графічне зображення. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування.

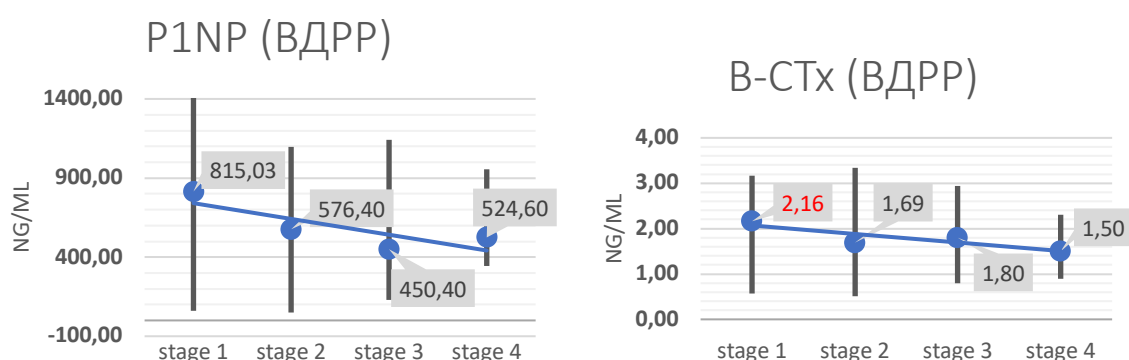


Рисунок 5.38 - Графічне зображення. Показники кісткоутворення та кісткової резорбції в процесі лікування.

Кісткоутворення та кісткова резорбція мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Як видно на рисунку 5.38, показники P1NP і В-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно сповільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показник добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після першого етапу лікування дещо знизився, і утримувався в верхній межі екскреції після лікування протягом 1 року (Рис. 5.39).

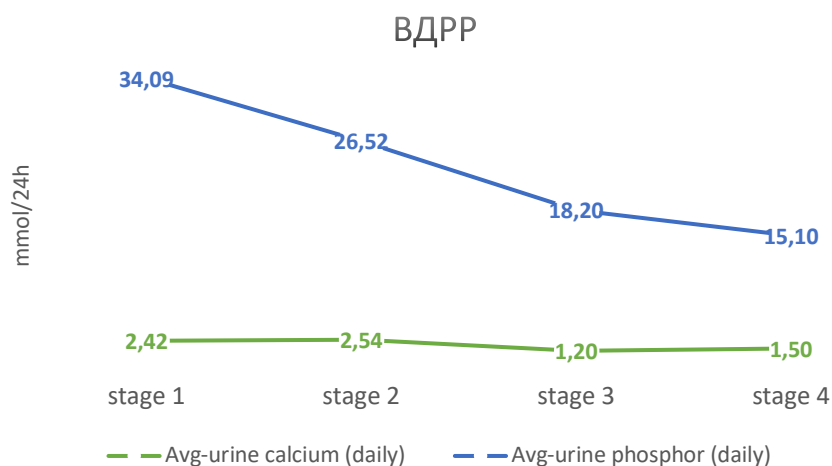


Рисунок 5.39 - Графічне зображення. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування.

Вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування, ми спостерігали при адекватній, т.з. патогенетичній терапії, значне збільшення та посилення кореляційних зв'язків. Дане ствердження можна чітко побачити на рисунках 5.40 (до лікування) та 5.41 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3 і 4 етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

| Correlations (marc vdrd.sta)                        |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
| N=39 (Casewise deletion of missing data)            |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |
| 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 |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | 0,04                | 0,27         | 0,23              | 1,00                          | 0,88        | -0,34                 | -0,01        | -0,30                  | -0,13                 | 0,06  | 0,23  |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | 0,03                | 0,24         | 0,52              | 0,88                          | 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                  | -0,32        | 0,49                   | 0,37                  | -0,36 | -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       | 0,49                  | -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-CTX                                               | 0,02                | 0,04         | -0,09             | 0,23                          | 0,05        | -0,62                 | 0,60         | -0,01                  | -0,18                 | 0,74  | 1,00  |

Рисунок 5.40 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (до лікування).

|                                                     |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|-------|-------|--|
| Correlations (marc vdr.r.sta)                       |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
| N=5 (Casewise deletion of missing data)             |                     |              |                   |                               |             |                       |              |                        |                       |       |       |  |
|                                                     | кальцій іонізований | фосфор крові | кальцій загальний | вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3 | 1,25(ОН)2Д3 | паратгормон інтактний | остеокальцин | кальцій сечі (добовий) | фосфор сечі (добовий) | P1NP  | B-CTX |  |
| кальцій іонізований                                 | 1,00                | 0,11         | -0,35             | -0,35                         | -0,28       | -0,50                 | -0,28        | 0,61                   | 0,06                  | 0,48  | 0,03  |  |
| фосфор крові                                        | 0,11                | 1,00         | -0,37             | -0,60                         | -0,12       | 0,69                  | -0,28        | 0,70                   | 0,59                  | 0,18  | -0,53 |  |
| кальцій загальний                                   | -0,35               | -0,37        | 1,00              | -0,16                         | 0,16        | -0,70                 | -0,23        | 0,18                   | -0,25                 | 0,24  | 0,16  |  |
| вітамін Д загальний 25(ОН)2Д3                       | -0,35               | -0,60        | -0,16             | 1,00                          | 0,16        | -0,57                 | -0,38        | -0,66                  | -0,68                 | 0,40  | 0,32  |  |
| 1,25(ОН)2Д3                                         | -0,28               | -0,12        | 0,16              | 0,16                          | 1,00        | -0,28                 | 0,18         | 0,38                   | -0,21                 | 0,75  | 0,52  |  |
| паратгормон інтактний                               | -0,50               | 0,69         | -0,70             | -0,57                         | -0,28       | 1,00                  | -0,41        | 0,20                   | 0,56                  | -0,50 | -0,78 |  |
| остеокальцин                                        | -0,28               | -0,28        | -0,23             | -0,38                         | 0,18        | -0,41                 | 1,00         | -0,56                  | -0,75                 | 0,64  | 0,89  |  |
| кальцій сечі (добовий)                              | 0,61                | 0,70         | 0,18              | -0,66                         | 0,38        | 0,20                  | -0,56        | 1,00                   | 0,75                  | 0,18  | -0,46 |  |
| фосфор сечі (добовий)                               | 0,06                | 0,59         | -0,25             | -0,68                         | -0,21       | 0,56                  | -0,75        | 0,75                   | 1,00                  | -0,41 | -0,75 |  |
| P1NP                                                | 0,48                | 0,18         | 0,24              | 0,40                          | 0,75        | -0,50                 | 0,64         | 0,18                   | -0,41                 | 1,00  | 0,68  |  |
| B-CTX                                               | 0,03                | -0,53        | 0,16              | 0,32                          | 0,52        | -0,78                 | 0,89         | -0,46                  | -0,75                 | 0,68  | 1,00  |  |

Рисунок 5.41 - Схематичне зображення. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (після першого етапу лікування).

На наше переконання, це унікальні дані, які характеризують нормалізацію взаємовідносин між учасниками в системі кісткового метаболізму. Вже після 3 місяців запропонованої нами терапії можна побачити достовірне покращення синхронності рівнів кальцію іонізованого та кальцію загального, кальцитріолу з кальцієм загальним та іонізованим. Кореляційна залежність також спостерігалась між рівнем паратгормону та кальцитріолу, які є антагоністами у впливі на гомеостаз кальцію в організмі, хоча до лікування взаємозв'язок був порушений (кореляційна залежність була менше -0,4). Також ми спостерігали синхронізацію деяких ланок реабсорбції нирок, де показники екскреції кальцію та фосфору почали корелювати в тенденції до нормалізації. Процеси кісткової резорбції отримали сильну негативну кореляцію з рівнем загального вітаміну-D, остеокальцином та екскрецією фосфору.

Вважаємо, що подальше вивчення таких кореляційних зв'язків може стати в нагоді при оцінці нормалізації процесів кісткового метаболізму не тільки при остеомаліційному процесі, але й при дослідженні остеопоротичних змін, в т.ч. вікових.

## 5.2 Хірургічне лікування ортопедичних проявів

Проведений нами аналіз лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань виявив добрі результати лікування ортопедичних проявів у пацієнтів з D-залежним рахітом всіх типів. Нами проліковано та оцінено результати лікування 153 пацієнтів, розподіл за нозологіями представлено в таблиці 5.7. З них 153 пацієнти отримували консервативне лікування, а 67 з них були прооперовані. При запропонованому нами патогенетично-спрямованому лікуванні 101 пацієнт (88,6%) з ВДЗР не мали потребу в хірургічній корекції ортопедичних проявів, що свідчить про правильний підхід до лікування даного контингенту хворих.

Таблиця 5.7 - Розподіл за нозологіями та кількість пролікованих пацієнтів, що підлягали оцінюванню результатів лікування ортопедичних проявів РЗ

| Кількість оцінених результатів лікування |               |                          |
|------------------------------------------|---------------|--------------------------|
| Діагноз                                  | Консервативне | Консервативне+Оперативне |
| COL1 рахіт                               | 10            |                          |
| D-залежний рахіт 1 типу                  | 52            | 2                        |
| D-залежний рахіт 2 типу                  | 52            | 11                       |
| D-резистентний рахіт                     | 39            | 54                       |
| Всього                                   | 153           | 67                       |

Як видно з таблиці 5.7, консервативне лікування ортопедичних проявів ВДРР проводилось не всім оперованим пацієнтам, що пов'язано з лікуванням цих пацієнтів до початку нашої роботи.

Більша кількість оперованих хворих з ВДРР пояснюється не тільки важкістю ортопедичних проявів при цьому захворюванні, але й з пізньою маніфестацією останніх, а також пізнім зверненням батьків до кваліфікованих фахівців, які б своєчасно встановили правильний діагноз. При первинному огляді в більшості пацієнтів серед всього спектру нозологій рахітоподібних захворювань, лікованих нами, спостерігались різноплщинні деформації (91,94%) з порушенням функції та опори нижніх кінцівок. Все це спонукало нас до пошуку та розробки новітніх, сучасно спрямованих, малоінвазивних та високотехнологічних методик не тільки консервативного, але й оперативного

лікування багатоплощинних деформацій при ВДРР, попередньо провівши ретроспективний аналіз оперативних втручань.

### 5.2.1 Ретроспективний аналіз хірургічного лікування ортопедичних проявів у пацієнтів з ВДРР

За останні десятиріччя дослідження науковців привели до значного прогресу у вивченні етіопатогенетичних аспектів, клінічних та рентгенологічних особливостей перебігу рахітоподібних захворювань. Проте, даний факт не стосується вивчення порушень метаболізму кісткової тканини та розробки медикаментозних і хірургічних засобів корекції ортопедичних проявів захворювання.

Ортопедичні прояви при рахітоподібних захворюваннях (осьові деформації довгих кісток нижніх кінцівок), першопричиною яких є вроджене генетично детерміноване ушкодження в одній з ланок перетворення вітаміну-D і як наслідок порушення як остео-, так і хондрогенезу, діагностуються майже у 100% пацієнтів та призводять до порушення статико-локомоторних функцій хворої дитини. Тому усі зусилля науковців-ортопедів, що направлені на удосконалення існуючих та розробку нових методів хірургічного лікування ортопедичних проявів із застосуванням сучасних металевих конструкцій різного плану для МОС, є вкрай важливими та доцільними.

Відомо, що в основі ортопедичного лікування ВДРР лежить хірургічний метод: корегуючі остеотомії деформованих кісток із застосуванням різних фіксаторів для металоостеосинтезу.

На сьогоднішній день, незважаючи на велику кількість та різноманіття сучасних теоретичних та практичних поглядів на розвиток і лікування даної патології, залишаються незадовільними результати хірургічного лікування деформацій кінцівок у хворих на ВДРР (Рис. 5.42, Рис. 5.43). Багатоплощинність деформацій, схильність їх до рецидиву, відставання хворих в рості на фоні серйозних порушень фосфатного балансу ставлять перед ортопедами складне завдання, спрямоване на покращення якості життя у цієї категорії хворих шляхом

корекції осі кінцівок, запобігання рецидивам та профілактику вторинних змін у суглобах. Розвиток сучасних технологій дозволяє, в певній мірі, сподіватись на отримання стійких позитивних результатів ортопедичного лікування даного контингенту хворих.



a)

b)

c)

Рисунок 5.42 - Фото. Клінічний приклад - пацієнтка У., 15 р., ВДРР, рецидив деформації обох великогомілкових кісток, залишкова, некорегована деформація на межі середньої і нижньої третини. а) - до операції; б) - операційний контроль; с) - через 1 рік після оперативного лікування.



a)

b)

c)

d)

Рисунок 5.43 - Фото. Клінічні приклади еволюції оперативних втручань при лікуванні багатоплощинних деформації у хворих на ВДРР: а) використання спиць та скоб для МОС, б) МОС накладними пластинами, с), d) апаратний метод хірургічного лікування та його наслідки.

Дані ускладнення та їх аналіз стали поштовхом до розробки нами системи ортопедичного лікування, яка включає в себе передопераційну медикаментозну підготовку пацієнтів шляхом корекції у них порушень метаболізму кісткової тканини, з метою покращення хондро - та остеогенезу, а також застосування

сучасних принципів малоінвазивного геміепіфізіодезу та високотехнологічного інтрамедулярного остеосинтезу.

Враховуючи вищевикладене, нами було застосовано при хірургічних втручаннях з приводу ортопедичної патології у пацієнтів із закритими зонами росту багаторівневі корекційні остеотомії з металоостеосинтезом блокованим інтрамедулярним стержнем, а у пацієнтів із функціонуючими ростковими зонами - інтрамедулярні телескопічні конструкції, що «ростуть». Дітям з одноплощинною фронтальною деформацією та збереженим потенціалом зони росту при ВДРР- тимчасовий геміепіфізіодез.

Це дозволило досягнути:

- достатньо швидке зрощення кістки в ділянці перелому чи остеотомії (наближене до норми);
- попередження міграції стержнів, гвинтів чи елементів конструкції;
- попередження виникнення повторних патологічних переломів, Лоозерівських зон та рецидивів деформації кістки;
- проведення ранньої активізації пацієнтів, їх вертикалізацію та, як наслідок, зменшення у них явищ вторинного (імобілізаційного) остеопорозу;
- покращити та (чи) відновити у них функцію ходьби та опори.

#### 5.2.2 Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок після закриття зон росту

В ДУ «ІТО НАМН УКРАЇНИ» з 2009 по 2019 роки проліковано 9 пацієнтів з ВДРР у віці від 14 до 18 років (після часткового чи повного закриття зон росту) з багатоплощинними деформаціями нижніх кінцівок, що в значній мірі порушували функцію ходи та біомеханіку нижніх кінцівок. З метою корекції деформацій нижніх кінцівок у всіх пацієнтів нами було усунуто багатоплощинну деформацію кожного з чотирьох сегментів нижніх кінцівок. Пацієнтам були виконані операції із застосуванням БІОС (4), поєднання БІОС та пластин (8), БІОС та шпичь (24). Всього виконано тридцять шість операцій із застосуванням БІОС, 18 операцій на гомілкях та 18 операцій на стегнах. У половини з них використовувались подвійні сегментарні остеотомії з метою одночасної корекції

багатоплощинної деформації. Фіксація проводилась інтрамедулярним блокуючим стержнем, який давав змогу стабільно зафіксувати кінцівку після оперативного втручання. При поєднанні методів оперативного лікування БІОС застосовувався на стегновій кістці, а корекція кісток гомілки проводилась за допомогою остеотомії за Шаргородським у в/3 гомілки з подальшою фіксацією спицями, чи клиновидної остеотомії в с/3 гомілки з фіксацією накладною пластинкою.

Були особливості при виконанні багаторівневих остеотомій. Звичайно остеотомії проводились з невеликих доступів, окремо для кожної остеотомії. Метою такої кількості окремих доступів було зменшення крововтрати під час операції, адже пацієнти з порушенням гомеостазу кальцію поряд з вітаміном К, мають розлади згортання крові, і під час операції можуть надлишково кровоточити. Враховуючи патологічну еліпсну будову кістки при вітамін-Д-резистентному рахіті (можна назвати у вигляді краплі), остеотомія потребувала геометричних розрахунків з метою попередження зміщень в продовгуватому поперечнику довгих кісток. Рівні остеотомій визначались в ході оперативного втручання, вибираючи відрізок кістки, де міг пройти стержень відповідного діаметру. Без потреби вкорочення, клиновидні остеотомії не виконувались, а фіксація фрагментів відбувалась вклиненням одного з гострих кутів спилу в розширений канал іншого, що в подальшому попереджувало ротаційне зміщення після інтрамедулярної фіксації. Враховуючи кривизну ввігнутості по внутрішній поверхні кістки, у всіх пацієнтів були обмеження відведення в кульшовому суглобі, тому розсвердлення інтрамедулярного каналу ми проводили ретроградно в проксимальному напрямку, а дистально - антеградно.

Наводимо клінічний приклад одномоментного виправлення багатоплощинної деформації при ВДРР у пацієнтки Р., 12 років (Рис. 5.44, 5.45). Хворій поетапно з інтервалом 2 місяці проведені корекційні остеотомії кісток обох стегон та кісток обох гомілок. Проведено по одному оперативному втручання на обох стегнах та гомілках. Фіксація проводилась за допомогою інтрамедулярних фіксаторів. Додаткова фіксація в післяопераційному періоді не

проводилась. Реабілітаційні заходи, а саме ЛФК розпочиналось після загоєння ран. Через вісім місяців після початку лікування хвора за допомогою милиць розпочала навантаження на нижні кінцівки. Через 14 місяців пацієнтка була повністю фізично та соціально реабілітована (Рис. 5.46). Вигляд хворої, із закріпленим клінічним ефектом, через 3 роки після оперативного лікування (Рис. 5.47). Загальний термін спостережень після оперативного лікування більше 10 років.

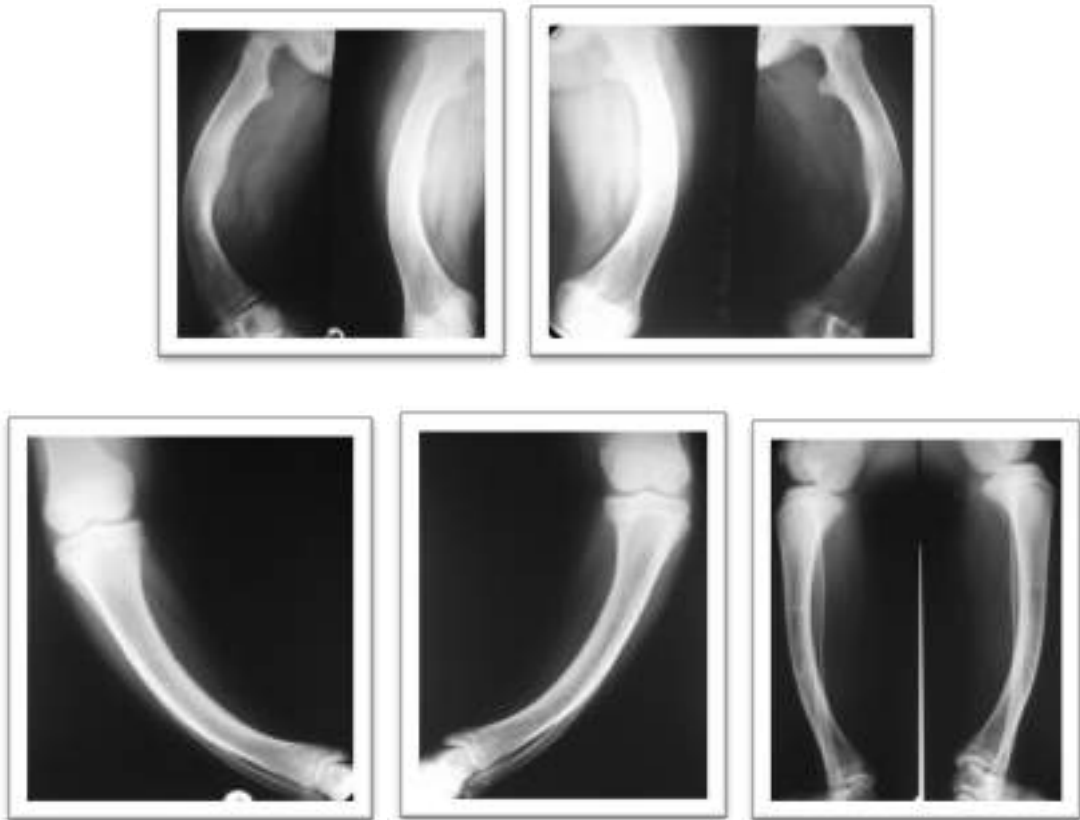


Рисунок 5.44 - Фото. Пацієнтка Р., 12 р. Діагноз: Фосфат-діабет, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Рентгенографія до операції.



Рисунок 5.45 - Фото. Пацієнтка Р., 12 р. Діагноз: Фосфат-діабет, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Загальний вигляд до операції.

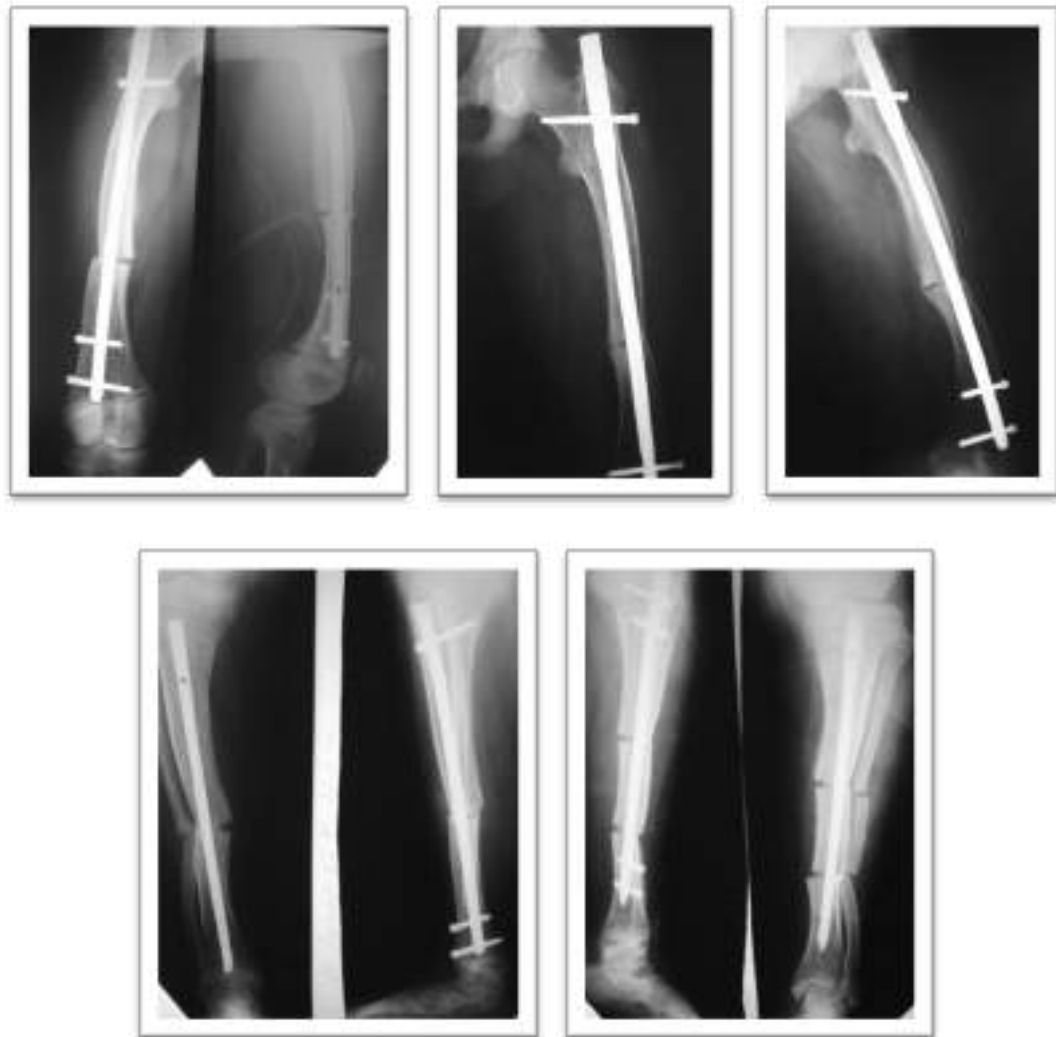


Рисунок 5.46 - Фото. Пацієнтка Р., 12 р. Діагноз: Фосфат-діабет, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Рентгенографія після операції.



Рисунок 5.47 - Фото. Пацієнтка Р., 18 р. Діагноз: Фосфат-діабет, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Загальний вигляд через 4 роки після операції.

Таким чином, до переваг застосування блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу при оперативному лікуванні даного контингенту хворих слід віднести можливість одномоментної корекції багатоплощинних деформацій довгих кісток нижніх кінцівок шляхом виконання остеотомій на декількох рівнях, надійну фіксацію прооперованого сегмента, суттєве скорочення термінів реабілітації, значне покращення біомеханіки навантаження великих суглобів нижніх кінцівок, як наслідок - профілактику розвитку артрозу.

Заглядаючи в перспективу нашої подальшої роботи, слід зазначити, що пацієнти, яким виконані вищенаведені оперативні втручання, були близькі до завершення росту.

Перспективний напрямок у вирішенні проблем всього спектру ортопедичних проявів ВДРР ми вбачаємо в розробці принципів медикаментозної корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ВДРР та профілактиці виникнення багатоплощинних деформацій шляхом застосування телескопічних конструкцій при незавершеному рості пацієнта.

### 5.2.3 Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок до закриття зон росту

#### 5.2.3.1 Застосування телескопічних інтрамедулярних конструкцій

Враховуючи ранню маніфестацію ортопедичної патології у дітей молодшого віку, стало питання можливості хірургічного усунування значних багатоплощинних деформацій у хворих із системними захворюваннями скелету. ВДРР є одним із системних захворювань, який супроводжується значними деформаціями нижніх кінцівок у віці, при якому порушення функціонування зони росту є надто важливим чинником в подальшому лікуванні цих пацієнтів. Тому перед ортопедами стало питання можливості використання металофіксаторів, які дозволять зафіксувати сегмент на всьому протязі і не зашкодять зоні росту дитини. Прототипом такого фіксатору став телескоп, який має можливість видовжуватись, не втрачаючи при цьому міцності своєї конструкції.

В ДУ «ІТО НАМН УКРАЇНИ» з 2013 по 2016 роки проліковано 2 пацієнти з ВДРР у віці від 3-х до 9-ти років з багатоплощинними деформаціями нижніх кінцівок, що в значній мірі порушували функцію ходи та біомеханіку нижніх кінцівок. З метою корекції деформацій нижніх кінцівок у одного пацієнта нами було усунуто багатоплощинну деформацію кожного з чотирьох сегментів нижніх кінцівок. Всього виконано шість оперативних втручань. Чотири операції на гомілках та дві на стегнах. При 4-х з них використовувались подвійна, а в одному випадку і потрійна сегментарна остеотомія з метою одночасної корекції багатоплощинної деформації. Фіксація проводилась інтрамедулярним ростучим стержнем, який давав змогу зафіксувати кінцівку після оперативного втручання, не впливаючи в подальшому на ріст дитини. Ростуча конструкція в проксимальному та дистальному відділах за допомогою спеціальних вусиків утримувалась в зоні росту відповідного сегменту, не пошкоджуючи її. Даний спосіб хірургічного лікування є методом вибору у пацієнтів багатоплощинними деформаціями при рахітоподібних захворюваннях, адже при своєчасній діагностиці дана група пацієнтів може не досягнути таких значних деформацій

нижніх кінцівок, і завдяки розробленій схемі патогенетично-спрямованого консервативного лікування та сучасно спрямованих можливостей оперативної корекції діти з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань можуть взагалі не зазнати понижень соціальної адаптації.

Телескопічна конструкція для лікування стегнової кістки складалась з стержня та циліндричної втулки. Корекційні сегментарні остеотомії проводились як при БІОС. Особливість даного методу полягала в установці телескопічної циліндричної втулки через колінний суглоб. При антеградному розсвердленні дистального каналу по направляючій спиці розсвердлювався канал з виходом у дистальному міжвиростковому просторі стегнової кістки, ближче до переднього полюсу. Через даний канал проводилась втулка назустріч встановленому стержню. Фіксація в субхондральній частині дистального епіметафізу відбувалась за рахунок утримувачів, передбачених конструкцією. Подальше проксимальне блокування проводилось методом «вільної руки». При операціях на гомілці конструкція телескопічного стержня передбачала його фіксацію гвинтами в дистальному метафізі методом «вільної руки», і тільки потім назустріч вводилась циліндрична втулка з переднього відділу плато великогомілкової кістки.

Наводимо клінічний приклад одномоментного виправлення багатоплощинної деформації при ВДРР у пацієнта К., 9 років (Рис. 5.48). Хворому поетапно з інтервалом 1,5 місяці проведені корекційні остеотомії кісток обох гомілок. В подальшому, через рік проведена корекція обох стегон. Фіксація проводилась за допомогою телескопічних інтрамедулярних фіксаторів. Додаткова фіксація в післяопераційному періоді не проводилась. Реабілітаційні заходи, а саме: ЛФК розпочиналось після загоєння ран. Через два місяці після початку лікування пацієнт за допомогою милиць розпочав навантаження на нижні кінцівки. Після року пацієнт звернувся для корекції стегон. Для лікування стегон було використано конструкцію, яка поєднує ріст в довжину стегнової кістки та ріст шийки стегнової кістки (Рис. 5.49).

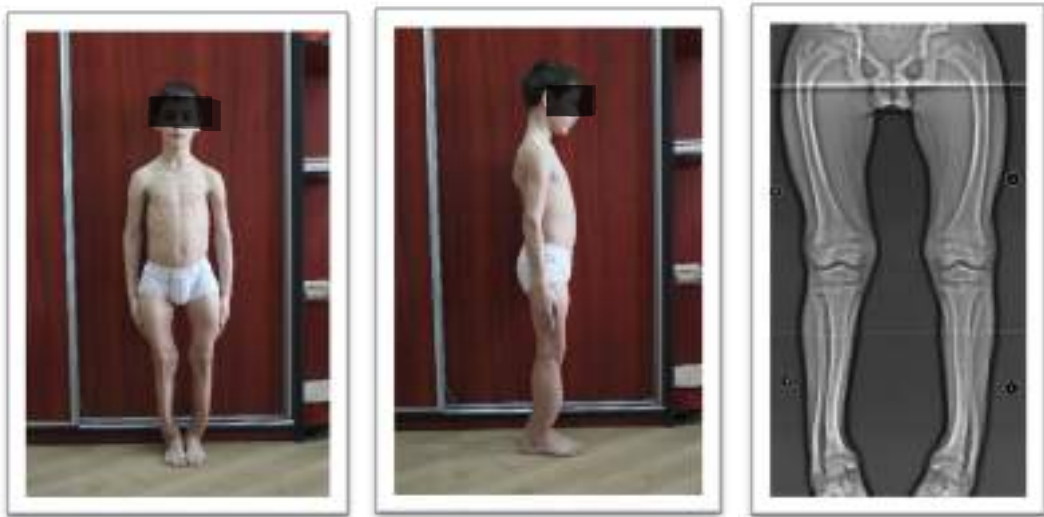


Рисунок 5.48 - Фото. Пацієнт К., 9 р. Діагноз: Фосфат-діабет (ВДРР), багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Загальний вигляд та рентгенографія до операції.



a)



b)

Рисунок 5.49 - Фото. Пацієнт К., 9 р. Діагноз: вітамін-Д-резистентний рахіт, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Рентгенографія після оперативного лікування (а) та загальний вигляд після операції (б).

Таким чином, до переваг застосування ростучого інтрамедулярного остеосинтезу при оперативному лікуванні даного контингенту хворих слід віднести можливість одномоментної корекції багатоплощинних деформацій довгих кісток нижніх кінцівок шляхом виконання остеотомій на декількох рівнях, відсутність пошкодження зон росту дитини, надійну фіксацію прооперованого сегмента, суттєве скорочення термінів реабілітації, значне покращення біомеханіки навантаження великих суглобів нижніх кінцівок, як наслідок - профілактику розвитку Лоозерівських перебудов, остеопорозу та артрозу великих суглобів нижніх кінцівок.

#### 5.2.3.1.1 Еволюція інтрамедулярних телескопічних конструкцій, які використовувались для лікування багатоплощинних деформацій

В процесі лікування телескопічними інтрамедулярними конструкціями ми зустрілись з деякими недоліками у вперше застосованих телескопічних стержнях. До недоліків застосованих інтрамедулярних телескопічних конструкцій, що «ростуть», потрібно віднести: відсутність росту системи за шийкою стегна при фіксації її звичайним гвинтом, загрозу ротаційного зміщення фрагментів кістки та зміщення по довжині, можливість втрати корекції деформації, неможливість створення компресії в ділянці остеотомії, що є особливо важливим при виконанні остеотомії кістки на двох рівнях при її деформації на протязі, потребі, в деяких випадках, післяопераційній деротаційній гіпсовій іммобілізації оперованої кінцівки.

Усунення перерахованих недоліків було проведено за рахунок розробки та застосування при корекції деформації стегнової кістки розроблених нами способів лікування та, власне, інтрамедулярних телескопічних конструкцій. Перший з них вирішував проблеми фіксації шийково-діафізарного кута стегнової кістки та росту конструкції разом із шийкою стегна (патент №81193 (2013)), другий – проблеми ротаційного зміщення та компресії фрагментів після багаторівневих остеотомій (патенти №98274, №98275 (2015)).

Перший спосіб лікування багатоплощинних деформацій стегнової кістки, де потрібно було корегувати шийково-діафізарний кут, полягав у розробці та використанні стержня, який в проксимальному відділі мав отвір під кутом 110 гр., подібно до звичайного реконструктивного інтрамедулярного фіксатора. А гвинт, який вводився в шийку стегна, був навмисно виготовлений без виступаючої шапки та з короткою різьбою на кінці. Зміст даної конструкції полягає у вкручуванні в зону росту різьбової частини, яка, в свою чергу, буде тягнути за собою даний шийковий гвинт. Це дало змогу не втратити в процесі росту дитини досягнуту корекцію (Рис. 5.50).



а)



б)

Рисунок 5.50 – Рентгенограма. Вигляд удосконаленої телескопічної інтрамедулярної конструкції, що дозволяє фіксувати шийку стегнової кістки в процесі росту дитини: а) – в прямій проекції проксимально; б) – боковій проекції дистально.

В основі другого методу лежало те, що першим етапом проводилась коригуюча остеотомія та металоостеосинтез інтрамедулярною конструкцією з блокуванням дистальної частини стержня та його циліндричної телескопічної

втулки, а другим – після зрощення уламків – вилучення нижніх блокувальних гвинтів та переведення конструкції в динамічно-телескопічну (Рис. 5.51).

Інтрамедулярна конструкція включала в себе: стержень з отворами для блокування в проксимальній частині і отворами у двох площинах під блокувальні гвинти в його дистальній частині та циліндричну телескопічну втулку з отворами, при цьому, на стержні і телескопічній складовій діаметри отворів та відстань між ними були однаковими (Рис. 5.51б).



а)

б)

Рисунок 5.51 – Фото. Зовнішній вигляд удосконаленої телескопічної інтрамедулярної конструкції, що дозволяє проводити стабільний остеосинтез та створювати компресію під час оперативного втручання, а в подальшому має можливість «росту» разом з кісткою: а) – розібраний стан; б) – зібраний стан.

Імплантація розробленої конструкції під час оперативного втручання виконувалась стандартно, як і при металоостеосинтезі звичайною інтрамедулярною телескопічною конструкцією, проте при проведенні оперативного втручання в момент імплантації конструкції обов'язковим було співпадіння отворів циліндричної телескопічної складової та дистальної частини стержня і проведення блокування дистального фрагменту стегнової кістки наскрізно через ці отвори з подальшим блокуванням проксимального фрагменту та створенням компресії в ділянці корекційних остеотомій. Це дозволило досягти стабільного металоостеосинтезу. Завдяки отриманню можливості стабільної фіксації уламків нам вдалося виключити можливість їх зміщення по довжині та

ротаційно, що дозволило відмовитись від потреби в імобілізації кокситною гіпсовою пов'язкою пацієнта в післяопераційному періоді.

В другому етапі пацієнтам після підтвердженого рентгенологічно зрощення остеотомій було проведене вилучення блокованих гвинтів з дистальної частини стержня і його телескопічної втулки та переведення металоконструкції в динамічну.

Серед оперованих пацієнтів до початку лікування функція ходьби та опори була значно погіршена, після оперативних втручань із застосуванням інтрамедулярних телескопічних конструкцій, відновлено функцію ходи та опори, усунуті багатоплощинні деформації. В усіх випадках остеотомій отримано зрощення у відповідні терміни, ріст стегнової та великогомілкової кісток в довжину не порушувався, розсування інтрамедулярних конструкцій проходить задовільно, ні у одного пацієнта за період спостереження не було повторних переломів та деформацій довгих кісток нижніх кінцівок, міграції елементів металоконструкцій. Максимальний термін спостереження післяопераційного періоду у пацієнтів з ВДРР – 3,5 роки від початку оперативних втручань.

#### 5.2.3.2 Застосування телескопічних конструкцій типу Fassier-Duval

Пошук покращення телескопічних металофіксаторів привів нас до потреби застосування металофіксаторів, які б не тільки дозволяли виконувати багаторівневі різноплощинні остеотомії у наших пацієнтів, але й виконували функцію більш довготривалого внутрішнього інтрамедулярного протезу, який росте з кісткою, для запобігання повторних осьових деформацій. Немало важливим для хірурга та пацієнта є довговічність фіксації, а саме: щоб телескопічна система не потребувала швидкої заміни у зв'язку з короткою довжиною однієї із сторін телескопа. Одним з вирішальних факторів у пошуку була можливість не замовляти виріб індивідуального призначення, який значно збільшував передопераційну підготовку, а мати під час операції різні типорозміри, які можна було б модифікувати в процесі операції. Таким чином, пошук конструкцій привів нас до співпраці з іноземними виробниками

прототипу телескопічних конструкцій Fassier-Duval (Рис. 5.52), і, на нашу радість, сьогодні ми маємо можливість застосовувати дані конструкції в Україні.

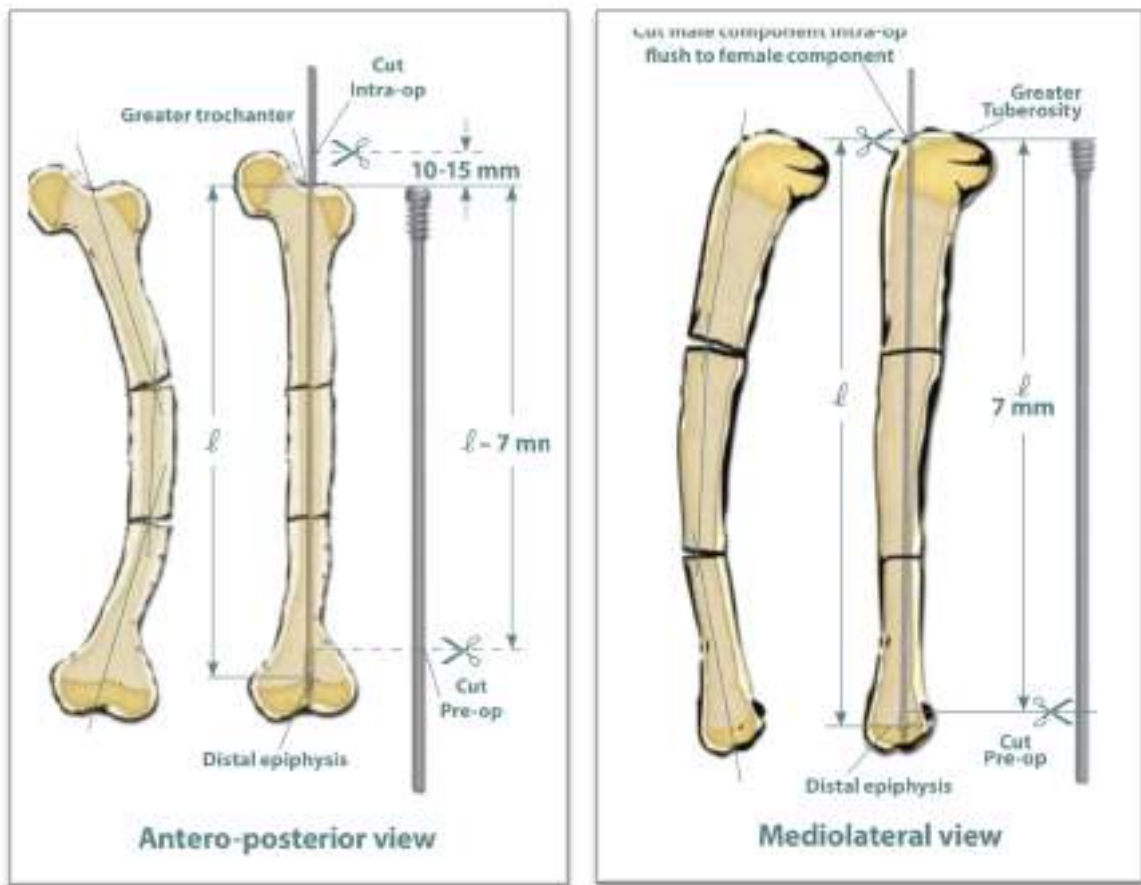


Рисунок 5.52 – Фото. Зовнішній вигляд та можливості застосування телескопічної конструкції удосконаленої телескопічної інтрамедулярної конструкції Fassier-Duval.

В ДУ «ІТО НАМН УКРАЇНИ» з 2017 по 2019 роки проліковано 4 пацієнти з ВДРР у віці від 3-х до 7-ми років з багатоплощинними деформаціями нижніх кінцівок, що в значній мірі порушували функцію ходи та біомеханіку нижніх кінцівок. З метою корекції деформацій нижніх кінцівок у одного пацієнта нами було усунуто багатоплощинну деформацію кожного з чотирьох сегментів нижніх кінцівок. Всього виконано шістнадцять оперативних втручань. Чотири операції на гомілкях та чотири на стегнах. У всіх пацієнтів була потреба і змога виконати багаторівневі остеотомії з метою одночасної корекції багатоплощинної деформації. Фіксація проводилась інтрамедулярним ростучим стержнем Fassier-Duval, який давав змогу зафіксувати діаметрально протилежні кінці в обох зонах росту, не пошкоджуючи їх. А вирівнювання кривизни без вкорочуючих остеотомій дозволяло компресувати уламки за рахунок власних м'яких тканин.

Деротаційні гіпсові шини застосовувались лише при операціях на стегні. Зважаючи на вік пацієнтів, це не було проблемою.

Після проведених 16-ти оперативних втручань при рахітичних деформаціях (інші операції нами були проведені при таких захворюваннях як нейрофіброматоз (6) та недосконалий остеогенез (5)) можна сміливо провести порівняння між металоконструкціями, які ростуть. На жаль, в Україні немає всього спектру схожих металоконструкцій, які предствлені на світовому ринку, але, як на нашу думку, одна з найбільш достойних пропозицій вже є в арсеналі дитячих ортопедів України.

Тепер наведемо клінічний приклад застосування інтрамедулярної конструкції Fassier-Duval, яка росте в дитини Г., 5 років з вітамін-Д-залежним рахітом 2 типу (Рис. 5.53). Батьки дитини звернулись у віці 3,5 років зі скаргами на деформацію нижніх кінцівок за допомогою до ортопедів. Після встановлення правильного діагнозу розпочато консервативне лікування за розробленою нами схемою, дитина отримувала вітамін-Д в дозі 2000 Од та альфакальцидол – 0,5 мкг. Враховуючи надто великі багатоплощинні деформації нижніх кінцівок позитивна динаміка від консервативної терапії була не достатньою. У віці 4,5 роки хворому поетапно з інтервалом 2,5 місяці проведені корекційні остеотомії кісток обох гомілок. В подальшому через 3 місяці проведена поетапна корекція обох стегон. Фіксація проводилась за допомогою телескопічних інтрамедулярних фіксаторів Fassier-Duval. Додаткова фіксація в післяопераційному періоді проводилась після операцій на стегнах. Термін оперативного втручання був 1,5-2 години. При лікуванні даної групи пацієнтів ми дещо змінили догми підходів до оперативного лікування пацієнтів з ортопедичною патологією, а саме: «зверху вниз». В процесі лікування стало зрозуміло, що починати лікування багатоплощинних осьових деформацій нижніх кінцівок доцільно з гомілок, що покращує подальші до та інтраопераційні розрахунки, а також дозволяє без ускладнень застосовувати гіпсову імобілізацію. Реабілітаційні заходи, а саме: статичне скорочення м'язів розпочиналось на

другий-третій день після операції. Термін поетапного лікування склав 12 місяців (Рис. 5.54).



Рисунок 5.53 – Фото. Пацієнт Г., 5 р. Діагноз: вітамін-Д-залежний рахіт 2 типу, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Загальний вигляд та рентгенографія до операції.



Рисунок 5.54 – Фото рентгенограм. Пацієнт Г., 5 р. Діагноз: вітамін-Д-залежний рахіт 2 типу, багатоплощинні деформації нижніх кінцівок. Після оперативної корекції багатоплощинних деформацій із застосуванням фіксаторів Fassier-Duval.

Особливістю такого оперативного втручання у дітей з багатоплощинними деформаціями було «легкість» для хірурга в плануванні та проведенні багаторівневих остеотомій. Розсвердлювання каналу не вимагало збільшення природнього діаметру, адже «під рукою» були різні типорозміри стержнів та

циліндричних втулок. Введення дистальних компонентів конструкції не потребували додаткової фіксації, окрім закритого всвердлювання в зону росту. Одягання циліндричної втулки на проведений інтрамедулярно стержень проходив без зусиль, адже стержень надлишково виступав над місцем введення. І тільки після імплантації циліндричної втулки та її фіксації в зоні росту, обрізався над рівнем різьбової частини проксимального кінця. Конструкція і набір передбачає інтраопераційне формування довжини втулки для максимального занурення на всю довжину стержня, шляхом обрізання надлишку до потрібної величини.

Останнім часом для планування таких не надто легких багаторівневих остеотомій ми почали використовувати 3D принт в передопераційному плануванні (Рис. 5.55), що дало можливість уникнути помилок в хірургічному лікуванні даної патології. Перед операцією проводиться КТ запланованого на операцію сегменту, потім за допомогою програмного забезпечення та 3D принтеру створюється пластикова модель кістки. Після розрахункових остеотомій дану візуально об'ємну скіаграму можна використовувати інтраопераційно. Поряд з цим, враховуючи розмір макету 1:1, хірург може підібрати потрібний ряд потрібних типорозмірів фіксаторів заздалегідь.



Рисунок 5.55 – Фото. 3D модель правого стегна перед оперативним втручанням до та після запланованої корекції.

### 5.2.3.3 Застосування тимчасового блокування зон росту

Наявність функціонуючих зон росту у дітей раннього віку, які зазнали деформацій кінцівок з раннім розвитком метафізарних одноплосинних деформацій, спонукало хірургів – ортопедів до пошуку малоінвазивних оперативних втручань, які б дозволяли корегувати деформацію кісток в процесі їх росту. Так, в 1949 році W.P.Blount [58] запропонував метод блокування зон росту у дітей з метою корекції осьових деформацій. В подальшому, багато дослідників вивчали можливість застосування системи закриття зони росту у дітей. Поки в 2006-2007 роках P.M.Stevens не описав результати корекції деформацій нижніх кінцівок за допомогою восьми подібних пластинок з двома гвинтами, що давало змогу не тільки скорегувати деформацію, але й, в подальшому, після видалення металоконструкції, функціонувати даній зоні росту без закриття останньої [270, 271]. Дане відкриття спонукало дитячих ортопедів до більш широкого застосування малоінвазивних методів лікування деформацій у дітей, використовуючи потенціал самого дитячого організму, не нашкодивши останньому. Рахітичні деформації на початкових стадіях розвитку, за нашими спостереженнями, також знайшли порятунок в застосуванні тимчасового геміепіфізіодезу, які зарекомендували себе добрими результатами малоінвазивного хірургічного лікування.

В ДУ «ІТО НАМН УКРАЇНИ» з 2014 по 2019 роки проліковано 12 пацієнтів з ранніми проявами рахітичних деформацій у віці від 2-х до 4-х років. Під дану методику лікування підпадали діти, в яких після 6 місяців проведення медикаментозної корекції не спостерігалось позитивних клініко-рентгенологічних ознак виправлення одноплосинних деформацій нижніх кінцівок. Деформації були різного, але одноплосинного характеру, а саме: варусні та дискордантні деформації нижніх кінцівок у фронтальній площині, що в значній мірі порушували функцію ходи та біомеханіку нижніх кінцівок. З метою корекції варусної деформації нижніх кінцівок нами було застосовано восьмиподібні пластини по латеральній поверхні зони росту проксимального відділу обох великогомілкових кісток та дистального відділу стегнових кісток, а

при дискордантній деформації – навпроти ввігнутості деформації зон росту стегон та гомілок, які прилягають до колінного суглоба.

Наводимо клінічний приклад малоінвазивної корекції вальгусної деформації стегнової кістки за допомогою методики геміепіфізіодезу восьми подібною пластинкою. Хвора К. 5 років знаходиться під нашим спостереженням з 2,5 років. Після запропонованого нами дообстеження близько 3 років тому дитині було встановлено діагноз – вітамін-D-залежний рахіт 1 типу (Рис. 5.56). Тоді ж розпочато курс консервативного лікування. Варусна деформація лівої нижньої кінцівки, з якою батьки звернулись до інституту, через 1 рік нормалізувалась (трохи пізніше, ніж у однолітків). А через пів року мама почала спостерігати вальгусну деформацію в колінних суглобах, що описано нормою в світовій літературі. В подальшому, на превеликий жаль, вальгусна деформація правого колінного суглоба стала надлишковою (Рис. 5.57), тому батькам було запропоновано сучасний варіант малоінвазивного лікування – геміепіфізіодез (Рис. 5.58). Термін тимчасового блокування склав 9 місяців, на сьогоднішній день металофіксатор вилучено.



a)

b)

Рисунок 5.56 – Фото. Пацієнтка К., 2,5 р. Діагноз: ВДЗР 1 типу, варусна деформація лівої нижньої кінцівки. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) до початку консервативного лікування.



a)

b)

Рисунок 5.57 – Фото. Пацієнтка К., 5 р. Діагноз: ВДЗР 1 типу, вальгусна деформація правої нижньої кінцівки. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) до операції.



a)

б)

Рисунок 5.58 – Фото. Пацієнтка К., 2,5 р. Діагноз: ВДЗР 1 типу, вальгусна деформація правої нижньої кінцівки. а). Рентгенографія під час геміепіфізіодезу дистального відділу медіальної зони росту правої стегнової кістки. б). Клінічний вигляд після лікування.

Наступний клінічний приклад: представляємо пацієнта К., 4 р., з діагнозом ВДЗР 2 типу, варусна деформація обох нижніх кінцівок. Поряд з консервативною терапією дитині було проведено лікування контрольованим геміепіфізіодезом дистального відділу стегнових кісток та проксимального відділу великогомілкових кісток по зовнішніх поверхнях (Рис. 5.59).



а)



б)

Рисунок 5.59 – Фото. Пацієнт К., 4 р. Діагноз: ВДЗР 2 типу, варусна деформація обох нижніх кінцівок. а). Загальний вигляд та рентгенографія до операції, б). рентгенографія на етапах лікування.

Аналізуючи результати лікування, ми побачили, що геміепіфізіодез гарно справляється з фронтальною площиною, а торсійні компонент, в цьому випадку – гомілок, залишився без змін. Тому пацієнту поетапно з інтервалом в 1,5 місяці було виконано детосійні остеотомії обох гомілок з метою покращення біомеханіки ходіння (Рис. 5.60). Після проведених оперативних віддалений результат задовільнив лікаря і пацієнта. Консервативна терапія продовжується.



а)

б)

Рисунок 5.60 – Фото. Пацієнт К., 4 р. Діагноз: ВДЗР 2 типу, варусна деформація обох нижніх кінцівок. а). Загальний вигляд після закінчення хірургічного лікування. б). Загальний вигляд у віддалений період, через 1,5 роки.

Таким чином, проведений аналіз літератури та власний досвід свідчать про те, що метод геміепіфізіодезу (тимчасового блокування зон росту, метод керованого росту) є перспективним напрямком в дитячій ортопедії. Використання даної малоінвазивної методики, спрямоване на тимчасовий вплив на зону росту та подальше відновлення її функціонування, є ефективним методом корекції деформацій нижніх кінцівок у дітей. Але (як завжди є «але»), незважаючи на малоінвазивність та гарні результати лікування тимчасовим геміепіфізіодезом, здебільше при рахітичних деформаціях хірург має страву з різноплосинними деформаціями, які навіть під час росту і на підґрунті консервативного лікування можуть прогресувати не на користь пацієнта, тому постає запитання: чи проводити малоінвазивну хірургію з проведенням етапних оперативних втручань, за потреби, на початку лікування, шкодуючи дитину та батьків (необхідність проведення більшої кількості операцій та наркозів), чи застосувати більш агресивний спосіб багаторівневих остеотомій із

застосуванням телескопічних конструкцій, але натомість отримати разовий біомеханічно вірний результат.

### 5.3 Аналіз результатів консервативного лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт

Результати консервативного лікування, розподілені за віковими групами, показали достовірно кращі результати лікування в молодшій віковій групі до 3 років, хоча позитивна динаміка спостерігалась у всіх вікових групах вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту (Рис. 5.61).

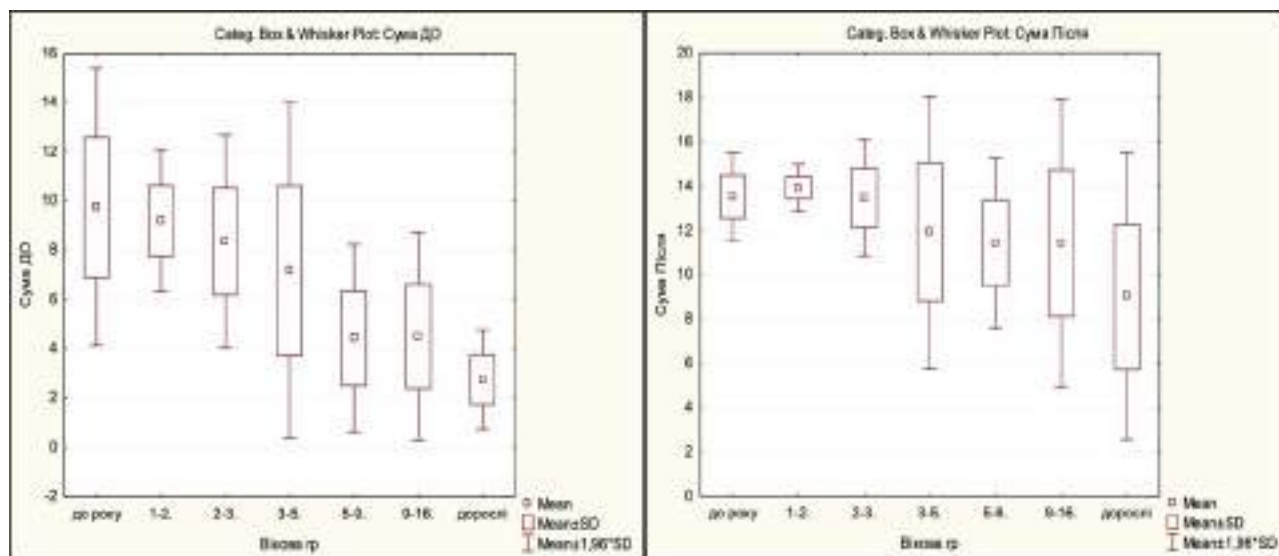


Рисунок 5.61 - Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після консервативної терапії за віковими групами.

Аналіз дисперсій показав достовірну різницю сум до та після консервативного лікування, що представлено на рисунку 5.62. Запропонована медикаментозна терапія, яка спрямована на оптимізацію метаболізму кісткової тканини та обміну вітаміну D, у 88,6% (101 пацієнт) випадках дозволила уникнути хірургічної корекції деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті. Консервативна терапія вітамін-D-резистентного рахіту достовірно покращила стан кісткової тканини в перед- та післяопераційному періоді (терміни консолідації при багаторівневих остеотоміях були в межах вікових показників).

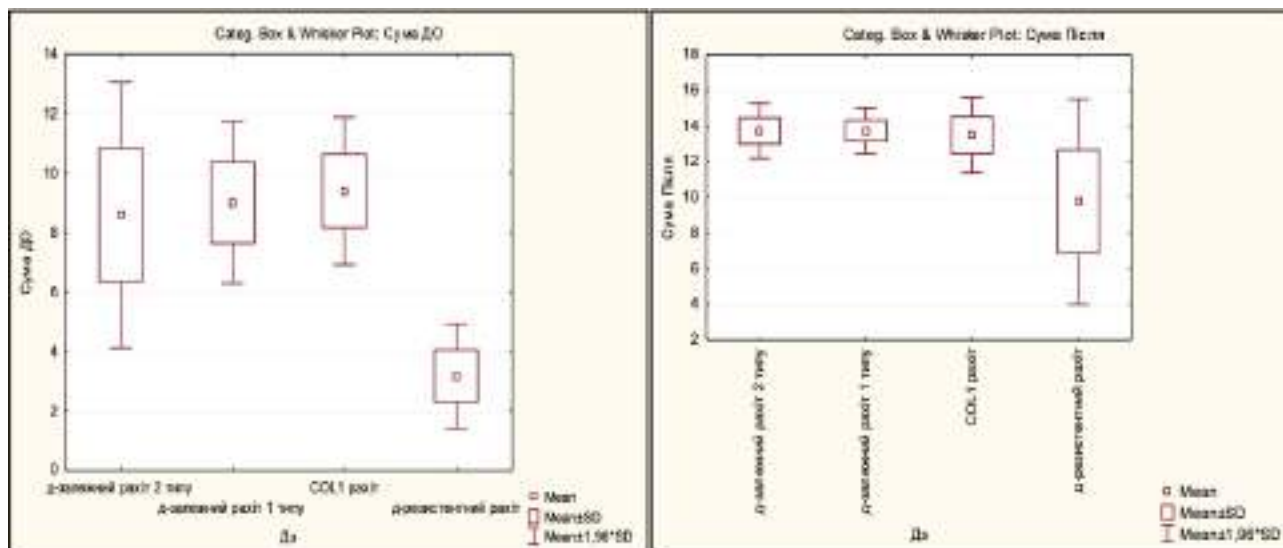


Рисунок 5.62 - Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після консервативної терапії за діагнозами.

### 5.3.1 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР1

В ранніх рапортах лікування дефіциту  $1\alpha$ -гідроксилази призначалися великі дози вітаміну- $D_2$  від 50000 до 200000 одиниць щодня, що було пов'язано з клінічними змінами, біохімічними та рентгенографічними змінами і покращенням швидкості росту [121, 312, 155, 220].

Гіпокальціємія та гіперпаратиреоїдизм піддавались лікуванню призначенням  $1\alpha$ ОНD<sub>3</sub> 1-3 $\mu$ г/день (80-100нг/кг) [93],  $1\alpha$ -гідроксиD<sub>3</sub> є аналогом вітаміну-D, що потребує 25-гідроксилювання в печінці. Синтетичний аналог дигідротакістерол (DHT) не  $1\alpha$ -гідроксильований, проте несе в собі гідроксильну групу в 3- $\alpha$ -позиції; ротація А-кільця з близько 6-7 вуглецевим зв'язком приводить цю групу в псевдо- $1\alpha$ -гідроксильну конфігурацію, так що DHT активний при відсутності  $1\alpha$ -гідроксиляції.

Аналогом в Україні є препарат альфакальцидол ( $1\alpha$ (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), на відміну від готового кальцитріолу він повинен пройти 25 гідроксилювання в печінці і отримати формулу кальцитріолу -  $1,25$ (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (тобто не потребує  $1\alpha$ -гідроксилювання).

В теперішній час більшість спеціалістів переважно використовують фізіологічні замісні дози 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитріол), найбільш потужна та швидка активна форма вітаміну-D. Пероральні призначення 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> по 0,25-2,0ug/день (10-400нг/кг/день) викликають швидку корекцію гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреоїдизму та рахіту, відновлення мінерального кісткового змісту, та відновлює кісткову архітектуру [92]. Підтримуючі дози 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> є значно менші, ніж ті, що потрібні, щоб отримати позитивний результат лікування рахітичних проявів; терапія має бути позитивна та передбачено успішна [131]. Не дивлячись на форму вітамін-D терапії, потрібно спостерігати за рівнем концентрації кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону в сироватці крові. Суттєве вживання кальцію має бути забезпечене, особливо в процесі нормалізації показників метаболізму кісткової тканини, що супроводжує початкову фазу терапії. Основна метою є не тільки підвищити рівень концентрації іонізованого кальцію в сироватці крові, що є достатнім щоб пригнітити концентрацію ПТГ до величин, дещо нижчих, ніж вища планка норми, але й покращити процеси метаболізму кістки. Важливо спостерігати за екскрецією кальцію з сечею. Співвідношення кальцію в сечі до креатиніну в сечі в одному зразку сечі має лишатися менше 0,25; рівень кальцію в добовій сечі має лишатися менше ніж 4мг/кг. Довготривалі результати були опубліковані Edouard та ін., підтверджуючи ці дані [87].

При застосуванні альфакальцидолу ми не спостерігали таких побічних показників зі сторони паратгормону чи надлишкову екскрецію кальцію нирками. Тому вважаємо, що для медикаментозного лікування ВДЗР1 альфакальцидол є більш безпечним за кальцитріол і його можна вважати препаратом вибору, бо він має можливість трансформуватись печінкою в кальцитріол в потрібній організму кількості, обійшовши генетично пошкоджене ниркове 1α гідроксильовання.

Наводимо клінічний приклад консервативної терапії пацієнта Г., 4р., без оперативного лікування. Після звернення в ДУ «ІТО НАМНУ» та відповідних клінічних та біохімічних досліджень встановлено діагноз ВДЗР 1 типу. Діагностовано дискордантну деформацію нижніх кінцівок (Рис. 5.62). Лікування

проводилось препаратами вітаміну D та альфакальцидолу. Дози корегувались відповідно біохімічним показникам крові та сечі. Після 6 місяців терапії спостерігалось покращення кісткового обміну в пацієнта та клінічних ознак. Після двох річної патогенетично-спрямованої терапії ми спостерігали нормалізацію вісі нижніх кінцівок (Рис.5.63)



а)



б)

Рисунок 5.62 – Фото. Пацієнт Г., 4 р. Діагноз: ВДЗР 1 типу, дискордантна деформація нижніх кінцівок. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) до початку консервативного лікування.

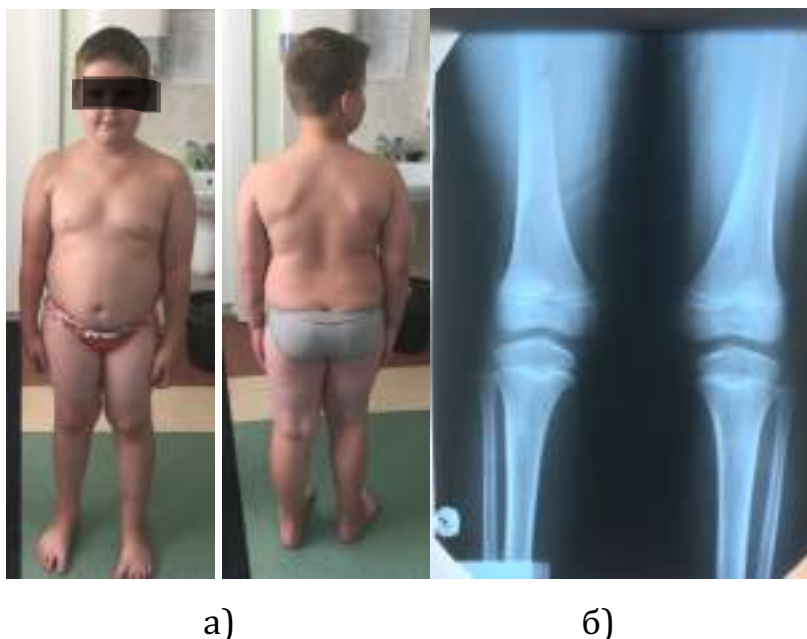


Рисунок 5.63 – Фото. Пацієнт Г., 6 р. Діагноз: ВДЗР 1 типу, дискордантна деформація нижніх кінцівок. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) після патогенетично-спрямованої консервативної терапії.

### 5.3.2 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР2

Як показують результати нашої роботи, що опосередковано збігаються з думкою інших фахівців, різниця рівнів концентрації кальцитріолу та кальцидіолу в сироватці крові може провести диференційний діагноз між різними типами D-залежного рахіту. Багато авторів вказували, що рівень концентрації  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сироватці крові набагато вищий у пацієнтів з ВДЗР2; величини варіюються від втричі збільшених до збільшених в 30 разів, вище нормальних показників [62, 199, 236, 49, 141, 170]. Дана ознака була також притаманна і нашим пацієнтам, хоч не в таких великих показниках. Трактували ми ці дані як порушення співвідношення між кальцидіолом і кальцитріолом. Зазначена ознака легко диференціює цих пацієнтів від пацієнтів з дефіцитом  $1\alpha$ -гідроксилази, у яких рівень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сироватці крові завжди співвідношено знижений. У пацієнтів з ВДЗР2, які не лікувались, концентрація  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сироватці крові знижена [49, 141, 310, 140, 280] або критично мінімальна [170]. Пацієнти на початку лікування є «резистентні» до лікування фізіологічними і

навіть надмірними дозами вітаміну-D. І, як показали наші дослідження, тільки після 1,5-2 річної терапії рецептори вітаміну-D починають виконувати свою функцію.

Пацієнти з ВДЗР2 повинні лікуватися великими дозами вітаміну-D та альфакальцидолу лише на початку лікування, при умові низьких стартових показників кальцитріолу, для активації рецепторів вітаміну-D (VDR). За нечисленими даними деяких авторів, що збіглося з нашими спостереженнями, високі початкові дози гормону (кальцитріолу) перемогли споріднений дефект та надали клітинам пацієнта чутливість до гормону [304]. В подальшому, лікування не потребує високих доз вітаміну-D, а рівень кальцитріолу підтримується за допомогою саме профілактичних доз вітаміну-D. Рівень гормональної форми вітаміну-D повинен утримуватися в межах 250-350 пмоль/л, тоді буде спостерігатись клінічний ефект. На нашу думку, це пов'язано з компенсаторними можливостями організму людини, коли при відсутності адекватної роботи якогось відсотку рецепторів вітаміну-D, цю роботу виконують інші, потребуючи присутності в сироватці крові в два рази більше кальцитріолу.

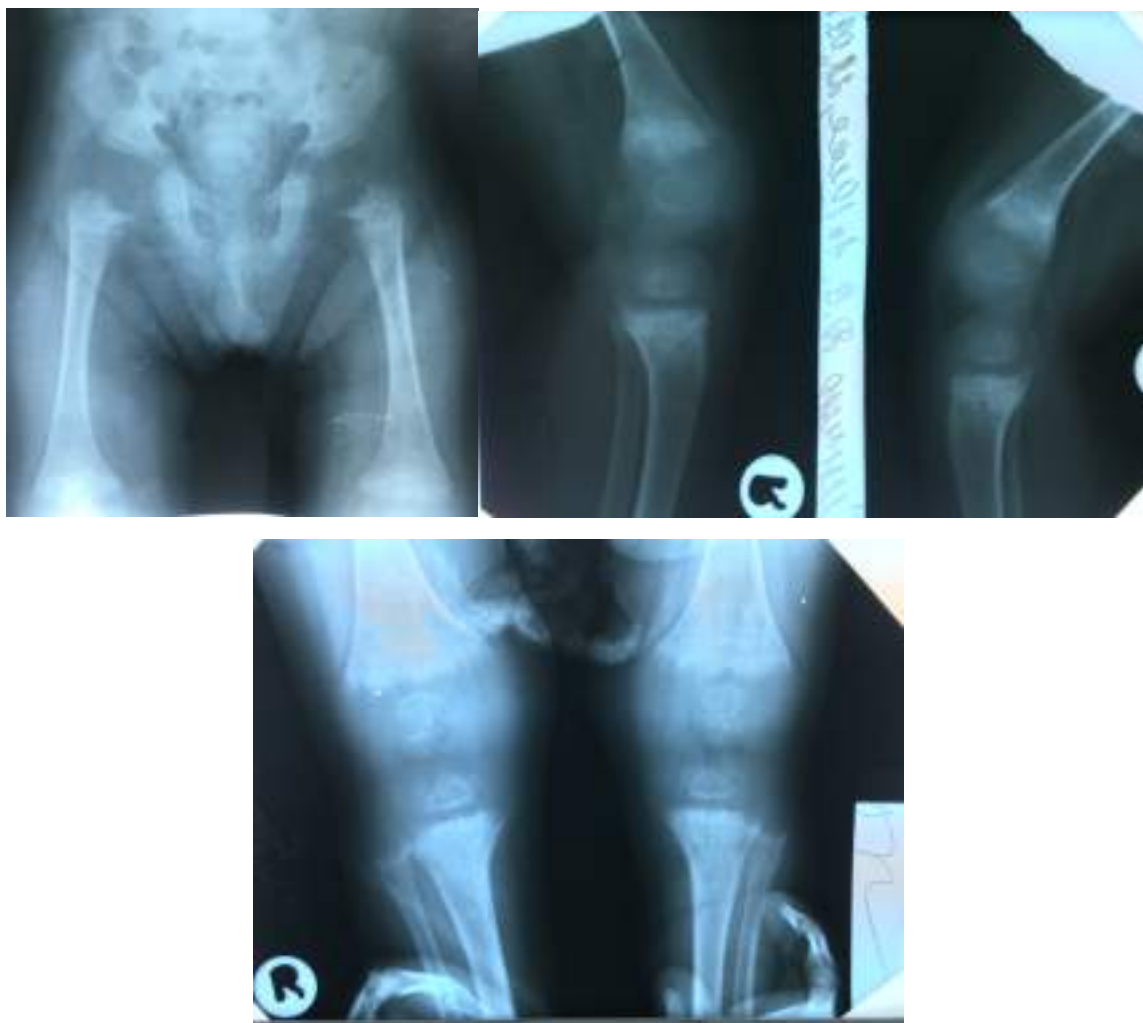
Під час дослідження ми спостерігали ефект від лікування, який не знайшли в літературі, а саме: після 1,5-2 річної терапії підвищені показники «не використаного» рецепторами вітаміну-D (VDR) кальцитріолу та показники кальциділу різко починали ставати в норму (не зважаючи на однакову незмінну підтримуючу дозу препарату вітаміну-D), а позитивний клінічний ефект починав стрімко проявлятися. Можемо припустити, що рецептори не повністю генетично пошкоджені і афункціональні, а перебувають в сплячому режимі, і правильно проведена терапія під біохімічним контролем показників метаболізму кісткової тканини має позитивний клінічний та біохімічний ефект. Адже відомо, що гормональні форми вітаміну-D виводяться з організму лише після його використання організмом, зв'язуючись в структуру, яка має вигляд поєднання кальцидіолу і кальцитріолу - 1,24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (вплив якої на організм поки вивчається).

Таким чином, лікування пацієнтів з дефіцитом  $1\alpha$ -гідроксилази фізіологічно замісними дозами кальцитріолу успішне, а лікування пацієнтів з мутаціями VDR лишається складним і потребує подальших досліджень на рівні генної інженерії для нормалізації кількості та якості діючих рецепторів віт. Д.

Наводимо клінічний приклад консервативної терапії пацієнта К., 2 р., без оперативного лікування. Після звернення в ДУ «ІТО НАМНУ» та відповідних клінічних та біохімічних досліджень, включаючи генетичні дослідження до наявності поліморфізму в алелях VDR, встановлено діагноз ВДЗР 2 типу. Діагностовано варусну деформацію нижніх кінцівок (Рис. 5.64). Лікування проводилось препаратами вітаміну D та альфакальцидолу (в перші 3 місяці лікування). Дози корегувались відповідно біохімічним показникам крові та сечі. Після 12 місяців терапії в пацієнта спостерігалось покращення кісткового обміну та клінічних ознак. Після двох річної патогенетично-спрямованої терапії ми спостерігали нормалізацію вісі нижніх кінцівок (Рис.5.65)



а)

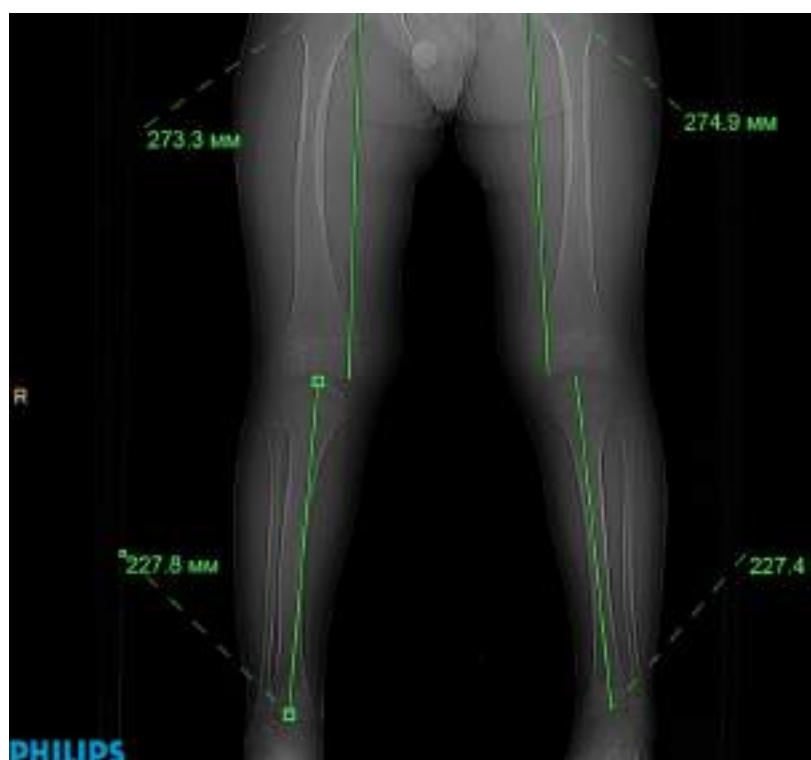


б)

Рисунок 5.64 – Фото. Пациент К., 2 р. Діагноз: ВДЗР 2 типу, варусна деформація нижніх кінцівок. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) до початку консервативного лікування.



а)



б)

Рисунок 5.65 – Фото. Пацієнт К., 4,5 р. Діагноз: ВДЗР 2 типу, варусна деформація нижніх кінцівок. Загальний вигляд (а) та рентгенографія (б) після патогенетично-спрямованої консервативної терапії.

### 5.3.3 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДЗР(COL1)

Дану групу пацієнтів ми виявили при генетичному обстеженні пацієнтів на ВДЗР 2 типу. Поряд з пошкодженням рецепторів до вітаміну-D, в них виявилось, поряд з порушенням чутливості рецепторів вітаміну-D, генетичне пошкодження формування колагену 1 типу. А це, в свою чергу, значно ускладнило лікування ортопедичних проявів у цих пацієнтів. Дисфункція колагену 1 типу, який є основою органічної складової кістки, призводить до пришвидшення процесів кісткової резорбції, які через лігандзв'язки активують кісткоутворення. Цей занадто швидкий обмін кістки аж ніяк не покращує мінералізацію гідроксилапатитом кісткової структури. Тому при лікуванні ми мали два завдання: покращити мінералізацію та, щоб це було можливим, призупинити пришвидшену кісткову резорбцію.

Органічний матрикс на 90-95% складається із білку колагену; тільки незначна кількість протеогліканів присутня у сформованій щільній кістці. Колагенові волокна кісткового матриксу створені колагеном, який також входить у склад сухожилків та шкіри.

Метаболізм кісткової тканини характеризується двома різнонаправленими процесами: кісткоутворенням (остеобластична функція) та кістковою резорбцією (остеокластична функція) (Рис. 5.66). Дана ремоделювання кісткової тканини тісно між собою пов'язана і має відповідний баланс [24]. При вітамін-D-залежному рахіті з порушенням формування колагену 1 типу ми спостерігали порушення збалансованих взаємовідносин між вищезазначеними метаболічними ланками.



Потрібно зауважити, що клінічний ефект при лікуванні ВДЗР(COL1) наставав значно пізніше, ніж при ВДЗР2. На нашу думку, це пов'язано з тим, що організму потрібно боротись не тільки з неадекватною роботою рецепторів до вітаміну-D, але й компенсувати пришвидшену зміну не нормального колагену для правильного формування органічної основи кісткової тканини. Важаємо, що цей тип рахіту, про який ми не знайшли повідомлень в літературі, потребує подальшого вивчення.

#### 5.3.4 Аналіз результатів патогенетично спрямованого медикаментозного лікування хворих на ВДРР

Вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР, фосфат-діабет, сімейна гіпофосфатемія) характеризується нирковою втратою фосфатів (гіперфосфатурією), що веде до гіпофосфатемії з низькою або нормальною концентраціями 1,25-дигідроксिवітаміну-D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  - кальцитріолу). У дітей розлади опорно-рухової системи спочатку схожі на розвиток звичайного рахіту: деформації скелету, невеликий зріст. У дорослих прояви ВДРР включають остеомаліцію, дегенеративні захворювання суглобів, ентезопатії, болі в кістках та суглобах та тривалі стоматологічні захворювання [4]. ВДРР є найбільш поширеною спадковою формою рахіту, яка обумовлена дефектами в ниркових каналцях, що приймають участь в транспорті фосфатів. Наприклад, захворюваність була оцінена в 1 на 20000 випадків в Англії [11].

Біохімічні дані сироватки у пацієнтів з ВДРР, що відрізняють ВДРР від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону (вторинно).

Є багато маніфестів в проявах ВДРР. Легкі випадки проявляються тільки гіпофосфатемією. В більш важких проявах, гіпофосфатемія призводить до зниження мінералізації кістки і клінічних проявів рахіту. Хірургічна корекція деформацій кінцівок застосовується майже у всіх випадках. Пацієнти, що мають

деформацію нижніх кінцівок, за відсутності сімейного анамнезу, часто пізно починають лікуватися, враховуючи пізню достовірну діагностику.

Лікар повинен усвідомлювати важливість ранньої діагностики ВДРР, так як правильний діагноз на ранніх стадіях може бути вигідним в ранній терапії дитини. Враховуючи аутосомно-домінантний тип успадкування, діти в постраждалих сім'ях повинні бути обстежені на рівень фосфору в сироватці та сечі і активності лужної фосфатази сироватки протягом першого місяця життя, а за відсутності інформативних даних, знову через 3 і 6 місяців. Надані результати є показанням для рентгенологічного дослідження. Якщо рахіт присутній, терапія починається з вітаміну-D, кальцитріолу (альфакальцидолу) та фосфатів.

Чому застосовується гормональний метаболіт, а не звичайний вітамін-D? На це питання нам дають відповідь сучасні патофізіологічні погляди на розвиток ВДРР, які ми навели вище. Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ВДРР і підвищення його концентрації приводить до втрати фосфатів та дефіциту концентрації кальцитріолу в сироватці крові (Таб. 4.2). FGF23 пригнічує експресію SLC34A1, таким чином пригнічуючи рівень білка NaPi3a, що й приводить до втрати фосфатів. FGF23 також знижує рівень  $1\alpha$ -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Альфакальцидол ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), на відміну від готового кальцитріолу, повинен пройти 25 гідроксилювання в печінці і отримати формулу кальцитріолу -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Застосовуючи його в лікуванні ВДРР, ми виключаємо з патологічної залежності вплив FGF23 на  $1\alpha$ -гідроксилазу і формуємо в організмі готовий кальцитріол за допомогою лише печінкового 25 гідроксилювання.

Лікування ортопедичних проявів ВДРР розпочиналось з 60000 одиниць вітаміну-D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцій гліцерофосфату на місяць. Після 3-х місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів не мінялась. Кальцій діти споживали в дозі 600 мг на добу. Нажаль, альфакальцидол недоступний в Україні

в рідкій формі, тому ми мали деякі труднощі в застосуванні даного препарату у малих дітей.

Регулювання дозування може бути необхідним в процесі лікування. З цією метою потрібно проводити моніторинг показників крові та сечі що три місяці, поки показники (кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцитріолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркеру кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх) не наблизяться до нормовікових. В подальшому перевірку та корекцію лікування можна проводити раз на пів року. Метою моніторингу є підтримка нормальної концентрації Са та ПТГ крові, щоб уникнути гіперкальційурії.

Після 1-2 років лікування та періодично пізніше проводиться УЗД нирок для оцінки розвитку нефрокальцинозу. Якщо при цьому дослідженні показники нирок стабільні, то частоту цього дослідження зменшують. Ми виконуємо рентгенографію колінних суглобів через 1 рік після лікування та кожні 2 роки після цього в роки росту, щоб вдосконалитись, що зона росту оптимально реагує на лікування. Таким чином, рентгенографічні характеристики епіфізів є важливими датчиками медикаментозного лікування та можуть бути важливими індикаторами для регулювання лікувальних доз вітаміну-D та його метаболіту.

Дози кальцій-гліцерофосфату, вітаміну-D та альфакальцидолу можуть дещо варіюватися, в залежності від тяжкості перебігу рахіту. Надмірний рівень кальцитріолу може призвести до гіперкальціємії та гіперкальційурії, в той час як надмірна доза фосфатів часто призводить до вторинного гіперпаратиреоїдизму. Завжди необхідно підвищувати дозування під час пубертатного стрибку росту - швидкий ріст під час пубертації має призводити до більшої мінеральної потреби та погіршенню деформацій. Після стрибка росту та досягнення фінального зросту дозування має бути знижене до дорослих підтримуючих доз.

Підвищений рівень ПТГ, без гіперкальціємії чи гіперкальційурії, потребує підвищення концентрації кальцитріолу в сироватці крові, а гіперкальціємія чи гіперкальційурія з нормальним індексом ПТГ потребує зниження дози

альфакальцидолу; якщо гіперкальціємія важка, рекомендовано тимчасове припинення терапії.

Лікування дорослих є дещо спірним. Дорослі пацієнти часто скаржаться на біль у кістках. Лікування досить ефективно знімає больовий симптом. Дорослим доцільно призначати від 0,5 до 1 мкг альфакальцидолу на добу, поряд з профілактичними дозами вітаміну-D та кальцій гліцерофосфатом.

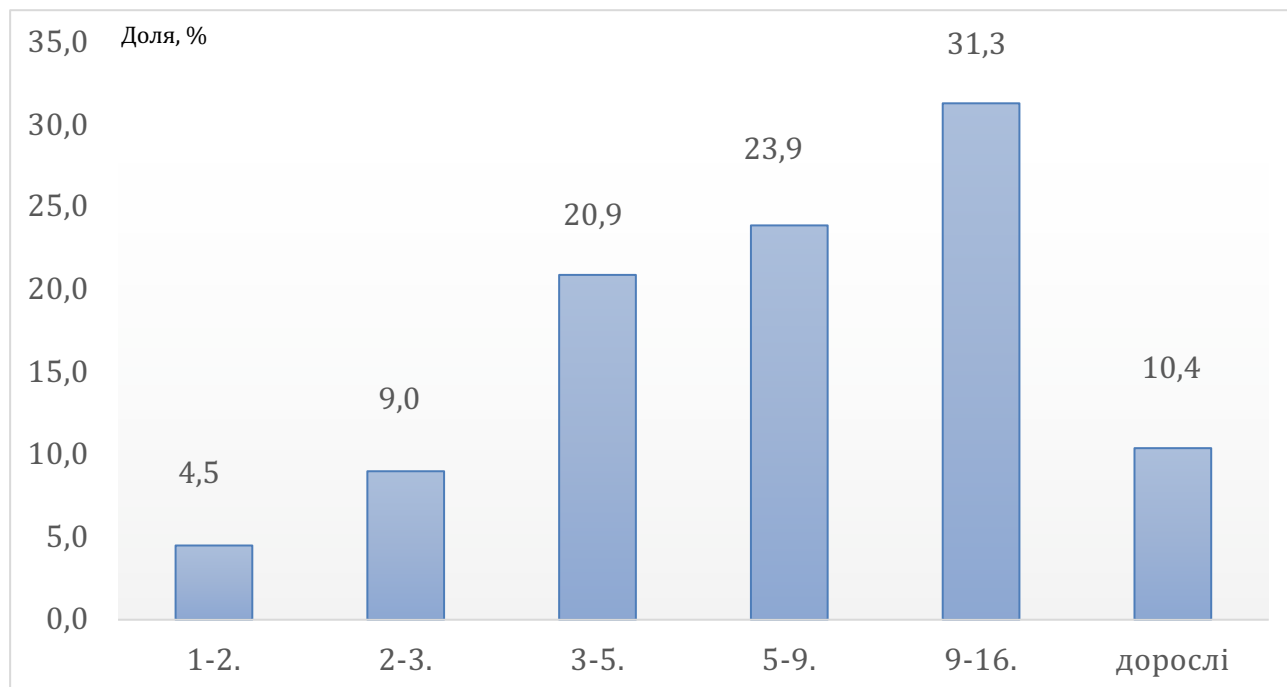
Медикаментозне генетично-спрямоване лікування лише у 2 випадках не потребувало подальшої оперативної корекції деформацій. Це були діти, які генетично успадкували ВДРР і батьки вчасно звернулись за допомогою.

Таким чином, з огляду на наше дослідження, можемо стверджувати, що запропоновану нами медикаментозну корекцію можливо буде використовувати як базову патогенетично-спрямовану терапію ВДРР лише в дітей раннього віку (до 5 років за наявності варусних деформацій до 10 гр.), а в інших випадках лише як нормалізуючу метаболізм терапію, що направлена на покращення стану кісткової тканини в перед- та післяопераційному (покращення термінів та якості консолідації, нормалізація роботи зон росту) періоді (операції по корекції осьових деформацій кінцівок за допомогою геміепіфізіодезу та корекційних багаторівневих остеотомій із встановленням інтрамедулярних «телескопічних» конструкцій у дітей). Дане комплексне лікування дозволило цій категорії пацієнтів відновити чи покращити нарощення кісткової маси в ростучому організмі дитини та, в свою чергу, поліпшило функцію ходьби та опори, а також попередило повторні інвалідизуючі зміни кісткової системи.

#### 5.4 Аналіз результатів хірургічного лікування ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт

Нами проведено оперативне лікування 67-ми пацієнтів з ортопедичною патологією при рахітоподібних захворюваннях, було виконано та проаналізовано результати 229-ти оперативних втручань.

Кількість оперативних втручань за віковими групами представлена на рисунку 5.67. Дана діаграма відображує збільшення кількості оперативних втручань після 3 річного віку.



Рисунк 5.67 - Кількість оперативних втручань в залежності від вікової групи.

Структура та вид оперативних втручань, що були застосовані у пацієнтів на рахітоподібні захворювання, представлені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Вид хірургічних втручань у пацієнтів на рахітоподібні захворювання

| Вид оперативного втручання | Діагноз                 |                         |                      | Всього |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
|                            | D-залежний рахіт 1 типу | D-залежний рахіт 2 типу | D-резистентний рахіт |        |
| БЮС                        |                         |                         | 5                    | 5      |
| БЮС, пластина              |                         |                         | 4                    | 4      |
| БЮС, спиці                 |                         |                         | 3                    | 3      |
| ТЮС                        |                         | 2                       | 4                    | 6      |
| пластина                   |                         | 4                       | 6                    | 10     |
| пластина, спиці            |                         |                         | 13                   | 13     |
| спиці                      |                         | 1                       | 12                   | 13     |
| геміепіфізіодез            | 2                       | 4                       | 6                    | 12     |
| АЗФ                        |                         |                         | 1                    | 1      |
| Всього                     | 2                       | 11                      | 54                   | 67     |

Всі виконані (n=229) оперативні втручання в 67-ми пацієнтів представлені в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 - Кількість та вид хірургічних втручань у пацієнтів на рахітоподібні захворювання

| Вид оперативного втручання            | Діагноз                 |                         |                      | Всього |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
|                                       | D-залежний рахіт 1 типу | D-залежний рахіт 2 типу | D-резистентний рахіт |        |
| БІОС                                  |                         |                         | 20                   | 20     |
| БІОС, пластина                        |                         |                         | 16                   | 16     |
| БІОС, спиці                           |                         |                         | 12                   | 12     |
| ТІОС                                  |                         | 8                       | 16                   | 24     |
| пластина                              |                         | 8                       | 24                   | 32     |
| пластина, спиці                       |                         |                         | 49                   | 49     |
| спиці                                 |                         | 2                       | 26                   | 28     |
| геміепіфізіодез                       | 4                       | 16                      | 24                   | 44     |
| АЗФ                                   |                         |                         | 4                    | 4      |
| Всього                                | 4                       | 34                      | 191                  | 229    |
| Частка кількості оперативних втручань | 1,8%                    | 14,8%                   | 83,4%                | 100%   |

Як видно з таблиці 5.9, найбільш часто виконані були корекційні остеотомії стегна з фіксацією накладними пластинками та корекційні остеотомії гомілки у верхній третині за Шаргородським (47,6%). В більшості, це матеріал ретроспективний, проаналізований нами для об'єктивізації оцінки сучасних методів лікування.

Ортопедичні деформації при вітамін-D-резистентному рахіті, серед інших рахітоподібних захворювань, яким проводились оперативне лікування, найбільш часто мали потребу в хірургічній корекції деформацій (83,4%).

Враховуючи, що основними скаргами пацієнтів та їх батьків були деформації нижніх кінцівок, обмеження функції нижніх кінцівок, які призводили до погіршення самоадаптації та соціалізації дітей з ортопедичною патологією при рахітоподібних станах нами запропоновано для оцінки результатів лікування систему, до якої увійшли об'єктивні та суб'єктивні критерії. Суб'єктивно вивчалися клінічні ознаки, а об'єктивно вивчалися рентгенологічні показники після лікування.

Аналіз результатів хірургічного лікування проводився за наступними критеріями: добрий, задовільний, незадовільний. (див. розділ 2.5).

Система оцінювання складалась із суми балів (Таб. 5.10):

1. Добрий результат лікування (12-14 балів);
2. Задовільний результат лікування (7-11 балів);
3. Незадовільний результат лікування (менше 6 балів).

Таблиця 5.10 - Результати оцінки хірургічних втручань у пацієнтів з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (кількість балів).

| Вид оперативного втручання | Діагноз                       |                               |                            | Середній бал |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------|
|                            | D-залежний рахіт 1 типу (Avg) | D-залежний рахіт 2 типу (Avg) | D-резистентний рахіт (Avg) |              |
| БІОС                       |                               |                               | 11                         | 11           |
| БІОС, пластина             |                               |                               | 12                         | 12           |
| БІОС, спиці                |                               |                               | 11                         | 11           |
| ТІОС                       |                               | 11                            | 14                         | 12,5         |
| пластина                   |                               | 14                            | 11,6                       | 12,3         |
| пластина, спиці            |                               |                               | 9,2                        | 9,2          |
| спиці                      |                               | 11                            | 9,4                        | 9,5          |
| геміепіфізіодез            | 12                            | 14                            | 11                         | 12,3         |
| АЗФ                        |                               |                               | 2                          | 2            |
| Середній бал               | 12                            | 12,8                          | 9,7                        | 10           |

Встановлено залежність результату хірургічного лікування від початкової бальної оцінки ортопедичного стану пацієнта, що представлено на рисунку 5.68. Добрі результати лікування більш притаманні пацієнтам з первинною оцінкою більше 5 балів за запропонованою робочою класифікацією.

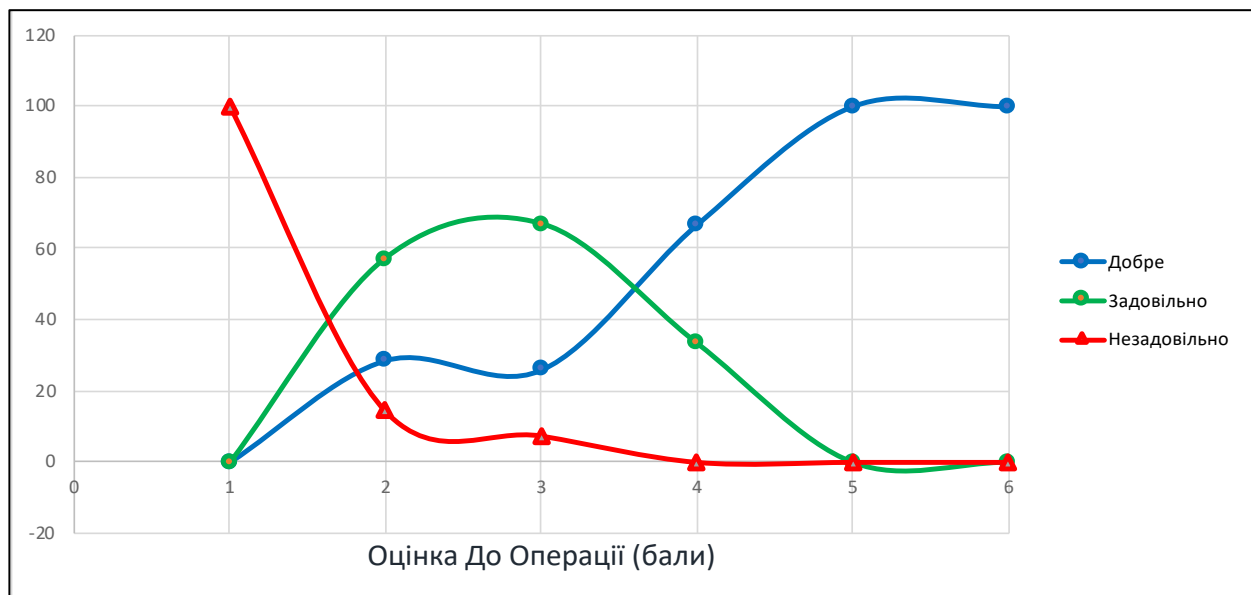


Рисунок 5.68 - Зв'язок початкової бальної оцінки ортопедичного стану пацієнта з рахітоподібним захворюванням з результатом оперативного лікування.

Аналіз результатів хірургічного лікування ортопедичних проявів при рахітоподібних захворюваннях дозволив показати більш адекватні методики операцій при лікуванні даної патології (Рис. 5.69).

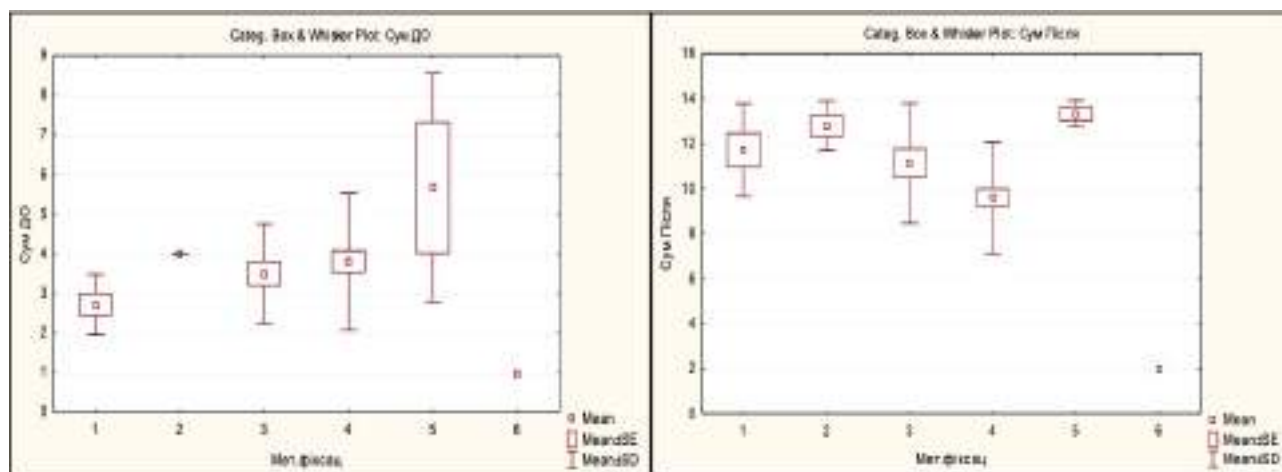


Рисунок 5.69 - Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після за методом хірургічного лікування з вибором металофіксації. (1 - багаторівневі остеотомії та блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, 2 - багаторівневі остеотомії та телескопічний інтрамедулярний остеосинтез, 3 - однорівневі корекційні остеотомії з використанням накладних пластин, 4 - корекційні остеотомії з фіксацією спицями, 5 - метод «контрольований ріст» з використанням восьмиподібних пластин, 6 - корекційні остеотомії з фіксацією в апараті зовнішньої фіксації Ілізарова).

Серед проведених оперативних втручань ми отримали, в більшості, добрі та задовільні результати; негативний результат лікування був лише при використанні АЗФ, тому що після оперативного лікування залишались осьові деформації та контрактури в суглобах. Лише 9 пацієнтів з багатоплощинними деформаціями, спричиненими ВДРР, потребували повторного оперативного втручання у зв'язку з рецидивом деформації, що становило 16,6% прооперованих пацієнтів. Добрі та задовільні результати (7-14 балів) дали нові та удосконалені методи корекційно-армівного хірургічного лікування, а саме: після закриття зон росту - багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інтрамедулярним стержнем (Avg-11,3 бали), при збереженій зоні росту - багаторівнева остеотомія з фіксацією телескопічним інтрамедулярним стержнем (Avg-12,5 балів). Застосування методики «керований ріст» з метою виправлення одноплощинної деформації ефективно лише у пацієнтів раннього віку (до 5 років) (Avg-12,3 бали). Оперативні втручання у верхній третині гомілки за Шаргородським з фіксацією шпичками не дають добрих результатів, адже деформації кісток при рахітоподібних захворюваннях є багатоплощинними на різних рівнях сегменту, в зв'язку з чим залишаються недокорегованими деформації гомілок в середній та нижній третині (9,5 балів).

Таким чином, ми рекомендуємо для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інтрамедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інтрамедулярним стержнем (при збереженій зоні росту). Використання накладних пластин (в т.ч. з кутовою стабільністю) має місце лише при потребі фіксації однорівневої корегуючої остеотомії. Застосування восьмиподібних пластин для тимчасового блокування зон росту з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони можливе лише в пацієнтів раннього віку з одноплощинною деформацією.

## 5.5 Алгоритм комплексного ортопедичного лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт

Базуючись на результатах нашого дослідження, ми можемо взяти на себе сміливість представити наше бачення послідовності діагностично-лікувальних заходів, які призведуть до відповідно швидкого ортопедичного одужання пацієнтів з вітамін-D-залежним та вітамін-D-резистентним рахітом з подальшою їх соціалізацією.

Отже, при підозрі на порушення метаболізму лікар ортопед чи педіатр (сімейний) повинен окрім загального огляду дитини повинен провести ряд біохімічних досліджень, а саме: кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP, В-СТх, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий). Ці показники дадуть повну картину порушень метаболізму кісткової тканини в даного пацієнта, а також за допомогою визначення співвідношень між біохімічними показниками дозволить покращити діагностику та диференційну діагностику рахітичного процесу. Після верифікації діагнозу, лікар розпочинає консервативну терапію, яка полягає в патогенетичному підході до нозологічної одиниці, який зазначено вище. Після динамічного спостереження протягом 6 місяців, як клінічно так і лабораторно, за наявності позитивної клініко-рентгенологічної картини - продовжується консервативна терапія. Якщо консервативна терапія не призвела до позитивних змін протягом пів року і одноплосинна деформація немає позитивної динаміки, застосовується малоінвазивне ортопедичне лікування – контрольований геміепіфізіодез. У пацієнтів, які звернулись пізно з вираженими багатоплосинними деформаціями нижніх кінцівок, необхідно одразу поєднувати консервативне та оперативне лікування. При одноплосинних деформаціях можливо застосовувати контрольований геміепіфізіодез, а при багатоплосинних деформаціях інтрамедулярні конструкції. При наявності зон росту можливо використовувати лише конструкції з телескопічною складовою, а після закриття зон росту блоковані інтрамедулярні стержні відповідних розмірів (Рис. 5.70). Пластины можливо використовувати у разі потреби

виправлення одноплосинної деформації у пацієнтів, в яких зона росту вже не функціонує. Під час та після оперативного лікування консервативна терапія не припиняється, і враховуючи її характер як замісної, лікування потребує динамічного спостереження лікаря протягом життя пацієнта.

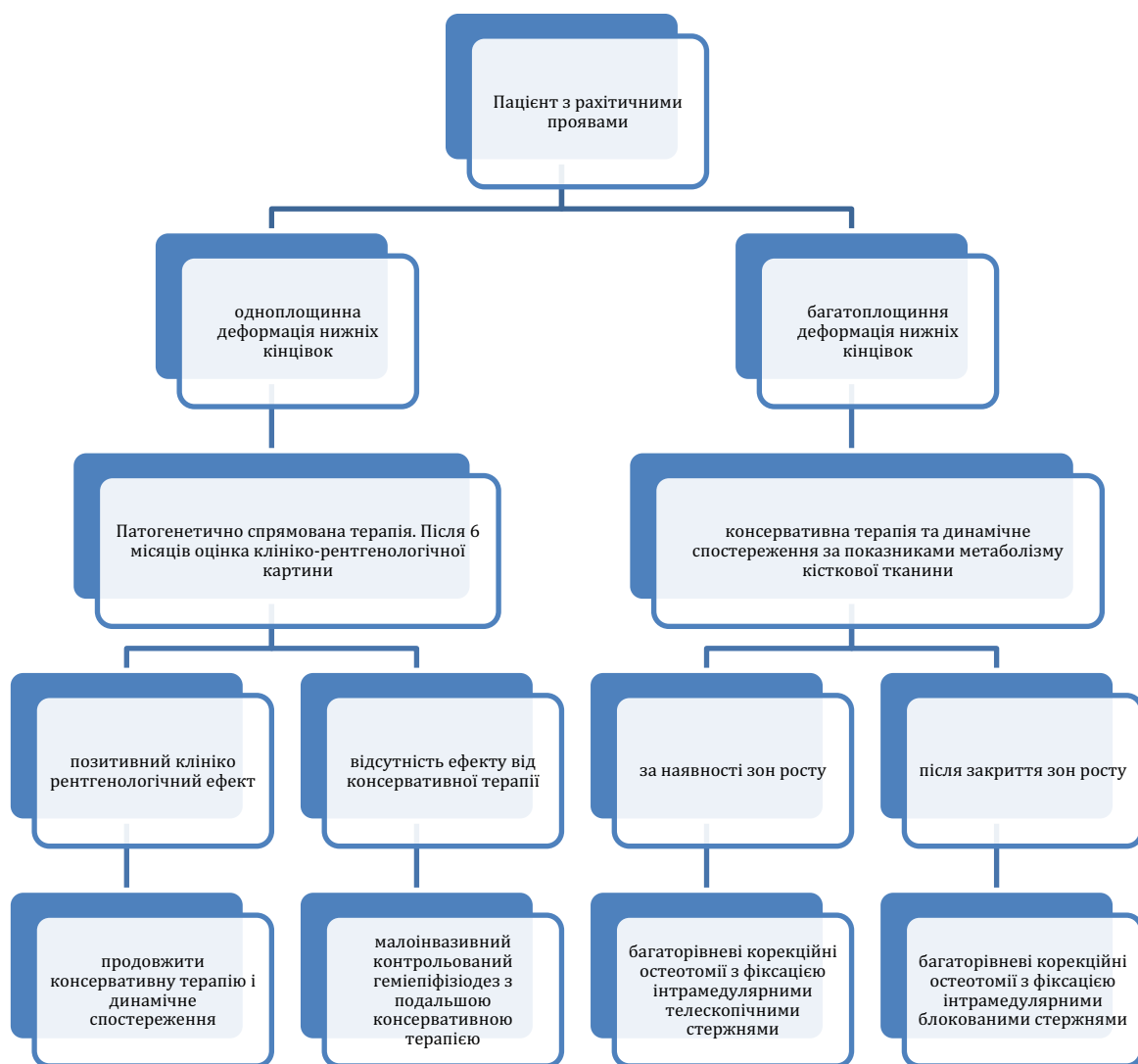


Рисунок 5.70 – Схема. Алгоритм комплексного підходу до лікування ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серед спадкових генетичних захворювань людини, які інтенсивно досліджуються останніми десятиріччями, особлива увага приділяється рахітоподібним захворюванням. Це пов'язано із значною розповсюдженістю даної хвороби, різноманіттям клінічних проявів захворювання, подібністю клінічних проявів з звичайним, дефіцитним рахітом, інвалідизацією дітей внаслідок розвитку тяжкого остеопорозу, виникнення осьових деформацій кінцівок з втратою функції ходи, опори, а головне, відсутністю патогенетично-спрямованих та ефективних сучасних методів діагностики та лікування.

До рахітоподібних захворювань відносять вітамін-D-залежний рахіт, вітамін-D-резистентний рахіт (фосфат-діабет), нирковий канальцевий ацидоз та хворобу де Тоні-Дебре-Фанконі.

За даними меморандуму ВООЗ рахітоподібні захворювання та всі аспекти, що пов'язані з його вивченням, віднесено до генетичних хворіб організму, які проявляються важким порушенням метаболізму кісткової тканини. Аналіз світової літератури свідчить, що розповсюдженість рахітоподібних захворювань досить висока. Найбільш розповсюдженим серед рахітоподібних захворювань є вітамін-D-залежний рахіт (1-20 000) [19]. Ці захворювання виникають усюди, вражають усі раси та прошарки суспільства. Не існує жодної окремої групи людей, яка була б особливо схильна до них.

Потрібно наголосити, що на сучасному етапі розвитку науки під рахітоподібними захворюваннями розуміють генетично детерміновані спадкові захворювання, при яких внаслідок генетичної поломки порушується метаболізм вітаміну-D в організмі дитини. На сучасному етапі уявлення про фізіологічну функцію вітаміну-D в організмі встановлено, що цей вітамін регулює проліферацію і диференціацію клітин усіх органів, тканин, у тому числі формених елементів крові,  $\beta$ -клітин підшлункової залози, імунокомпетентних клітин, тощо. Вітамін-D приймає участь у регуляції обмінних процесів: синтезі ліпідів, білків, ферментів, гормонів, причому не тільки кальцій-регулюючих, але й тиреотропіну, глюкокортикоїдів, пролактину, гастрину, соматотропіну та ін.

Згідно з даними літератури останніх років вітамін-D приймає участь у регуляції функціональної активності багатьох органів і систем, в тому числі серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, тощо. Крім того, вітамін-D підтримує мінеральний обмін в організмі, що необхідно для нормального дозрівання кісткової тканини та широкого кола обмінних та фізіологічних процесів у ній. Вітамін-D регулює формування клітин кісткової тканини, синтез специфічних білків, ферментів та їх активність, процеси мінералізації кісток.

У публікаціях, присвячених рахітоподібним захворюванням, повна картина ортопедичної патології висвітлена, здебільшого, на рівні констатації наявності осьових деформацій та явищ остеопорозу. На превеликий жаль, нам не зустрілися публікації, в яких був би проведений аналіз клінічних та рентгенологічних проявів в залежності від типу та виду рахітоподібного захворювання пов'язано з віком і статтю пацієнта. Відсутня систематизація ортопедичної патології, а саме немає чіткості в класифікації наслідків ортопедичної патології, яка враховувала б ступінь втрати пацієнтом функції ходьби та опори, самообслуговування.

Потрібно сказати, що систематизація, аналіз та виявлення особливостей ортопедичної патології у пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом є вкрай важливою та доцільною, що обумовлено вкрай складною діагностикою даного захворювання, при підозрі на яке усі пацієнти підлягають скринінговому біохімічному обстеженню рівня вітаміну-D та його активних метаболітів у сироватці крові. Знання особливостей клінічного перебігу, залежно від типу захворювання та віку пацієнта, об'єктивна оцінка його ортопедичного статусу з можливістю прогнозування ступеню деформацій кісток нижніх кінцівок, дозволить у сукупності із іншими методами дослідження (рентгенографічний, біохімічний) впритул підійти до диференційованої медикаментозної терапії (різні дози вітаміну-D, різні схеми та комбінації препаратів залежно від типу захворювання та ступеню деформації).

Враховуючи багато помилок при встановленні діагнозу дитячими ортопедами, педіатрами, сімейними лікарями в пацієнтів з проявами рахіту, які звертались в Наш заклад, ми вирішили більш детально вивчити і уточнити клініко-ортопедичні та рентгенологічні особливості перебігу рахітоподібних захворювань в залежності від виду та типу, віку та статі пацієнта, а також провести систематизацію ортопедичних проявів при даних захворюваннях, що в подальшому дозволило покращити діагностику та диференційну діагностику даних захворювань.

Проаналізувавши ознаки клінічної картини D-залежного рахіту I типу, можна стверджувати про велике різноманіття загально-рахітичних проявів, яке потребувало хоч якоїсь систематизації. Найбільш часто вітамін-D-залежний рахіт проявлявся у перші 3-5 місяців життя дитини та мав прогресуючий характер, не дивлячись на профілактичну протирахітичну терапію. У більшості випадків діагноз встановлювався тільки після 2-х років, коли були візуалізовані виражені, тяжкі скелетні деформації у вигляді варусної (65%), рідше вальгусної нижніх кінцівок (30%). Перші ознаки вітамін-D-залежного рахіту I типу характеризувалися у пацієнтів функціональними змінами центральної нервової системи: усі пацієнти скаржилися на пітливість, порушення сну, були лякливі. До цих скарг пізніше приєднувалися кісткові зміни у вигляді варусної деформації нижніх кінцівок у 13-ти пацієнтів, іноді в поєднанні варусної з вальгусною деформацією (дискордантні) нижніх кінцівок (1 пацієнт)

При цьому типі рахіту структура кісток у переважної більшості хворих (11 із 14-ти) була звичайною, тобто регіональний або системний остеопороз не спостерігався. Фізіологічний склероз на западинах суглобів та товщина коркового шару діяфізу довгих кісток були нормальними, не потоншеними. І тільки у чотирьох хворих спостерігався слабо виражений системний остеопороз. Грубопетляста перебудова структури губчастих кісток була відсутня.

Основною та типовою ознакою вітамін-D-залежного рахіту I типу, притаманною майже для всіх хворих, була зміна структури (12 із 14-ти) та форми

(11 із 14-ти) епіметафізарних зон росту. Структурні зміни полягали в ущільненні (склерозі) зон енхондральної осифікації. Форма зон росту змінювалась за рахунок нерівномірного, помірно вираженого їх розширення у внутрішньому відділі. В 3-х хворих окрім цього розширення була виявлена так звана “двоконтурність” зони росту (також у внутрішньому її відділі), що приводило замість наявності на рентгенограмах лінійного зображення епіметафізарної пластини до появи на цьому рівні більш менш витягнутого зображення овалу.

Ще у 2-х хворих спостерігалася деформація зон росту епіфізів, що утворюють колінний суглоб, у вигляді лійкоподібного поглиблення в центральному відділі.

У всіх хворих спостерігались помірні деформації нижніх кінцівок, переважно колінних суглобів та гомілок, рідше - стегнових кісток.

У більшості хворих переважав варусний компонент деформацій (65%) і лише у 30% пацієнтів було вальгусне викривлення кісток. Рентгенологічно, при наявності осьових деформацій довгих кісток, зони росту набували асиметрії, ставали розширеними у внутрішньому відділі при варусній деформації, і в зовнішньому відділі - при вальгусній. На решта ділянці ширина зони росту залишалася незміненою. Це приводило до того, що наступний синостоз кістки також відбувався нерівномірно, внаслідок чого вже наявна деформація кінцівки без її корекції ще більше збільшувалась.

Таким чином, практично у всіх хворих, що знаходилися під нашим спостереженням, були виявлені основні типові рентгенологічні симптоми, а саме: збереження нормальної загальної структури кісток (відсутність остеопорозу), перебудова в зонах росту (зміни форми і структури) та деформація кісток.

Окрім основних рентгенологічних симптомів D-залежного рахіту I типу, були встановлені додаткові ознаки, такі як зміни в епіфізах і метафізах довгих кісток, компенсаторні прояви.

У всіх наших хворих епіфізи зберігали рівномірність структури і у більшості випадків - чіткість контурів. У 4-х спостереженнях виявлені нерівність

або нечіткість внутрішнього контуру епіфізів кісток, що утворюють колінний суглоб, за рахунок появи множинних додаткових точок окостеніння. У 5-ти хворих відмічалась асиметрія висоти епіфізів стегнової та великогомілкової кісток, що проявлялася зниженням їх внутрішніх відділів, у порівнянні з зовнішніми.

Зміни в метафізах були виявлені у 9-ти дітей і полягали у збільшенні їх поперекового розміру в поєднанні з формуванням кісткового виступу в вигляді «дзьобу» (7 хворих). Деформація метафізів була різною за ступенем вираженості. Кісткові виступи з'являлися на внутрішній поверхні метафізів при варусній деформації, і на зовнішній - при вальгусній. Структура метафізів була, в більшості випадків, незміненою, поперекова зчерченість виявлена лише у 2-х хворих.

Ще однією з додаткових рентгенологічних ознак D-залежного рахіту I типу був прояв компенсації у вигляді робочої гіпертрофії та зон Лоозера. Робоча гіпертрофія спостерігалася у 7-ми хворих і проявлялася потовщенням коркового шару на увігнутому боці викривленої кістки, а саме: по задній та медіальній поверхні великогомілкових кісток і стегон. Зона Лоозера виявлена у однієї дитини в проксимальному метадіафізі великогомілкової кістки.

Головною ланкою у виникненні патології при ВДЗР1 є порушення в перетворенні кальцидіолу в кальцитріол за рахунок ниркового гідроксидування. Пусковим механізмом запуску остеомаліційного процесу є дефіцит кальцитріолу при нормальних чи підвищених показниках кальцидіолу. В подальшому, в наших пацієнтів спостерігалось невелике зменшення кількості іонізованого кальцію в сироватці крові, а також пришвидшення процесів ремоделювання кісткової тканини. Даний процес провокував ріст не тільки показника маркеру кісткоутворення, але й значно пришвидшував резорбцію кістки. Маючи деякий дефіцит іонізованого кальцію, який приймає пряму участь в формуванні неорганічної складової кістки, організм дитини не справлявся з правильною побудовою структури кістки та роботою зон росту.

В ранніх рапортах лікування дефіциту  $1\alpha$ -гідроксилази призначалися великі дози вітаміну- $D_2$  від 50000 до 200000 одиниць щодня, що було пов'язано з клінічними змінами, біохімічними та рентгенографічними змінами і покращенням швидкості росту [224, 272, 92, 201].

Гіпокальціємія та гіперпаратиреоїдизм піддавались лікуванню призначенням  $1\alpha\text{OHD}_3$  1-3ug/день (80-100нг/кг) [231], який є аналогом вітаміну- $D$ , що потребує 25-гідроксилювання в печінці. Синтетичний аналог дигідротакістерол (DHT) не  $1\alpha$ -гідроксильований, проте несе в собі гідроксильну групу в 3- $\alpha$ -позиції; ротація А-кільця з близько 6-7 вуглецевим зв'язком приводить цю групу в псевдо- $1\alpha$ -гідроксильну конфігурацію, так що DHT активний при відсутності  $1\alpha$ -гідроксиляції.

Аналогом в Україні є препарат альфакальцидол ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), на відміну від готового кальцитріолу він повинен пройти 25 гідроксилювання в печінці і отримати формулу кальцитріолу -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

В теперішній час більшість спеціалістів переважно використовують фізіологічні замісні дози  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитріол), найбільш потужна та швидка активна форма вітаміну- $D$ . Пероральні призначення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  по 0,25-2,0ug/день (10-400нг/кг/день) викликають швидку корекцію гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреоїдизму та рахіту, відновлення мінерального кісткового змісту, та відновлює кісткову архітектуру [89]. Підтримуючі дози  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  є значно менші, ніж ті, що потрібні, щоб отримати позитивний результат лікування рахітичних проявів; терапія має бути позитивна та передбачено успішна [301]. Не дивлячись на форму вітамін- $D$  терапії, потрібно спостерігати за рівнем концентрації кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону в сироватці крові. Суттєве вживання кальцію має бути забезпечене, особливо в процесі нормалізації показників метаболізму кісткової тканини, що супроводжує початкову фазу терапії. Основна метою є не тільки підвищити рівень концентрації іонізованого кальцію в сироватці крові, що є достатнім щоб пригнітити концентрацію ПТГ до величин дещо нижчих, ніж вища планка норми, але й покращити процеси метаболізму кістки. Важливо спостерігати за

екскрецією кальцію з сечею. Співвідношення кальцію в сечі до креатиніну в сечі в одному зразку сечі має лишатися менше 0,25; рівень кальцію в добовій сечі має лишатися менше ніж 4мг/кг. Довготривалі результати були опубліковані Edouard та ін., підтверджуючи ці дані [108].

Таким чином, для медикаментозного лікування ВДЗР1 альфакальцидол є препаратом вибору, бо має можливість трансформуватись печінкою в кальцитріол, обійшовши генетично пошкоджене ниркове  $1\alpha$  гідроксилювання.

Клінічна картина вітамін-D-залежного рахіту II типу (ВДЗРІІ) була схожа на прояви вітамін-D-залежного рахіту I типу, що можливо пояснити відсутністю кінцевої дії активної форми вітаміну-D на його рецептори, зниженою мінералізацією кісткової тканини та розвитком остеомаліційних деформацій кісток нижніх кінцівок, проте ці зміни носили дещо менш виражений характер, деформації були незначними; її особливостями були - наявність неврологічної симптоматики (неспокій, поганий сон, посмикування у вісні, сильна пітливість) та розвиток специфічних скелетних деформацій - багатоплощинні деформації стегнових та великогомілкових кісток, подібні на деформації при вітамін-D-залежному рахіті I типу та фосфат-діабеті, що діагностовано у наших пацієнтів. У 2-х пацієнтів, що знаходились під нашим спостереженням діагностовано деформації: варусні стегнових та великогомілкових кісток та антекурвацію великогомілкових кісток, які носили не виражений характер.

На превеликий жаль, пацієнтам, що знаходились під спостереженням, помилково встановлювався діагноз фосфат-діабету, який після специфічного лабораторного обстеження був спростований та змінений на діагноз вітамін-D-залежний рахіт II типу.

При цьому типі рахіту структура кісток в 14-ти випадках із 15-ти була звичайною, а у одного хворого спостерігався незначний остеопороз.

Основною ознакою рентгенівського зображення, так само, як і при I типі ВДЗР, були зміни форми та структури зон росту. Нерівномірне розширення зон росту виявлено у 8-ми із 15-ти хворих. Як правило, це було незначне розширення внутрішніх їх відділів (епіфізи стегнової та великогомілкової кістки). Однак у

двох хворих розширенню підлягали периферичні ділянки або тільки зовнішній відділ (1). Посилення зони енхондральної осифікації спостерігалось у 14-ти із 15-ти хворих. Двоконтурність зони росту виявлена у 4-х випадках (3 у внутрішній ділянці, 1- у зовнішній).

Поєднання двоконтурності зони росту з нечіткістю цього контуру, спостерігалось в 1 дитини. Серед деформацій нижніх кінцівок переважала: варусна (58%), а у 37% хворих - вальгусна.

Додаткові рентгенологічні ознаки D-залежного рахіту II типу складались із змін в епіфізах довгих кісток і компенсаторних проявів.

Зміни епіфізів проявлялися асиметрією їх висоти, тобто відставання в рості їх внутрішнього відділу - 7 хворих (в одного з цих хворих рентгенологічна картина доповнювалась нерівністю контуру епіфіза за рахунок додаткових множинних точок окостеніння, а зміни епіфіза полягали тільки в нечіткості його контуру на ділянці, де з'являлися ці точки окостеніння).

Збільшення розміру метафізу були незначними і виявлені у 9-ти випадках. Кісткові виступи метафізарних ділянок спостерігалися майже у всіх хворих (12 із 15-ти) і розташовувались на внутрішніх поверхнях метафізів стегнової та великогомілкової кісток - 10 випадків, а в зовнішніх ділянках – 2 випадки. Поперекова зчерченість метафізу відмічалась тільки у 2-х спостереженнях. Робоча гіпертрофія була виявлена у 6-ти дітей, локалізована в кістках стегна і гомілки.

При ВДЗР 2 типу стається генетично детерміноване ушкодження в алелях рецепторів до вітаміну-D, тобто вітамін-D проходить всі етапи перетворень в організмі, його достатньо в сироватці крові, а постраждалі рецептори не можуть виконувати свою функцію. Враховуючи надзвичайну компенсаторну здатність, організм людини здатен користуватись тими запасами здорових рецепторів, які залишились. Навіть вивчаючи патофізіологію даного процесу, деякі закордонні автори стверджують, що рецептори, які залишились, можуть виконувати свою функцію при застосуванні правильного патогенетично обґрунтованого лікування [180].

Під час дослідження ми спостерігали ефект від лікування, який не знайшли в літературі, а саме: після 1,5-2-х річної терапії підвищені показники «не використаного» рецепторами вітаміну-D (VDR) кальцитріолу та показники кальциділу різко починали ставати в норму, а позитивний клінічний ефект починав стрімко проявлятися. Можемо припустити, що рецептори не повністю генетично пошкоджені і афункціональні, а перебувають в сплячому режимі, і правильно проведена терапія під біохімічним контролем показників метаболізму кісткової тканини має позитивний клінічний та біохімічний ефект. Адже відомо, що гормональні форми вітаміну-D виводяться з організму лише після його використання організмом, зв'язуючись в структуру, яка має вигляд поєднання кальцидіолу і кальцитріолу -  $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (вплив якої на організм поки вивчається).

З огляду на наше дослідження, можемо стверджувати, що пацієнти з ВДЗР2 мають лікуватися великими дозами вітаміну-D та альфакальцидолу на початку лікування для активації рецепторів вітаміну-D (VDR). В подальшому, лікування не потребує високих доз вітаміну-D, а високий рівень «частково не використаного» кальцитріолу підтримується за допомогою профілактичних доз вітаміну-D. Рівень гормональної форми вітаміну-D повинен утримуватися в межах 250-350 пмоль/л, тоді буде видно клінічний ефект. На нашу думку, це пов'язано з компенсаторними можливостями організму людини, коли при відсутності адекватної роботи якогось відсотку рецепторів вітаміну-D цю роботу виконують інші, потребуючи присутності в сироватці крові в два рази більше кальцитріолу. Моніторинг біохімічних показників слід продовжувати до 5-7-ми років з початку лікування, адже, як зазначалось нами вище, рецептори «оживають» і починають виконувати свою функцію, тим самим зменшуючи підвищені показники в сироватці крові на невеликих профілактичних дозах препарату. Даний факт зафіксований нами після 1,5-2-х річної терапії.

Клінічна картина D-залежного рахіту COL1 (ВДЗР(COL1)) відрізнялася різноманітним загально-рахітичним проявом поряд з ознаками дисплазії сполучної тканини. Даний вид рахіту виявлявся нами вже на 8-му місяці життя

дитини. Такі ознаки, як гіпермобільність суглобів разом з загально рахітичними проявами, повинні концентрувати увагу педіатрів з метою постановки правильного діагнозу. Найбільш часто вітамін-D-залежний рахіт проявлявся у перші 8-9 місяців життя дитини та мав прогресуючий характер, не дивлячись на профілактичну протирахітичну терапію. В цих дітей було діагностовано скелетні деформації у вигляді варусної (55%), рідше вальгусної нижніх кінцівок (36%), а в 5% випадків не спостерігалось деформацій нижніх кінцівок. Перші ознаки вітамін-D-залежного рахіту з генетичним порушенням колагену 1 типу характеризувалися у пацієнтів функціональними змінами центральної нервової системи: усі пацієнти скаржилися на пітливість, порушення сну, були лякливі. До цих скарг пізніше, після року приєднувалися кісткові зміни у вигляді варусної чи вальгусної деформації нижніх кінцівок, які під час нашого спостереження не потребували оперативного лікування.

При цьому типі рахіту структура кісток була звичайною. Основними рентгенологічними відмінностями даного захворювання були кісткові виступи проксимальних метафізів, нерівномірне розширення зони росту та посилення зони енхондральної осифікації. Інші рентгенологічні ознаки, які зустрічались при попередньо-описаних типах D-залежного рахіту нами не спостерігались. Це пояснюється дуже малою групою пацієнтів (2 рентгенологічно проаналізованих пацієнти), що в подальших дослідженнях потребує більш ретельного аналізу.

Метаболізм кісткової тканини при D-залежному рахіті COL1 типу був більше схожий до ВДЗР 2 типу. Кількість іонізованого кальцію та паратиреоїдного гормону в сироватці крові була в межах норми. Пришвидшення кісткового обміну відбувалось лише в половини обстежених дітей. Кальцитріол та його попередник кальцидіол - були в межах вікової норми. Натомість, ортопедичні прояви були більш вираженими ніж при ВДЗР2. Беручи до уваги поєднання генетичного пошкодження рецепторів вітаміну-D та колагену 1 типу одночасно, навіть при нормалізації показників кісткового обміну, організму важко налагодити правильний обмін в кістках та зонах росту дитини, адже, окрім відновлення нормальної роботи рецепторів до вітаміну-D, потрібно

компенсувати функцію органічної основи кістки. Про це свідчив маркер кісткової резорбції.

Пацієнти з ВДЗР(COL1) повинні лікуватись великими дозами вітаміну-D та альфакальцидолу на початку лікування для активації рецепторів вітаміну-D (VDR). Поряд з ураженням рецепторів до вітаміну-D ці пацієнти мають генетичну поломку в колагені 1 типу. На відміну від нозологій, де вражається колаген 1 типу, а саме: патологічна ламкість кісток, ми не спостерігали запуску механізму надлишкової кісткової резорбції. Показники маркеру кісткової резорбції були схожими і дещо підвищеними з огляду на інші типи вітамін-D-залежного рахіту.

Пацієнти з ВДЗР(COL1) проходили лікування, подібне до ВДЗР2. На початку лікування застосовувався вітамін-D (аквадетрим, вігантол) в дозі 80000 Од, 4 мкг альфакальцидолу та кальцій. За даними деяких авторів, що збіглося з нашими спостереженнями, високі початкові дози гормону (кальцитріолу) перемогли споріднений дефект та надали клітинам пацієнта чутливість до гормону [180]. В подальшому, лікування не потребує високих доз вітаміну-D, а рівень кальцитріолу підтримується за допомогою профілактичних доз вітаміну-D. Рівень гормональної форми вітаміну-D повинен утримуватися в межах 250-350 пмоль/л, як при ВДЗР2.

Потрібно зауважити, що клінічний ефект при лікуванні ВДЗР(COL1) настував значно пізніше, ніж при ВДЗР2. На нашу думку, це пов'язано з тим, що організму потрібно боротись не тільки з неадекватною роботою рецепторів до вітаміну-D, але й компенсувати недостатність нормального колагену для правильного формування органічної основи кісткової тканини.

Таким чином, лікування пацієнтів з дефіцитом 1 $\alpha$ -гідроксилази фізіологічно замісними дозами кальцитріолу (альфакальцидолу) - успішне, про що свідчать і інші автори [301], а лікування пацієнтів з мутаціями VDR та колагену 1 типу лишається складним та мало вивченим.

Вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР, фосфат-діабет, сімейна гіпофосфатемія) характеризується нирковою втратою фосфатів

(гіперфосфатурією), що веде до гіпофосфатемії з низькою або нормальною концентраціями 1,25-дигідроксिवітаміну-D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  - кальцитріолу). У дітей розлади опорно-рухової системи спочатку схожі на розвиток звичайного рахіту: деформації скелету, невеликий зріст. У дорослих прояви ВДРР включають остеомаліцію, дегенеративні захворювання суглобів, ентезопатії, болі в кістках та суглобах, та тривалі стоматологічні захворювання [232]. ВДРР є найбільш поширеною спадковою формою рахіту, яка обумовлена дефектами в ниркових каналцях, що приймають участь в транспорті фосфатів.

Найбільш ранніми та характерними ознаками фосфат-діабету у всіх хворих було відставання у рості, фізичному розвитку та поява постійно прогресуючих деформацій нижніх кінцівок. При цьому типі рахітоподібного захворювання клінічні ознаки захворювання ставали помітними до кінця другого, початку третього року життя. При аналізі характеру деформацій встановлено, що деформуються обидва сегменти нижніх кінцівок з перевагою варусного компоненту і формуванням викривлення гомілок і стегон. Деформації інших відділів скелету були значно менше виражені. В 3-х випадках діти переставали ходити через болі в кістках.

Лікар повинен усвідомлювати важливість ранньої діагностики ВДРР, так як правильний діагноз на ранніх стадіях може бути вигідним в ранній терапії дитини. Тому діти в постраждалих сім'ях повинні бути обстежені на рівень фосфору в сироватці та сечі і активності лужної фосфатази сироватки протягом першого місяця життя, а за відсутності інформативних даних, знову через 3 і 6 місяців. Надані результати є показанням для рентгенологічного дослідження.

Основним рентгенологічним проявом ВДРР є дифузний системний остеопороз. В губчатій тканині кісток відмічався розповсюджений склероз, що охоплював кістки черепа, тазу, хребта.

Другий, більш характерний і загальний для всіх хворих з цією патологією симптом - виражені зміни в зонах росту і метаепіфізарних зонах довгих кісток. Ці зміни полягали в розширенні зон росту, нерівномірності структури, нечітко вираженому прошарку енхондральної осифікації. Дуже часто спостерігається

його перебудова. Метафізарні зони бокаловидно змінені, розширені. У всіх обстежених хворих зони росту були різко розширені, з нечіткими краями; структура їх однорідна, ці симптоми були виявлені у 100% хворих з ВДРР. У чотирьох хворих була відмічена ендостальна резорбція компактної речовини, що виражалась в розширенні кістково-мозкового каналу за рахунок витончення коркового шару, особливо в п'ясних кістках.

У всіх хворих ми також відмічали двоплощинні деформації стегон і кісток гомілок, вираженість варусного компоненту переважала над ступенем антекурвації. Вершина викривлення стегнових кісток була в нижній третині, а кісток гомілки в верхній та нижній третині. У зв'язку з вираженими деформаціями нижніх кінцівок у фронтальній площині щілина колінного і гомілковоступневого суглобів у цих хворих в значній мірі була відхилена від горизонтальної площини - у 4-х хворих, у зв'язку з вираженою деформацією гомілки ми спостерігали підвивих в гомілковоступневому суглобі. Через порушення механічної міцності кістки, розширення та розрихлення проксимальної зони росту стегна у 16 хворих з фосфат-діабетом ми відмічали соха vara, що рентгенологічно нагадує соха vara rahitica. Ендостальна резорбція кістки з розширеним кістково-мозковим каналом у цієї групи хворих зустрічалась рідко.

Є багато маніфестів в проявах ВДРР. Легкі випадки проявлялись тільки гіпофосфатемією. В більш важких проявах гіпофосфатемія призводила до зниження мінералізації кістки і погіршення клінічних проявів рахіту.

Біохімічні дані сироватки у пацієнтів з ВДРР, що відрізняють ВДРР від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону. При цьому, рівень показника кісткового обміну був значно збільшений, а рівень маркеру кісткової резорбції мав надвеликі цифри при помірно високому кісткоутворенні.

Лікування ВДРР 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 ВДРР. Хоча PHEX, як відомо, являється ендопептидазою, роль PHEX гену в патофізіології ВДРР досі нез'ясована [125, 227, 274]. Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ВДРР, і ця зміна, підвищення концентрації, приводить до втрати фосфатів та дефіциту концентрації кальцитріолу в сироватці крові. FGF23 пригнічує експресію SLC34A1, таким чином пригнічуючи рівень білка NaPiIIa, що приводить до втрати фосфатів. FGF23 також знижує рівень  $1\alpha$ -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Альфакальцидол ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), на відміну від готового кальцитріолу, повинен пройти 25 гідроксилювання в печінці і отримати формулу кальцитріолу -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Таким чином, ми виключаємо вплив FGF23 на  $1\alpha$ -гідроксилазу і формуємо в організмі готовий кальцитріол за допомогою печінкового 25 гідроксилювання.

Лікування ортопедичних проявів ВДРР розпочиналось з 60000 одиниць вітаміну-D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 гр. кальцій гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза препаратів не мінялась. Кальцій діти споживали в дозі 600 мг на добу. На жаль, альфакальцидол недоступний в Україні в рідкій формі, тому ми мали деякі труднощі в застосуванні даного препарату у малих дітей.

Регулювання доз може бути необхідним в процесі лікування. З цією метою потрібно проводити моніторинг показників крові та сечі що три місяці, поки показники (кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркеру кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх) не наблизяться до нормовікових. В подальшому перевірку та корекцію лікування можна проводити

раз на пів року. Метою моніторингу є підтримка нормальної концентрації Са та ПТГ крові, щоб уникнути гіперкальційурії.

Після 1-2-х років лікування та періодично пізніше проводиться УЗД нирок для оцінки розвитку нефрокальцинозу. Якщо при цьому дослідженні показники нирок стабільні, то частоту цього дослідження зменшують. Ми виконуємо рентгенографію колінних суглобів через 1 рік після лікування та кожні 2 роки після цього в роки росту, щоб вдосконалитись, що зона росту оптимально реагує на лікування. Таким чином, рентгенографічні характеристики епіфізів є важливими датчиками медикаментозного лікування та можуть бути важливими індикаторами для регулювання доз.

Дози кальцій гліцерофосфату вітаміну-D та альфакальцидолу можуть дещо варіюватися, в залежності від тяжкості перебігу рахіту, відповіді на лікування та ускладнень. Надмірний рівень кальцитріолу може призвести до гіперкальціємії та гіперкальційурії, в той час як надмірна доза фосфатів часто призводить до вторинного гіперпаратиреоїдизму. Завжди необхідно підвищувати дозування під час пубертатного стрибку росту, адже швидкий ріст під час пубертації має призводити до більшої мінеральної потреби та погіршенню деформацій. Після стрибка росту та досягнення фінального зросту, дозування має бути знижене до дорослих підтримуючих доз.

Якщо спостерігається підвищення рівня ПТГ без гіперкальціємії чи гіперкальційурії, потрібно підвищити концентрацію кальцитріолу в сироватці крові. Гіперкальціємія чи гіперкальційурія з нормальним індексом ПТГ потребує зниження дози альфакальцидолу; якщо гіперкальціємія важка, рекомендовано тимчасове припинення терапії.

Лікування дорослих є дещо спірним. Дорослі пацієнти часто скаржаться на біль у кістках. Запропонована консервативна терапія досить ефективно знімає больовий симптом. Додатково рекомендуємо проводити курс терапії для покращення кісткового метаболізму пацієнтам, які мають незрошення після переломів чи остеотомій, що поліпшує загоєння переломів. Дорослим доцільно призначати від 0,5 до 1 мкг альфакальцидолу на добу поряд з профілактичними

дозами вітаміну-D та кальцій гліцерофосфатом. При високих концентраціях маркеру кісткової резорбції, на наш погляд, можливе застосування антирезорбентів в дітей старшого віку. Дане питання буде вивчатись нами в майбутньому.

Проведений нами аналіз лікування ортопедичних проявів рахітоподібних захворювань виявив добрі результати лікування ортопедичних проявів у пацієнтів з D-залежним рахітом всіх типів. При запропонованому нами патогенетично-спрямованому лікуванні 88,6% пацієнтів з ВДЗР не мали потребу в хірургічній корекції ортопедичних проявів, тобто лише консервативна терапія дала потрібний терапевтичний ефект, що свідчить про правильний підхід до лікування даного контингенту хворих.

Відомо, що здебільшого в основі ортопедичного лікування ВДРР лежить хірургічний метод: корегуючі остеотомії деформованих кісток із застосуванням різних фіксаторів для металоостеосинтезу.

На сьогоднішній день, незважаючи на велику кількість та різноманіття сучасних теоретичних та практичних поглядів на розвиток і лікування даної патології, залишаються незадовільними результати хірургічного лікування деформацій кінцівок у хворих на рахітичні деформації. Багатоплощинність деформацій, схильність їх до рецидиву, відставання хворих в рості на фоні серйозних порушень метаболізму кісткової тканини ставлять перед ортопедами складне завдання, спрямоване на покращення якості життя у цієї категорії хворих шляхом корекції осі кінцівок, запобігання рецидивам та профілактику вторинних змін у суглобах. Розвиток сучасних технологій дозволяє, в певній мірі, сподіватись на отримання стійких позитивних результатів ортопедичного лікування даного контингенту хворих.

Дані ускладнення та їх аналіз стали поштовхом до розробки нами системи ортопедичного лікування, яка включає в себе: передопераційну медикаментозну підготовку пацієнтів шляхом корекції у них порушень метаболізму кісткової тканини з метою покращення хондро - та остеогенезу, а також застосування

сучасних принципів малоінвазивного геміепіфізіодезу та високотехнологічного інтрамедулярного остеосинтезу.

Нами було застосовано при хірургічних втручаннях з приводу ортопедичної патології у пацієнтів із закритими зонами росту багаторівневі корекційні остеотомії з металоостеосинтезом блокованим інтрамедулярним стержнем, а у пацієнтів із функціонуючими ростковими зонами - інтрамедулярні телескопічні конструкції, що «ростуть». Дітям з одноплощинною фронтальною деформацією та збереженим потенціалом зони росту - тимчасовий (контрольований) геміепіфізіодез.

Застосування інтрамедулярних конструкцій дозволило досягнути:

- одномоментної інтраопераційної корекції багатоплощинної деформації нижніх кінцівок;
- фізіологічних термінів зрощення кістки в ділянці перелому чи багаторівневих остеотомій за умови приєднання патогенетично спрямованої терапії в залежності від виду та типу рахітичного захворювання;
- попередження виникнення Лоозерівських зон та рецидивів деформації кістки;
- проведення ранньої активізації пацієнтів, їх вертикалізацію;
- покращення та (чи) відновлювати у них функції ходи та опори, що значно сприяло соціалізації дітей з цією важкою ортопедичною патологією.

Тепер треба сказати кілька слів про кожен з методів оперативного лікування, які ми застосовували в наших пацієнтів. Розпочиналась робота із початку застосування інтрамедулярних блокуючих стержнів, які потрапили на ринок України в 2008 році. Після проведеної першої операції пацієнту Р. у віці 13 років - корекційні багаторівневі остеотомії з фіксацією інтрамедулярним блокуючим стержнем поетапно на чотирьох сегментах нижніх кінцівок, ми побачили колосальний та швидкий терапевтичний ефект: дитина через 18 місяців всатла на рівні ноги, без контрактур та інших ортопедичних обмежень. До лікування дитина пересувалась, здебільшого, на колінах, бо не могла встати через надто деформовані ноги. На клінічному розборі професор А.П.Крись-

Пугач зауважив велику перспективу і «прорив» в лікуванні даної патології, адже до цього для корекції таких різноплощинних деформацій застосовувались апарати зовнішньої фіксації, які давали побічні ефекти у вигляді недокорекцій та різноманітних контрактур. Зважаючи, що дана патологія починає проявлятися в пацієнтів у ранньому віці ми почали шукати методи вирішення оперативного лікування за принципом багаторівневих остеотомій, але із збереженням функції зон росту. Після листування з польськими колегами ми отримали ростучі телескопічні фіксатори «Charfix», які частково вирішили наші завдання, за що ми дуже вдячні фірмі «Chm». Дані фіксатори вироблялись досить довго, були високовартісними, надсилались через кордон і мали деякі недоліки. Тому, в співпраці з «МоторСіч» ми розробили та вдосконалили наш український фіксатор, який мав можливість рости в довжину діяфізу, довжину шийки стегна, а також міг тимчасово блокуватись для попередження втрати ротаційного компоненту. Даний фіксатор був запатентований автором та рядом інших авторів та опробований в ДУ «ІТО НАМНУ». Звичайно, як в будь-якій новій методиці, є плюси і мінуси: плюси українського фіксатора є в багатофункціональності і можливості застосування при різних захворюваннях, які призводять до деформації діяфізу кісток. А мінуси є в його надзвичайно важкій установці, яку хірург без такого досвіду і забезпечення операційної рентген С-аркою може і не виконати. Мова йде не про виконання остеотомій, а про безнавігаційне блокування в епіфізах ростучого організму, де кількість попадань обмежена у зв'язку із можливістю пошкодження зони росту. І знову на допомогу прийшли колеги з-за кордону. З 2017 року, за сприяння автора, в Україні з'явилися на ринку телескопічні стержні Fassier-Duval, які дають можливість значно скоротити час операції та залучити до даної методики більше дитячих ортопедів, адже встановлення такої конструкції є не важчою, ніж встановлення стержня Богданова, ну хіба з деякими особливостями, які представлені в даній роботі. Таким чином, ми в роботі використали і проаналізували переваги та недоліки різних інтрамедулярних конструкцій, які дають змогу зафіксувати діяфіз після

багаторівневих остеотомій у пацієнтів з рахітичною патологією із збереженням росту кінцівки та у пацієнтів після закриття зон росту.

Наявність функціонуючих зон росту у дітей раннього віку, які хворіють на рахіт, а також ранній розвиток метафізарних одноплосинних деформацій на початкових етапах розвитку ортопедичної патології в даного контингенту хворих спонукало хірургів - ортопедів до пошуку малоінвазивних оперативних втручань, які б дозволяли ранню корекцію деформацій кісток в процесі їх росту. Так, в 1949 році W.P.Blount [58] запропонував метод блокування зон росту у дітей з метою корекції осьових деформацій. В подальшому багато дослідників вивчали можливість застосування системи закриття зони росту у дітей. Поки в 2006-2007 роках P.M.Stevens не описав результати корекції деформацій нижніх кінцівок за допомогою восьми подібних пластинок з двома гвинтами, що давало змогу не тільки скорегувати деформацію, але й в подальшому, після видалення металоконструкції, функціонувати даній зоні росту без пошкодження [270, 271]. Дане відкриття спонукало дитячих ортопедів до більш широкого застосування малоінвазивних методів лікування деформацій у дітей, використовуючи потенціал самого дитячого організму, не нашкодивши останньому. Ми в нашій роботі використовували геміепіфізіодез в 44-х випадках одноплосинних деформацій нижніх кінцівок і отримали в усіх випадках задовільний результат, але деформації саме гомілок при рахіті мають свою специфіку: в процесі росту одноплосинна варусна деформація доповнюється патологічним торсійним компонентом, і в деяких випадках рекомендується корекційне малоінвазивне лікування тимчасовим блокуванням зони росту доповнювати деторсійною остеотомією кісток гомілки. Це дослідження продовжується і з набором більшої кількості пацієнтів буде нами проаналізовано та опубліковано, для того щоб хірурги мали змогу відразу вибрати правильний, менш етапний спосіб хірургічного лікування.

Серед запропонованих та проведених нами оперативних втручань ми отримали, в більшості, добрі та задовільні результати; негативний результат лікування був лише при використанні АЗФ, тому що після оперативного

лікування залишались осьові деформації та контрактури в суглобах. Серед добрих результатів ( $\geq 12$  балів) слід відобразити поєднання БЮС для корекції стегон в поєднанні з корекцією гомілок із застосуванням накладних пластин, ростучий інтрамедулярний стержень, накладні пластини (в т.ч. з кутовою стабільністю), тимчасове блокування зон росту. Оперативні втручання у верхній третині гомілки за Шаргородським, з фіксацією шпильками, не дають добрих результатів, адже деформації кісток при рахітоподібних захворюваннях є багатоплощинними на різних рівнях сегменту, в зв'язку з чим залишаються недокорегованими деформації гомілок в нижній третині (9,5 балів).

Підсумовуючи вище зазначене пропонуємо, за наявності рахітоподібних ортопедичних проявів у дітей раннього віку пропонується проводити обстеження на сироватковий вітамін-D. І при виявленні клініко-рентгенологічних ознак рахіту на тлі нормальних показників вітаміну-D продовжити дообстеження показників кісткового метаболізму, для верифікації спадкової генетично зумовленої форми рахітоподібного захворювання. Для об'єктивізації діагностики рахітоподібних захворювань пропонується проводити пакет біохімічних досліджень, які включають: кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP,  $\beta$ -СТх ( $\beta$ -Cross Laps), кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий) та генетичні дослідження (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type I)). Для покращення результатів консервативного лікування та нормалізації показників метаболізму кісткової тканини пропонується використовувати поряд з звичайним холекальциферолом і активні форми вітаміну-D - альфакальцидол, особливо там де він є патогенетично необхідним (вітамін-D-залежний рахіт 1 типу, вітамін-D-резистентний рахіт).

Для хірургічного лікування та попереджень рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок пропонується виконувати багаторівневі корекційні остеотомії з інтрамедулярною фіксацією, зокрема, телескопічними стержнями за наявності зон росту. При одноплощинних деформаціях в ранньому віці, які не

піддаються консервативному лікуванню, рекомендовано застосовувати тимчасовий геміепіфізіодез, як малоінвазивний та щадячий спосіб лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено науково-практичне вирішення актуальної проблеми травматології та ортопедії - розробки нових підходів до діагностики й лікування хворих з ортопедичними проявами вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Нові дані про метаболізм кісткової тканини при рахітичному процесі, патогенез, а також комплексні підходи до консервативного та оперативного лікування дозволили покращити ефективність лікування, що має суттєве значення для зменшення інвалідизації даної групи пацієнтів та подальшої їх соціалізації.

1. Однофакторний дисперсійний аналіз показав окремі, статистично значимі клініко-рентгенологічні прояви, які можна використовувати для диференційної діагностики при огляді пацієнта з вітамін-D-резистентним рахітом, а саме: відставання в рості, порушення ходи, поліурія, системний остеопороз, грубо-петляста структура кістки, деформація тазового кільця (карткове серце), трикутна форма епіфізів нижніх кінцівок, зони Лоозера, робоча гіпертрофія кортикального шару довгих кісток, нерівномірне розширення зон росту, відсутність зони енхондральної осифікації. Відповідно, вітамін-D-залежному рахіту притаманні: неспокій, поганий сон, посмикування уві сні, двоконтурність зон росту. Клінічно диференціювати вітамін-D-залежний рахіт 1 типу від вітамін-D-залежного рахіту 2 типу можна, керуючись окремими проявами, а саме: сплюснення потиличної ділянки більш притаманне ВДЗР 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь ВДЗР 2 типу. Інші клініко-рентгенологічні ознаки були притаманні всім типам і формам рахіту, і не мали статистично значимих диференційних відмінностей. Клініко-рентгенологічна картина може використовуватись

лише як віддзеркалення динамічних процесів в лікуванні спадково-зумовленого рахітичного процесу і для диференційної діагностики може використовуватись лише за невеликою кількістю деяких клініко-рентгенологічних ознак.

2. Запропонований обсяг біохімічних досліджень метаболізму кісткової тканини при D-залежному та D-резистентному рахіті є необхідний і достатньо інформативний для діагностики та диференційної діагностики даних захворювань. Основні зміни у сироватці крові у пацієнтів з D-залежним рахітом 1-го типу полягають в порушенні співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37), а при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу - 1:4,3. Вітамін-D-залежний рахіт 1 типу супроводжується підвищенням маркерів остеомаліційного процесу (остеокальцин підвищується в 5,8 разів) та посиленням процесів кісткоутворення та кісткової резорбції в 1,1 рази. Наявність пошкодження в рецепторах вітаміну D притаманне лише вітамін-D-залежному рахіту 2 типу, та є патогномонічною ознакою в диференційній діагностиці даного захворювання. Підтверджено, що біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом характеризуються низьким рівнем фосфатів, низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом занижене - 1:1,1), значним збільшенням показників маркеру остеомаліційного процесу – остеокальцину, в 9,1 рази, нормальним рівнем кальцію, а також нормальним або в 28,6% підвищеним рівнем паратгормону, рівень маркеру кісткової резорбції спостерігався вище норми в 1,4 рази при зниженому кісткоутворенні в 0,9 разів від нормовікових показників. Що свідчить не тільки про процеси остеомаліції, але й про втрату органічної основи кістки і відповідно кісткової маси. Гіпофосфатемія та гіперфосфатурія притаманні лише вітамін-D-резистентному рахіту.

3. Дослідження біохімічних показників та генетичних досліджень (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type I)) у хворих на рахітоподібні захворювання дозволили уточнити ланки патогенезу, які потребують корекції медикаментозними препаратами. Підтверджено, що порушення гідроксиляції кальцидіолу в нирках при ВДЗР 1 типу потребує застосування альфакальцидолу (метаболіту вітаміну D), який дозволяє відновити рівень кальцитріолу поза патологічними змінами в процесах ниркового гідроксилювання кальцидіолу. Встановлено, що втрата робочої функції рецепторів вітаміну-D при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу не буває повною, тільки частина рецепторів перебуває в т.з. «сплячому» режимі, і в процесі патогенетично-спрямованої терапії, яка триває протягом 1,5-2 років, призводить до відновлення їх функції, про що свідчать одномоментне зниження-нормалізація рівня та нормалізація співвідношень метаболітів вітаміну-D в сироватці крові. Антагонічний вплив альфакальцидолу на генетично-зумовлене пригнічення активності кальцитріолу дозволяє покращити метаболізм кісткової тканини в пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом та покращити результати оперативного лікування шляхом нормалізації терміну зрощення після проведення багаторівневих остеотомій.

4. У пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом 1 типу достовірна нормалізація біохімічних показників та ортопедичної картини досягалась при застосуванні холекальціферолу (80000 Од/міс) та альфакальцидолу (7,5 мкг/міс) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом 2-го типу доведена ефективність патогенетично-спрямованої медикаментозної терапії ортопедичних проявів за умови застосування вітаміну-D в дозі 70000 Од/міс в першому етапі з поступовим зменшенням дози до 45000 Од/міс ( $p < 0,05$ ). Альфакальцидол в дозі до 1 мкг/міс може використовуватись лише на початку лікування з метою активації рецепторів вітаміну-D. Позитивна динаміка в лікуванні ортопедичних

проявів спостерігається за умови утримання рівня кальцитріолу на рівні 250-350 пмоль/л ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом достовірна нормалізація біохімічних показників метаболізму кісткової тканини відбувалась при застосуванні вітаміну-D до 60000 Од/міс, препаратів кальцій-фосфорної суміші (до 24 г кальцій-гліцерофосфату), гормональної форми вітаміну-D - альфакальцидолу (12 мкг/міс) ( $p < 0,05$ ).

5. За відсутності позитивної динаміки в консервативному лікуванні одноплщинних деформацій у пацієнтів раннього віку (до 5 років) добрі результати отримані при застосуванні методики «керований ріст» (12,3 бали). За наявності багатоплщинних деформацій нижніх кінцівок при рахітоподібних захворюваннях добрі та задовільні результати (7-14 балів) дали нові та удосконалені методи корекційно-армівного хірургічного лікування, а саме: після закриття зон росту - багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інтрамедулярним стержнем (11,3 бали), при збереженій зоні росту - багаторівнева остеотомія з фіксацією телескопічним інтрамедулярним стержнем (12,5 балів). Використання накладних накісткових пластин (в т.ч. з кутовою стабільністю) повинно бути обмежене випадками однорівневої корекційної остеотомії.

6. Запропонована система оцінки дозволяє достовірно оцінити не тільки результати лікування та встановити залежність результату лікування від виду хірургічної тактики лікування та методу фіксації, але й вказує на зв'язок початкового ортопедичного стану пацієнта з подальшим результатом лікування. Доведено, що деформації нижніх кінцівок нижче 3 балів дають лише 25,9% добрих і 67% задовільних результатів хірургічного лікування.

7. Розроблені та апробовані нові діагностичні й лікувальні алгоритми ведення хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом дозволили встановити у всіх пролікованих пацієнтів вірний діагноз, а від так провести запропоноване та апробоване консервативне лікування, яке

дало змогу в 88,6% випадках вітамін-D-залежного рахіту обійтись без оперативних втручань деформацій нижніх кінцівок. Консервативна терапія вітамін-D-резистентного рахіту, яка спрямовувалась на покращення стану кісткової тканини в перед- та післяопераційному (покращення термінів та якості консолидації, нормалізація роботи зон росту) періоді, а також запропоновані нові методи хірургічного лікування із застосуванням сучасних металоконструкцій, зменшило кількість рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-резистентному рахіті до 16,6%, порівняно з даними літератури - 29%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики рахітоподібних захворювань пропонується проводити обстеження дітей раннього віку педіатрами та дитячими ортопедами на сироватковий вітамін-D, за найменшої підозри на рахіт. І при виявленні клініко-рентгенологічних ознак рахіту на фоні нормальних показників вітаміну-D продовжити дообстеження показників кісткового метаболізму, для верифікації спадкової генетично зумовленої форми рахітоподібного захворювання.
2. Для об'єктивізації діагностики рахітоподібних захворювань пропонується проводити пакет біохімічних досліджень, які включають: кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP,  $\beta$ -СТх ( $\beta$ -Cross Laps), кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий)) та генетичних досліджень (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type I)).
3. Для покращення результатів консервативного лікування для нормалізації показників метаболізму кісткової тканини пропонується використовувати поряд з звичайним холекальциферолом і активні форми вітаміну-D - альфакальцидол, особливо там де він є патогенетично необхідним (вітамін-D-залежний рахіт 1 типу, вітамін-D-резистентний рахіт).
4. Для хірургічного лікування та попереджень рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок пропонується виконувати багаторівневі корекційні остеотомії з інтрамедулярною фіксацією, зокрема, телескопічними стержнями за наявності зон росту.
5. При одноплощинних деформаціях в ранньому віці, які не піддаються консервативному лікуванню, рекомендовано застосовувати тимчасовий геміепіфізіодез, як малоінвазивний та щадячий спосіб лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агейкин В.А. Рахит // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2001. - №4. - С.23-38.
2. Балычева И.В., Гадецкая С.Г. Случай несовершенного остеогенеза (клиническое наблюдение) // Здоровье ребенка. - 2008. - №4(13). - С.126-128.
3. Баранов А.А., Шиляев Р.Р., Чемоданов В.В., Рыбкин А.И., Бурцев Е.М. и др. // Болезни детей раннего возраста: Руководство для врачей. - 1997. - Москва; Иваново. - 400с.
4. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Титов Г.Н. Терапевтические свойства и способы применения нового комплексобразующего препарата ксидифон // Экспресс-информация. - 1990. - Терапия. - №9. - С.15-19.
5. Вердиев В. Г. Клинико-рентгенологическая характеристика D-резистентного рахита у детей // Системные заболевания скелета. - 1990.-С. 10-11
6. Витамин Д и костная система / Гайко Г.В., Калашников Ан.В., Бруско А.Т., Апуховская Л.И., Калашников Ал.В. // Книга плюс. - 2008. - 176с.
7. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / Баранов А.А., Шеплягина Л.А., Баканов М.И. [и др.] // Рос. педиатр. журн. - 2002. - № 3. - С. 7-12.
8. Гайко О.Г. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з епіфізарною дисплазією за даними ультразвукової денситометрії // Літопис травматології та ортопедії. - 2002. - № 3-4. - С.35-37.
9. Гаркавенко В.А. Прогнозирование возникновения и эффективности специфического лечения рахита у детей раннего возраста: автореф. дис... к.м.н. / НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии им. Г.М.Буйко, Киев. - 1992.- 24с.

10. Григорьев Н.И., Запруднов А.М. Рахит у детей // Медицинская помощь. - 2000. - №4. - С.3-5.
11. Дедух Н.В., Шевченко Н.С. Состояние костной ткани у детей и подростков по данным однофотонной денситометрии // Ортопедия, травм. и пртезиров. - 1999. - №1. - С.13-16.
12. Ермакова И.П. Сывороточные биохимические маркеры в диагностике остеопороза / И.П. Ермакова, И.А. Пронченко // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С.24-26.
13. Заболевания детей раннего возраста. // Уч-мет.пособие; Под ред. Л.Т.Теблосовой, В.И.Кириллова. - Москва, 2000. - 205с.
14. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани // Спб.: Елби-СПб. - 2009. - С. 69-91
15. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Профилактика и лечение рахита у детей. - Москва, 1998. - 28с.
16. Курашвили Э.Н. Материалы по изучению клинических проявлений рахита в зависимости от дефицита витамина Д у детей раннего возраста: Автореф. дис. ,К.М.Н. / Тбилиси. - 1977. - 25с.
17. Наследственная патология человека; Под ред. Вельтищева Ю.Е., Бочкова Н.П. т.2. Москва, 1992.- 245с.
18. Новиков П.В Витамин-D-дефицитный рахит у детей: особенности современного течения, профилактики и лечения // Вопросы детской диетологии. - 2003. - т.1. - №2. - С.39-46.
19. Новиков П.В. «Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика». М., «Триада-Х», 2006, 336 с.
20. ОкуневаЕ.Г. Исследование генетических сывороточных маркеров при витамин D-дефицитном рахите: Дисс. ...к.м.н./ Москва. - 1992.- 139с.

21. Поворознюк В.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків України: дані ультразвукової денситометрії // ПАГ. - 1999. - № 4. - С. 154.
22. Раханова А.С., Бакулин А.В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - №1. - С.43-45.
23. Решеткина Р.П., Волосянко Р.П., Галюк Г.В. Обмен микроэлементов при рахите. Обзор литературы / Педиатрия. - 1977. - №7. - С.78-82.
24. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз // Спб.: ЗАО "Издательство БИНОМ". - 2000. - С. 75-77; 85-109.
25. Сміян І.С. Вторинний остеопороз у дитячому віці та перший досвід використання двофотонної денситометрії в Україні для його діагностики // ПАГ. - 1999. - №4. - С. 154.
26. Фаткуллина А.А. Изменение нервной системы при рахитоподобных заболеваниях у детей: Дис. к.м.н./ М.- 1987.- 221с.
27. Фролова Т.В., Охапкина О.В, Берус А.В. Остеопороз у детей и подростков: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка. 2006. - №3. - С. 17-22.
28. Шармазанова О.П. Компютерна фото денситометрія кісток кисті у дітей з травматичними ушкодженнями // Ортопедия, травмат. и протезиров. - 2004. - №2. - С. 29-31
29. Щеплягина Л.А. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция: Пособие для врачей / Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко М.В., Круглова И.В. и др. - М., 2005. - 23с.
30. Aarden E.M. Function of osteocytes in bone / Aarden E.M., Burger E.H., Nijweide P.J. // J. Cell. Biochem. - 1994. - Vol. 55. - P. 287-299.
31. Aarskog D, Aksnes L, Markestad T. Effects of parathyroid hormone on cAMP and 1,25-dihydroxyvitamin D formation and renal handling of phosphate in vitamin D-dependent rickets. Pediatrics. - 1983.

32. Abdullah MA, Salhi HS, Bakry LA, et al. Adolescent rickets in Saudi Arabia: a rich and sunny country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002.
33. Abe K, Ooshima T, Lily TS, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:191-8
34. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983.
35. Adhesion Patterns and cytoskeleton of rabbit osteoclasts on bone slices and glass / Turksen K., Kanehisa J., Opas M. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* - 1988. - Vol. 3. - P. 389-400.
36. Alitalo T, Kruse TA, Ahrens P, Albertsen HM, Eriksson AW, Chapelle ADL. Genetic mapping of 12 marker loci in the Xp22.3-p21.2 region. *Hum Genet* 1991; 86:599-603
37. Alzahrani AS, Zou M, Baitei EY, et al. A novel G102E mutation of CYP27B1 in a large family with vitamin D-dependent rickets type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2010.
38. Anderson H.C. Biology of disease: mechanism of mineral formation in bone / H.C. Anderson // *Lab. Invest.* - 1989. - Vol. 60. - P. 320-330.
39. Annalora AJ, Goodin DB, Hong WX, Zhang Q, Johnson EF, Stout CD. Crystal structure of CYP24A1, a mitochondrial cytochrome P450 involved in vitamin D metabolism. *J Mol Biol* 2010.
40. Arita K, Nanda A, Wessagowit V, Akiyama M, Alsaleh QA, McGrath JA. A novel mutation in the VDR gene in hereditary vitamin D-resistant rickets. *Br J Dermatol* 2008.
41. Armbrecht HJ, Okuda K, Wongsurawat N, Nemani RK, Chen ML, Boltz MA. Characterization and regulation of the vitamin D hydroxylases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992.

42. Arnaud C, Maijer R, Reade T, Scriver CR, Whelan DT. Vitamin D dependency: an inherited postnatal syndrome with secondary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 1970.
43. Auchus RJ, Miller WL. Molecular modeling of human P450c17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase): insights into reaction mechanism and effects of mutations. *Mol Endocrinol* 1999.
44. Baker AR, MacDonnel DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988.
45. Ballantyne ES, Findlay GF. Thoracic spinal in two brothers due to vitamin D-resistant rickets. *Eur Spine J* 1996; 5:125-7
46. Balsan S, Garabedian M, Liberman UA, et al. Rickets and alopecia with resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: two different clinical courses with two different cellular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983.
47. Balsan S. Hereditary pseudo-deficiency rickets or vitamin D-dependency type 1. In: Glorieux FH, editor. *Rickets*. New York: Vevey/Raven Press, Ltd; 1991.
48. Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997; 99:1200-9
49. Beer S, Tieder M, Kohelet D, et al. Vitamin D resistant rickets with alopecia: A form of end organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Endocrinol* 1981.
50. Beresford J.M., Gallander Y.A., Power J.W. et al. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro effects of 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, 24-25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, parathyroid hormone and glucocorticoids // *Metabol. Bone Des. Res.*-1984.- Vol. 5, *Bone Des. Res.* - 1984. - Vol. 5, №5. - P. 229-234.
51. Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol* 1996; 45:33-41

52. Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol* 1996; 45:33-41
53. Bieche I, Narjoz C, Asselah T, et al. Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues. *Pharmacogenet Genomics* 2007.
54. Bijvoet OLM. Kidney function in calcium and phosphate metabolism. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic Bone Disease*. New York: Academic Press; 1977. p.49-69
55. Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production by human keratinocytes. *J Clin Invest* 1986.
56. Bikle DD. Vitamin D and the skin. *J Bone Miner Metab* 2010.
57. Block JE, Piel CF, Selvidge R, Genant HK. Familial hypophosphatemic rickets: bone mass measurements in children following therapy with calcitriol and supplemental phosphate. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:86-92
58. Blount W.P. Control of bone growth by epiphyseal stapling; a preliminary report / W.P. Blount, G.R. Clarke // *J. Bone Joint Surg.* - 1949. - Vol. 31-A (3). - P.464-478.
59. Boneh A., Reade T.M., Scriver C.R., Rishi of E. Audiometric evidence for two forms of X-linked hypophosphatemic in humans, apparent counterparts of Hyp and Gy mutations in mouse. *Am J Med Genet* 1987; 997-1003
60. Boyan B.D., Sylvia V.L, Dean D.D. et al. 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> regulates cartilage and bone via autocrine and endocrine mechanisms // *Steroids.* - 2001. - Vol.66, №3-5. - P.363-374
61. Bradbury PG, Brenton DP, Stern GM. Neurological involvement in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50:810-2
62. Brooks MH, Stern PH, Bell NH. Vitamin D-dependent rickets type II. *N Engl J Med* 1980.

63. Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D // Amer J Physion. - 1999. - V. 277, №2. - Pt2, P.F157-F175
64. Calli JJ, Russel DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. J Biol Chem 1991.
65. Carpenter TO, Key LL. Disorders of the metabolism of calcium, phosphorus, and other minerals. In: Ichikawa I, editor. Pediatric Textbook of Fluids and Electrolytes. Baltimore: Williams &Wilkins; 1990. p.237-268
66. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic. Pediatr Clin North Am 1997; 44:43-66
67. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison HE. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. J Pediatr 1994.
68. Chalmers J. Enthesopathy as the presenting feature of X-linked hypophosphatemia. A case report. Acta Orthop Scand 1993; 64:221-3
69. Chen CH, Sakai Y, Demay MB. Targeting expression of the human vitamin D receptor to the keratinocytes of vitamin D receptor null mice prevents alopecia. Endocrinology 2001.
70. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. Biochim Biophys Acta 1995.
71. Chen KS, Prah J, DeLuca HF. Isolation and expression of human 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 1993.
72. Chen T.L., Cone CM., Feldman D. Effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and glucocorticoids on the growth of rat and mouse osteoblast-like bone cells // Calcified Tissue Int. - 1983. - Vol.35, №6. - P.806-811
73. Chen TL, Hirst MA, Cone CM, Hochberg T, Tietze HU, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets and alopecia: Analysis of receptors and bioresponse in cultured fibroblasts from patients and parents. J Clin Endocrinol Metab 1984.

74. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russel DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004.
75. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russel DW. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2003.
76. Chesney RW. Fanconi syndrome and renal tubular acidosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.340-344
77. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoeons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3840-4
78. Cianferotti L, Cox M, Skoriya K, Demay MB. Vitamin D receptor is essential for normal keratinocyte stem cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007.
79. Clemens TL, Adams JS, Horiuchi N, et al. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with keratinocytes and fibroblasts from skin of normal subjects and a subject with vitamin D-dependent rickets type II: a model for study of the mode of action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* 1983.
80. Cockerill FJ, Hawa NS, Yousaf N, Hewison M, O'riordan JL, Farrow SM. Mutations in the vitamin D receptor gene in three kindreds associated with hereditary vitamin D resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1997.
81. Consortium ADHR. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nature Genet* 2000; 26:345-8
82. Consortium HYP. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genet* 1995; 11:130-6
83. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and

- multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994.
84. Control of cytosolic free calcium in rat and chicken osteoclasts: the role of extracellular calcium and calcitonin / Malgaroli A, Meldolesi A., Zamboni-Zallone A. [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1989. - Vol. 264. - P. 14342-14347.
  85. Cupp-Vickery JR, Poulos TL. Structure of cytochrome H450eryF involved in erythromycin biosynthesis. *Nat Struct Biol* 1995.
  86. D'Adamio L, Shipp MA, Masteller EL, Reinherz EL. Organization of the gene encoding common acute lymphoblast miniexons and separate 5' untranslated regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:7103-7
  87. De Braekeleer M, Larochelle J. Population genetics of vitamin D-dependent rickets in northeastern Quebec. *Ann Hum Genet* 1991.
  88. Deimas P.D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic disease / P.D. Deimas // *Endocr. Metab. Clin. North. Am.* - 1990. - Vol. 19-A. - P. 11-18.
  89. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: Replacement therapy with calcitriol. *J Pediatr* 1981.
  90. Demers L.M. Biochemical markers and skeletal metastases / Demers L.M., Costa L., Lipton A. // *Clin. Orthop.* - 2003. - Vol. 415, № 7. - P. 138-147.
  91. Dempster D.W. Bone remodeling / D.W. Dempster // *Disorders of bone and mineral metabolism* / F.L. Coe, M.J. Favus. - New York : Raven Press. - 1988. - P. 45-93
  92. Dent CE, Friedman M, Watson L. Hereditary pseudo-vitamin D deficiency rickets ("Hereditary pseudo-mangelrachitis"). *J Bone Joint Surg Br* 1968.
  93. Dequeker J. et al. Dual X-ray absorptiometry // *J. Bone Miner. Res.* - 2001. - № 19. - P. - 2154 - 2161.
  94. Dixon P.H., Christie P.T., Wooding C. et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia // *J. Clin. Endocr. Metab.* - 1998. - V. 83. - P. 3615-3623

95. Dixon PH, Christie PT, Wooding C, et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3615-23
96. Dixon PH, Wooding C, Christie P, et al. Twelve novel PEX mutations in X-linked hypophosphatemic rickets indicate molecular heterogeneity. [Abstract OC12]. *J Endocrinol* 1997: 152
97. Dixon PH, Wooding C, Trump D, Schlessinger D, Whyte MP, Thakker RV. Seven novel mutations in the PEX gene indicate molecular heterogeneity for X-linked hypophosphatemic rickets // *J Bone Miner Res.* - 1996. - V.11. - P136
98. Dong Q, Miller WL. Vitamin D 25-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004.
99. Dunlop DJ, Stirling AJ. Thoracic spinal cord compression caused by hypophosphatemic rickets: a case report and review of the world literature. *Eur Spine J* 1996; 5:272-4
100. Econs M.J., Barker D.F., Speer M.C. et al. A linkage map of the human X-linked hypophosphatemic rickets gene locus // *Clin Res.* - 1991. V. 39. - P330A
101. Econs M.J., McEnery P.T. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphatrwasting disorder // *J. Clin. Endocr. Metab.* - 1997. - v. 82. - p. 674-681.
102. Econs M.J., McEnery P.T. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphatrwasting disorder // *J. Clin.Endocr.Metab.* - 1997. - v. 82. - p.674-681.
103. Econs M.J., McEnery P.T., Lennon F. Et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13 // *J Clin Invest.* - 1997. - V.100. - P. 2653-2657

104. Econs MJ, Barker DF, Speer MC, Pericak-Vance MA, Fain P, Drezner MK. Multilocus mapping of the human X-linked hypophosphatemic rickets gene locus // J Bone Miner Res. - 1990. - V.5. - S.108
105. Econs MJ, Barker DF, Speer MC, Pericak-Vance MA, Fain PR, Drezner MK. Multilocus mapping of the X-linked hypophosphatemic rickets gene // J Clin Endocrinol Metab. - 1992. - V.75. - P.201-206
106. Econs MJ, Fain PR, Norman M, et al. Flanking markers define the X-linked hypophosphatemic rickets gene locus // J Bone Miner Res. - 1993. - V.8. - P.1149-1152
107. Econs MJ, Rowe PS, Francis F, et al. Fine structure mapping of the human X-linked hypophosphatemic rickets gene locus // J Clin Endocrinol Metab. - 1994. - V.79. - P. 1351-1354
108. Edouard T, Alos N, Chabot G, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Short - and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. J Clin Endocrinol Metab 2011.
109. Eil C, Liberman UA, Rosen JF, Marx SJ. A cellular defect in hereditary vitamin D dependent rickets type II: Defective nuclear uptake of 1,25dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblasts. N Engl J Med 1981.
110. Fanconi A, Prader A. Hereditary pseudo-vitamin D deficiency rickets. Helv Paediatr Acta 1969.
111. Fardella CE, Hum DW, Homoki J, Miller WL. Point mutation of Arg440 to His in cytochrome P450c17 causes severe 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994.
112. Feldman D, Chen T, Cone T, et al. Vitamin D resistant rickets with alopecia: Cultured skin fibroblasts exhibit defective cytoplasmic receptors and unresponsiveness to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. J Clin Endocrinol Metab 1982.
113. Ferris B, Walker C, Jackson A, Kirwan E. The orthopaedic management of hypophosphatemic rickets // J Pediatr Orthop. - 1991. - V.11. - P.367-373

114. Filisetti D, Ostermann G, Von Bredow M, et al. Non-random distribution of mutations in the PHEX gene, and under-detected missense mutations at non-conserved residues // *Eur J Hum Genet.* - 1997. - V.7. - P.615-619
115. Forghani N, Lum C, Krishnan S, et al. Two new unrelated cases of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from the same novel nonsense mutation in the vitamin D receptor gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010.
116. Francis F, Rowe PS, Econs MJ, et al. A YAC contig spanning the hypophosphatemic rickets disease gene (HYP) candidate region // *Conomics.* - 1994. - V.21. - P.229-237
117. Francis F, Strom TM, Hennig S, et al. Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets // *Genome Res.* - 1997. - V.7. - P.573-585
118. Fraser D, Kooh SV, Kind HP, Holick MF, Tanaka Y, DeLuca HF. Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1973.
119. Fraser D, Kooh SV, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1967.
120. Fu GK, Lin D, Zhang MYH, Bikle DD, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997.
121. Fu GK, Portale AA, Miller WL. Complete structure of the human gene for the vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase, P450c1 $\alpha$ . *DNA Cell Biol* 1997.
122. Fukushima O. Characterization of the functional stages of osteoclasts by enzyme histochemistry and electron microscopy / Fukushima O., Bekker P.J., Gay C.V. // *Anat. Rec.* - 1991. - Vol. 231. - P. 298-315.

123. Gambelin GT, Liberman UA, Eil C, Downs RWJ, DeGrange DA, Marx SJ. Vitamin D-dependent rickets type II. Defective induction of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-24-hydroxylase by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1985.
124. Garnero P. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease / P. Garnero, P.D. Delmas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1993. - Vol. 77-A. - P. 1046-1053.
125. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism // *Pediatr Nephrol.* - 2010. - V.25. - P. 591-601
126. Gerstenfeld L.C., Kelly C.M., Von D.M. et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on induction of chondrocyte maturation in culture: extracellular matrix gene expression and morphology // *Endocrinology.* - 1990. - Vol.126, №3. - P.1599-1609
127. Grieff M, Mumm S, Waeltz P, et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1997. - V.231. - P.635-639
128. Grieff M., Mumm S., Waelz P. et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA // *Biochem Biophys. Res. Commun.* - 1997. - V.231. - P.635-639
129. Griffin JE, Zerwekh JE. Impaired stimulation of 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase in fibroblasts from a patient with vitamin D-dependent rickets, type II. A form of receptor-positive resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1983
130. G Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.p.5039-68

131. Hamilton R, Harrison J, Fraser D, Radde I, Morecki R, Paunier L. The small intestine in vitamin D dependent rickets. *Pediatrics* 1970.
132. Hasemann CA, Kurumbail RG, Boddupalli SS, Peterson JA, Deisenhofer J. Structure and function of cytochrome P450: a comparative analysis of three crystal structures. *Structure* 1995.
133. Hasemann CA, Ravichandran KG, Peterson JA, Deisenhofer J. Crystal structure and refinement of cytochrome H450terp at 2.3 Å resolution. *J Mol Biol* 1994.
134. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998.
135. Hawa NS, Cockerill FJ, Vadher S, et al. Identification of a novel mutation in hereditary vitamin D-resistant rickets causing exon skipping. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996.
136. Helfrich M.P. Integrins on rat osteoclasts : characterization of two monoclonal antibodies (F4 and F11) to rat 3 / Helfrich M.P., Nesbitt S.A., Horton M.A. // *J. Bone Miner. Res.* - 1992. - Vol. 7. - P. 345-351.
137. Henry HL. The 25-hydroxyvitamin D 1- $\alpha$ -hydroxylase. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005.
138. Hiligsmann, M., et al. Cost-effectiveness of vitamin D and calcium supplementation in the treatment of elderly women and men with osteoporosis. *Eur J Public Health* 2014 Aug 5. Epub ahead of print.
139. Hillmann G, Geurtsen W. Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets: Review and report of two cases // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 1996. - V.82. - P. 18-24
140. Hirst MA, Hochman HI, Feldman D. Vitamin D resistance and alopecia: a kindred with normal 1,25-dihydroxyvitamin D binding, but decreased receptor affinity for deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 1985.

141. Hochberg Z, Benderli A, Levy J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets and alopecia. *Am J Med* 1984.
142. Hochberg Z, Gilhar A, Haim S, Friedman-Birnbaum R, Levy J, Benderly A. Calcitriol-resistant rickets with alopecia. *Arch Dermatol* 1985.
143. Holm I.A., Huang X., Kunkel L.M. Mutational analysis of the PHEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. // *Am Hum J. Genet.* - 1997. - V.60. - P. 790-797
144. Holm IA, Huang X, Kunkel LM. Mutational analysis of the PEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets // *Am J Hum Genet.* - 1997. - V.60. -P.790-797
145. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2001. - V.86. - P.3889-3899
146. Hormonal regulation of intercellular communication: parathyroid hormone increases connexin 43 gene expression and gap-junctional communication in osteoblastic cells / Schiller P.C., Mehta P.P., Roos B.A. [et al.] // *Mol. Endocrinol.* - 1992. - Vol. 6. - P. 1433-1440.
147. Howard GA, Turner RT, Sherrard DJ, Baylink DJ. Human bone cells in culture metabolize 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> to 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Biol Chem* 1981.
148. Hsieh JC, Slater SA, Whitfield GK, et al. Analysis of hairless corepressor mutants to characterize molecular cooperation with the vitamin D receptor in promoting the mammalian hair cycle. *J Cell Biochem* 2010.
149. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988.
150. Hynes R. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion / R. Hynes // *Cell.* - 1992. - Vol. 69. - P. 11-25.

151. Jurutka PW, Hsieh JC, Remus LS, et al. Mutations in the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor identifying C-terminal amino acids required for transcriptional activation that are functionally dissociated from hormone binding, heterodimeric DNA binding, and interaction with basal transcription factor IIB in vitro . J Biol Chem 1997.
152. Katavetin P, 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.
153. Katz E.P. The intermolecular space of reconstituted collagen fibrils / E.P. Katz, S.T. Li // J. Mol. Biol. - 1973. - Vol. 73. - P. 351-369.
154. Kim CJ, Kaplan LE, Perward F, et al. Vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase gene mutations in patients with 1 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2007.
155. Kimmel-Jehan C, DeLuca HF. Cloning of the mouse 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP1 $\alpha$ ) gene. Biochim Biophys Acta 2000.
156. Kitanaka S, Murayama A, Sakaki T, et al. No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene product in pseudovitamin D-deficiency rickets, including that with mild clinical manifestation. J Clin Endocrinol Metab 1999.
157. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. N Engl J Med 1998.
158. Kos C.H., Tihy F., Murer H., Lemieux N., Tenenhouse H.S. of the Comparative mapping of Na(+)-phosphate cotransporter genes, NPT1 and NPT2, in human and rabbit // Cytogenet. Cell Genet. - 1996. - V.75. - P.22-24
159. Kraenziin M. Development of an immunoassay for human serum osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase / Kraenziin M., Lau K.H.W, Liang L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1990. - Vol. 71. - P. 442-451.

160. Kristjansson K, Rut AR, Hewison M, O'riordan JL, Hughes MR. Two mutations in the hormone binding domain of the vitamin D receptor cause tissue resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1993.
161. Labuda M, Labuda D, Korab-Laskowska M, et al. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians. *Am J Hum Genet* 1996.
162. Labuda M, Morgan K, Glorieux FH. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type 1 to chromosomal 12q14 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1990.
163. Laroche M., Boyer J.F. Phosphate diabetes, tubular phosphate reabsorption and Phosphatonins // *Joint Bone Spine*. - 2005. - v.72(5). - p.376-381
164. Lee S, Zambas ED, Marsh WL, Redman CM. Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1991. - V.88. - P.6353-6357
165. Lehman H.W. et al. Osteogenesis imperfecta. Actualized Therapiekonzept // *Monatsschr Kinderheild*. - 2000. - 148. - P.1024 -1029.
166. Li YC, Pirro AE, Amling M, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997.
167. Liberman UA, Eil C, Holst P, Rosen JF, Marx SJ. Hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Defective function of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D in cells cultured from bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983.
168. Liberman UA, Eil C, Marx SJ, Resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. Association with heterogeneous defects in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1983.
169. Liberman UA, Eil C, Marx SJ. Receptor-positive hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: chromatography of hormone-receptor complexes

- on deoxyribonucleic acid-cellulose shows two classes of mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986.
170. Liberman UA, Halabe A, Samuel R, et al. End-organ resistance to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1980.
  171. Lin CJ, Dardis A, Wijesuriya SD, Abdullah MA, Casella SJ, Miller WL. Lack of mutations in CYP2D6 and CYP27 in patients with apparent deficiency of vitamin D 25-hydroxylase. *Mol Gene Metab* 2003.
  172. Lin Nu, Malloy PJ, Sakati N, al-Ashwal A, Feldman D. A novel mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the vitamin D receptor causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistance rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1996.
  173. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of FGF-23 in Hyp mice // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2006. - V.29. - E.38-49
  174. Long-term excess of endogeneous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density / Wuster C., Raue F., Meyer C. [et al.] // *J. Endocrinol*. - 1992. - Vol. 134. - P. 141-147.
  175. Luisi BF, Xu WX, Otwinowski Z, Freedman LP, Yamamoto KR, Sigler PB. Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. *Nature* 1991.
  176. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Hereditary vitamin D resistant rickets: identification of a novel splice site mutation in the vitamin D receptor gene and successful treatment with oral calcium therapy. *Bone* 2009.
  177. MacDonnel DP, Mangelsdorf DJ, Wesley Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science* 1987.

178. Macedo LC, Soardi FC, Ananias N, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras. Endocrinol Metabol* 2008.
179. Machler M, Frey D, Gal A, et al. X-linked dominant hypophosphatemia is closely linked to DNA markers DXS41 and DXS43 at Xp22 // *Hum Genet.* - 1986. - V.73. - P.271-275
180. Malloy PJ, Eccleshall TR, Gross C, Van Maldergem L, Bouillon R, Feldman D. Hereditary vitamin D resistant rickets caused by a novel mutation in the vitamin D receptor that results in decreased affinity for hormone and cellular hyporesponsiveness. *J Clin Invest* 1997.
181. Malloy PJ, Hochberg Z, Pike JW, Feldman D. Abnormal binding of vitamin D-dependent rickets, type II. *J Clin Endocrinol Metab* 1989.
182. Malloy PJ, Hochberg Z, Tiosano D, Pike JW, Hughes MR, Feldman D. The molecular basis of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> resistant rickets in seven related families. *J Clin Invest* 1990.
183. Malloy PJ, Hughes MR, Pike JW, Feldman D. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D Receptor Mutations and Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D Resistant Rickets*. New York : Walter de Gruyter; 1991.
184. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25 -dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocr Rev* 1999.
185. Malloy PJ, Wang J, Peng L, et al. A unique insertion/duplication in the VDR gene that truncates the VDR causing hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D - resistant rickets without alopecia. *Arch Biochem Biophys* 2007.
186. Malloy PJ, Wang J, Srivastava T, Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missense mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor. *Mol Genet Metab* 2010.

187. Malloy PJ, Weisman Y, Feldman D. Hereditary 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets resulting from a mutation in the vitamin D receptor deoxyribonucleic acid-binding domain. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.
188. Malloy PJ, Xu R, Cattani A, Reyes L, Feldman D. A unique insertion/substitution in helix H1 of the vitamin D receptor ligand binding domain in a patient with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *J Bone Miner Res* 2004.
189. Malloy PJ, Xu R, Peng L, Clark PA, Feldman D. A novel mutation in helix 12 of the VDR impairs coactivator interaction and causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia. *Mol Endocrinol* 2002.
190. Malloy PJ, Xu R, Peng L, Peleg S, al-Ashwal A, Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets due to a mutation causing multiple defects in vitamin D receptor function. *Endocrinology* 2004.
191. Malloy PJ, Zhu W, Bouillon R, Feldman D. A novel nonsense mutation in the vitamin D receptor causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab* 2002.
192. Malloy PJ, Zhu W, Zhao XY, Pehling GB, Feldman D. A novel inborn error in the ligand-binding domain of the vitamin D receptor causes hereditary vitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab* 2001.
193. Mandla S, Jones G, Tennenhouse HS. Normal 24-hydroxylation of vitamin D metabolites in patients with vitamin D-dependency rickets type 1. Structural implications for the vitamin D-hydroxylases. *J Clin Endocrinol Metab* 1992.
194. Mann S. Mineralization in biological systems / S. Mann // Berlin: Struct. Bonding. - 1983. - P.126-174.
195. Marie PJ, Glorieux FH. Bone histomorphometry in asymptomatic adults with hereditary hypophosphatemia vitamin D-resistant osteomalacia // *Metab Bone Dis Relat Res*. - 1982. - V. 4. - P.249-253

196. Marie RJ, Glorieux FH. Histomorphometry study of bone remodeling in hypophosphatemic vitamin D- resistant rickets // *Metab Bone Dis Relat Res.* - 1981. - V.3. - P.31-38
197. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta: rehabilitation and prospects for gene therapy / J.C. Marini, N.L. Gerber // *JAMA.* -1997. - Vol. 277. - P. 746-750.
198. Marx SJ, Bliziotes MM, Nanes M. Analysis of the relation between alopecia and resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986.
199. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, et al. A familial syndrome of decrease in sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1978.
200. Masuyama H, Brownfield CM, St-Arnaud R, MacDonald PN. Evidence for ligand-dependent intramolecular folding of the AF-2 domain in vitamin D receptor-activated transcription and coactivator interaction. *Mol Endocrinol* 1997.
201. Matsuda I, Sugai M, Ohsawa T. Laboratory findings in a child with pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Helv Paediatr Acta* 1969.
202. Matsui H, Kakoh Y, Tsuji H. Untreated hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets with symptomatic ossification of the ligamentum flavum // *J Spinal Disord.* - 1991. - V.4. - P.110-113
203. McCarthy T.L. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures / McCarthy T.L., Centrella M., Canalis E. // *Endocrinology.* - 1989. - Vol. 124. - P. 301-309.
204. McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets // *Pediatr Dent.* - 1991. - V.13. - P.91-96
205. Mechica JB, Leite MO, Mendonca BB, Frazzatto ES, Borelli A, Latronico AC. A novel nonsense mutation in the first zinc finger of the vitamin D receptor causing hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1997.

206. Meister M, Johnson A, Popelka GR, Kim GS, Whyte MP. Audio logic findings in young patients with hypophosphatemic bone disease // *Ann Otol Rhinol Laryngol* . - 1986. - V.95. - P.415-420
207. Meyer RA. Elevated mRNA gene expression of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in the thymus of X-linked hypophosphatemic (Hyp) mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (S251). Available at: <http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly>. Asp?CKKey={F45961FC-93EF-4C35-86A5-B4796302EA43} &SKey={EB5BC322-4BB8-47A0-92C9-F1C5DE967B90} &MKey=A3C75A6C-2DD6-4EB3-9C22-D35081DC2990&AKey={D0C01D4F-E23B-45E2-ACD4-0AF8AC866B8B} Accessed February 10, 2011
208. Miller J, Djabali K, Chen T, et al. Atrichia caused by mutations in the vitamin D receptor gene is a phenocopy of generalized atrichia caused by mutations in the hairless gene. *J Invest Dermatol* 2001.
209. Monkawa T, Yoshida T, Wakino S, et al. Molecular cloning of cDNA and genomic DNA for human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997.
210. Nakajima S, Hsieh JC, MacDonald PN, et al. The C-terminal region of the vitamin D receptor is essential to form a complex with a receptor auxiliary factor required for high affinity binding to the vitamin D- responsive element. *Mol Endocrinol* 1994.
211. Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO. Cardic abnormalities in patients with X-linked hypophosphatemic // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1997. - V.82. - P.2450-2454
212. Nguyen M, d'Alesio A, Pascussi JM, et al. Vitamin D-resistant rickets and type 1 diabetes in a child with compound heterozygous mutations of the vitamin D receptor (L263R and R391S): dissociated responses of the CYP-24 and rel-B promoters to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Bone Miner Res* 2006.

213. O'Malley S, Ramsden RT, Latif A, Kane R, Davies M. Electrocochleographic changes in the hearing loss associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia // *Acta Otolaryngol.* - 1985. - V.100. - P.13-18
214. O'Malley SP, Adams JE, Davies M, Ramsden RT. The petrous temporal bone and deafness in X-linked hypophosphatemic osteomalacia // *Clin Radiol.* - 1988. - V.39. - P.528-530
215. Ohyama Y, Noshiro M, Okuda K. Cloning and expression of cDNA encoding 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase. *FEBS Lett* 1991.
216. Okabe, R.; Inaba, M.; Nakatsuka, K.; Miki, T.; Naka, H.; Moriguchi, A.; Nishizawa, Y. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline // *J. Bone Miner. Metab.* - 2004. - V.22. - P.127-131.
217. Oliveri MB, Cassinelli H, Bergada C, Mautalen CA. Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) // *Bone Miner.* - 1991. - V.12. P.91-100
218. Osteocalcin and matrix GLA protein: vitamin K-dependent proteins an bone / Hauschka P., Lian J.B., Cole D.E.C. [et al.] // *Physiol. Rev.* - 1989. - Vol. 69. - P. 990-1047.
219. Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures / Takahashi N., Yamaha H., Yoshiki S. [et al.] // *Endocrinology.* - 1988. - Vol. 122. - P. 1373-1382
220. Panda DK, Al Kawas S, Seldin MF, Hendy GN, Goltzman D. 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase: structure of the mouse gene, chromosomal assignment, and developmental expression. *J Bone Miner Res* 2001.
221. Parathyroid hormone (PTH)-related protein is a potent stimulator of osteoclast-like multinucleated cell formation to the same extent as PTh in

- mouse marrow cultures / Acatsu T., Takahashi N., Udagava N. [et al.] // Endocrinology. - 1989. - Vol. 125. - P. 20-35.
222. Petersen DJ, Boniface AM, Schranck FW, Rupich RC, Whyte MP. X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy // J Bone Miner Res. - 1992. - V.7. - P.583-597
  223. Poulos TL, Finzel BC, Howard AJ. High-resolution crystal structure of cytochrome P450cam. J Mol Biol 1987.
  224. Prader A, Illig R, Heierli E. Eine besondere form des primäre vitamin-D-resistenten rachitis mit hypocalcamie und autosomal-dominanten erbgang: die hereditäre pseudomangelrachitis. Helv Paediatr Acta 1961.
  225. Prostaglandins change cell shape and increase intercellular gap junctions in osteoblasts cultured from rat fetal calvaria / Shen V., Rifas L., Kohler G. [et al.] // J. Bone Miner Res. 1986. - Vol. 1. - P. 243-249.
  226. Rachez C, Lemon BD, Suldan Z, et al. Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. Nature 1999.
  227. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis // Eur J Endocrinol. - 2010. - V.162. - P.1-10
  228. Rastinejad F, Perlmann T, Evans RM, Sigler PB. Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. Nature 1995.
  229. Rastinejad F, Perlmann T, Evans RM, Sigler PB. Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. Nature 1995.
  230. Read AP, Thakker RV, Davies KE, et al. mapping of human X-linked hypophosphatemic rickets by multilocus linkage analysis // Hum Genet. - 1986. - V.73. - P.267-270
  231. Reade TM, Scriver CR, Glorieux FH, et al. Response to crystalline 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitamin D dependency. Pediatr Res 1975.

232. Reid IR, DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults // *Medicine*. - 1989. - V.68. - P.336-352
233. Reid IR, Murphy WA, Hardy DC, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: skeletal mass in adult assessed by histomorphometry, computed tomography, and absorptiometry // *Am J Med*. - 1991. - V.90. - P.63-69
234. Ritchie HH, Hughes MR, Thompson ET, et al. An ochre mutation in the vitamin D receptor gene causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-resistant rickets in three families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989.
235. Roodman G.D., Ibbotson K.J., Mac Donald B.R. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow // *Proc. Nat. Acad. Sci*. - 1985. - Vol.82, №23. - P.8213-8217
236. Rosen JF, Fleishman AR, Finberg L, Hamstra A, DeLuca HF. Rickets with alopecia: an inborn error of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 1979.
237. Rosenthal L. DEXA bone densitometry measurements in adults with X-linked hypophosphatemia // *Clin Nucl Med*. - 1993. - V.18. - P.564-566
238. Rowe PS, Goulding J, Read A, et al. Refining the genetic map for the region flanking the X-linked hypophosphatemic rickets locus (Xp22.1-22.2) // *Hum Genet*. - 1994. - V.93. - P.291-294
239. Rowe PS, Oudet CL, Francis F, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphatemic rickets (HYP) // *Hum Mol Genet*. - 1997. - V.6. - P.539-549
240. Rowe RS, Matsumoto N, Jo OD, et al. Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin // *Bone*. - 2006. - V.39. - P. 773-786
241. Rut AR, Hewison M, Kristjansson K, Luisi B, Hughes MR, O'Riordan JL. Two mutations causing vitamin D resistant rickets: modelling on the basis

- of steroid hormone receptor DNA-binding domain crystal structures. Clin Endocrinol (Oxf) 1994.
242. Sabbagh Y, Jones AO, Tenenhouse HS. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia // Hum Mutat. - 2000. - V.16. - P.1-6
  243. Sabbagh Y., Boileau G., DesGroseillers L. et al. Disease-causing missense mutation in the PHEX gene interfere with membrane argeting of the recombinant protein // Hum Molec. Genet. - 2001. - V.10. - P.1539-1546
  244. Sabbagh Y., Carpenter T., Demay M. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes // Natl Acad Sci U S A. - 2005. - 102(27). - P.9637-9642.
  245. Sabbagh Y., Giral H., Caldas Y., Levi M.et al. Intestinal phosphate transport // Adv. Chronic. Kidney Dis. - 2011. - Vol.18, N 2. - P. 85-90.
  246. Sarkar D.R. Biochemical Markers of Bone Turnover and Prevention of Osteoporotic Fractures/ D.R. Sarkar // J. Bone Mineral Res. - 2002. - Vol. 17, № 10. - P. 1-10.
  247. Sato K, Tajima T, Nakae J, et al. Three novel PHEX gene mutations in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets // Pediatr Res. - 2000. - V.48. - P.536-540
  248. Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Kato S, Inouye K. Structure-function analysis of CYP27B1 and CYP27A1. Studies on mutants from patients with vitamin D-dependent rickets type 1 (VDDR-1) and cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) Eur J Biochem 2001.
  249. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 1995 - 1271p.
  250. Scriver C.R., Reade T.M. Renal hypophosphatemia has several Mendelian forms // Lancet. - 1987. - V.11. - P. 918

251. Sriver CD, Reade TM, DeLuca HF, Hamstra AJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N Engl J Med* 1978.
252. Sriver CR, Tenenhouse HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous phenotype in humans and mice with unusual organ-specific gene dosage // *J Inherit Metab Dis.* - 1992. - V.15. - P.610-624
253. Sriver CR. Vitamin D dependency. *Pediatrics* 1970.
254. Seeto E, Seow WK. Scanning electron microscopin analysis of dentin in vitamin D-resistant rickets- assessment of mineralization and correlation with clinical findings // *Pediatr Dent.* - 1991. - V.13. - P.43-48
255. Seow WK, Needleman HL, Holm IA. Effect of familial hypophosphatemic rickets on dental development: a controlled, longitudinal study // *Pediatr Dent.* - 1995. - V.17. - P. 346-350
256. Serum bone gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis / Brown J.P., Delmas P.D., Malaval L. [et al.] // *Lancet.* - 1984. - Vol. 12. - P. 1091-1093.
257. Shields ED, Sriver CR, Reade T, et al. X-linked hypophosphatemia: the mutant gene is expressed in teeth as well as in kidney // *Am J Hum Genet.* - 1990. - V.46. - P.434-442
258. Shima Masaaki, Tanaka Hiroyuki, Norman Anthony W. 23(S), 25(R)-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-26,23-lactone stimulates murine bone formation in vivo // *Endocrinology.* - 1990. - Vol.126, №2. - P.832-836
259. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2001. - V.98. - P.6500-6505
260. Shinki T, Shimada H, Wakino S, et al. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase cDNA // *Proc Natl Acad Sci USA* 1997.
261. Shore RM, Langman CB, Poznanski AK. Lumbar and radial bone mineral density in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia:

- evaluation with dual X-ray absorptiometry // Skeletal Radiol. - 2000. - V.29. - P.90-93
262. Silbermann M., Mark Klaus von der., Mirsky N. et al. Effects of increased doses of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on matrix and DNA synthesis in condylar cartilage of suckling mice // Calcified Tissue Int. - 1987. - Vol. 41, №2. - P.95-104
  263. Simon L.S. Procollagen extension peptides as markers of collagen synthesis / L.S. Simon, S.M.K. Krane // Clinical disorders of bone and mineral metabolism / Eds. B. Frame, J.T. Jr. Potts. - Amsterdam : Excerpta Medica. - 1983. - P. 108-111.
  264. Smith SJ, Rucka AK, Berry JL, et al. Novel mutations in the 1 $\alpha$ -hydroxylase (H450c1) gene in three families with pseudo-vitamin D-deficiency rickets resulting in loss of functional enzyme activity in blood-derived macrophages. J Bone Miner Res 1999.
  265. Somjen D., Earon Y, Harell A. et al. Development changes in responsiveness to vitamin D metabolites // J.Steroid. Biochem. - 1987. - Vol.27, №4. - P.807-813
  266. Sone T, Scott RA, Hughes MR, et al. Mutant vitamin D receptors which confer hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in humans are transcriptionally inactive in vitro. J Biol Chem 1989.
  267. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, Omdahl JL, Glorieux FH. The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. J Bone Miner Res 1997.
  268. Steendijk R, Hauspie RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study // Eur J Pediatr. - 1992. - V.151. - P.422-427
  269. Steendijk R, Herweijer TJ. Height, sitting height and leg length in patients with hypophosphatemic rickets // Acta Paediatr Scand. - 1984. - V.73. - P.181-184

270. Stevens P.M. Guided growth for ankle valgus / P.M. Stevens, J.M. Kennedy, M. Hung // J.Pediatr. Orthop. - 2011. - Vol.31 (8). - P.878-883.
271. Stevens P.M. Guided growth for pathological physes radiographic improvement during realignment / P.M. Stevens, J.B. Klatt // J.Pediatr. Orthop. - 2008. - Vol.28. - P.632-639.
272. Stoop JW, Schraagen MJ, Tiddens HA. Pseudo vitamin D deficiency rickets. Report of four new cases. Acta Paediatr Scand 1967.
273. Strom T.M. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23 // Nature genet. - 2000. - v.26, №3. - p. 345-348
274. Strom T.M., Juppner H. PHEX, FGF-23, DMP1 and beyond // Curr Opin Nephrol Hypertens . - 2008. - V.17. - P. 357-362
275. Strushkevich N, Usanov SA, Plotnikov AN, Jones G, Park HW. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D3. J Mol Biol 2008.
276. Su P, Rennert H, Shayiq RM, et al. A cDNA encoding a rat mitochondrial cytochrome P450 catalyzing both the 26-hydroxylation of cholesterol and 25-hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub>: Gonadotopic regulation of the cognate RNA in ovaries. DNA Cell Biol 1990.
277. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets // J Clin Endocrinol Metab. - 1992. - V.75. - P.879-885
278. Suzanne M. and Michael A. Levine Molecular Pathogenesis of Hypophosphatemic Rickets // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - V.87.- P.2467 - 2473.
279. Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, et al. The Sp 1 transcription factor gene (Sp1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. Genomics 1991.

280. Takeda E, Kuroda Y, Saijo T, et al.  $1\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment of three patients with 1,25-dihydroxyvitamin D-receptor-defect rickets and alopecia. *Pediatrics* 1987.
281. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>- $1\alpha$ -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997.
282. Teichert A, Elalieh H, Bikle D. Disruption of the hedgehog signaling pathway contributes to the hair follicle cycling deficiency in Vdr knockout mice. *J Cell Physiol* 2010.
283. Thakker RV, Davies KE, Read AP, et al. Linkage analysis of two cloned DNA sequences, DXS197 and DXS207, in hypophosphatemic rickets families // *Genomics*. - 1990. - V.8. - P.189-193
284. Thakker RV, Farmery MR, Sakati NA, Milner RD. Genetic linkage studies of X-linked hypophosphatemic rickets in a Saudi Arabian family // *Clin Endocrinol*. - 1992. - V.37. - P.338-343
285. Thakker RV, Read AP, Davies KE, et al. Bridging markers defining the map position of X-linked hypophosphatemic rickets // *J Med Genet*. - 1987. - V.24. - P.756-760
286. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF 23 // *Nat Genet*. - 2000. - V.26. - P.345-348.
287. The biosynthesis of collagen and its disorders / Prockop O.J., Kivirikko K.I., Tuderman K. [et al.] // *N. Engl. J. Med*. - 1979. - Vol. 301. - P. 13-23.
288. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets// *Nat Genet*.- 1995. - V.11. - P.130-136.
289. The structure of pyridinoline, a collagen crosslink / Fujimoto D., Moriguchi T., Ishida T., Hayashi H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. - 1978. - Vol. 10. - P. 52-57.

290. Thompson E, Kristjansson K, Hughes M. Molecular scanning methods for mutation detection: application to the 1,25-dihydroxyvitamin D receptor. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. Vitamin D Receptor Mutations and Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D Resistant Rickets. New York: Walter de Gruyter; 1991.
291. Thompson PD, Remus LS, Hsieh JC, et al. Distinct retinoid X receptor activation function-2 residues mediate transactivation in homodimeric and vitamin D receptor heterodimeric contexts. *J Mol Endocrinol* 2001
292. Tieder M., Modai D., Samuel R. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria // *New Engl. J. Med.* - 1985. - V.312. - P.611-617
293. Tocchini-Valentini G, Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, Moras D. Crystal structures of the vitamin D receptor complexed to superagonist 20-epi ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001.
294. Tynysmaa H, Kaitila I, Nanto-Salonen K, Ala-Houhala M, Alitalo T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in Finnish patients with hypophosphatemic rickets // *Hum Mutat.* - 2000. - V.15. - P.383-349
295. Usui E, Noshiro M, Okuda K. Molecular cloning of cDNA for vitamin D<sub>3</sub> 25-hydroxylase from rat liver mitochondria. *FEBS Lett* 1990.
296. Vaananen H.K. Evidence for the presence of a proton pump of the vacuolar H ATPase type in the ruffled borders of osteoclasts / Vaananen H.K., Karhukorpi E.K., Sundquist K. [et al.] // *J. Cell. Biol.* - 1990. - Vol. 111. - P. 1305-1311.
297. Vaes G. Cellular biology end biochemical mechanisms of bone resorption / G. Vaes // *Clin. Orthop. Relat. Res.* - 1988. - Vol. 231. - P. 239-271.
298. Velan GJ, Currier BL, Clarke BL, Yaszemski MJ. Ossification of the posterior longitudinal ligament in vitamin D-resistant rickets: case report and review of the literature // *Spine.* - 2001. - V.26. - P.590-593

299. Verge CF, Cowell CT, Howard NJ, Donaghue KC, Silink M. Growth in children with X-linked hypophosphatemic rickets // *Acta Paediatr Suppl.* - 1993. - V.388. - P.70-76
300. Vitronectin receptor has a role in bone resorption but does not mediate tight sealing zone attachment of the bone surface / Lakkakorpi P.T., Horton M.A., Helfrich M.H. [et al.] // *J. Cell. Biol.* - 1991. - Vol. 115. - P. 1179-1186.
301. Wang JT, Lin CJ, BurrIDGE SM, et al. Genetics of vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998.
302. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010.
303. Wang X, Zhang MYH, Miller WL, Portale AA. Novel gene mutations in patients with 1 $\alpha$ -hydroxylase deficiency that confer partial enzyme activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002.
304. Whitfield GK, Selznick SH, Haussler CA, et al. Vitamin D receptors from patients with resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: point mutations confer reduced transactivation in response to ligand and impaired interaction with the retinoid X receptor heterodimeric partner. *Mol Endocrinol* 1996.
305. Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children // *J Clin Endocrinol Metab* / - 1996. - V.81. - P.4075-4080
306. Wiese RJ, Goto H, Prah JM, et al. Vitamin D-dependency rickets type II: truncated vitamin D receptor in three kindreds. *Mol Cell Endocrinol* 1993.
307. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature // *Medicine.* - 1958. - V.37. - P.97-98
308. Xie Z, Munson SJ Huang N, et al. The mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> auto-regulation in keratinocytes. *J Biol Chem* 2002.

309. Xu D, Emoto N, Giaid A, et al. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin // *Cell*. - 1994. - V.78. - P.473-485
310. Yagi H, Ozono K, Miyake H, Nagashima K, Kurome T, Pike JW. A new point mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the vitamin D receptor in a kindred with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D- resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1993.
311. Yamamoto Y, Onofrio BM. Spinal canal stenosis with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: case report // *Neurosurgery*. - 1994. - V.35. - P.512-515
312. Yoshida T, Monkawa T, Tenenhouse HS, et al. Two novel  $1\alpha$ -hydroxylase mutations in French-Canadians with vitamin D dependency rickets type 1. *Kidney Int* 1998.
313. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997.
314. Zhou Y, Wang J, Malloy PJ, Dolezel Z, Feldman D. Compound heterozygous mutations in the vitamin D receptor in a patient with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia. *J Bone Miner Res* 2009.
315. Zhu W, Malloy PJ, Delvin E, Chabot G, Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D- resistant rickets due to an opal mutation causing premature termination of the vitamin D receptor. *J Bone Miner Res* 1998.

## ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ  
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук Ю. М. Наш перший досвід застосування системи «Charfix» у лікуванні багатоплощинних деформацій при системних захворюваннях / Ю.М. Гук, С. М. Марциняк, Т. А. Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2009. - Т. 12, № 3. - С. 45-46. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost\\_2009\\_12\\_3\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost_2009_12_3_13).
2. Гук Ю.М. Передопераційна підготовка дітей та підлітків, хворих на метаболічні остеопатії / Ю.М.Гук, Т.А. Кінча-Поліщук, В.В. Поворознюк, С.М. Марциняк, А.М. Зима, Н.І. Балацька // Проблеми остеології. - 2012. - Т. 15, №1. - С. 94-96.
3. Крись-Пугач А.П. Сучасний підхід до лікування хворих на фосфатдіабет / А.П. Крись-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Травма. -2012. - Т. 13, №2. - С. 144-148.
4. Марциняк С.М. Клініко-рентгенологічні прояви фосфат діабету / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2013. - Т. 79, №4. - С. 48-53
5. Гук Ю.М. Перший досвід сучасного підходу до діагностики та лікування хворих на D-залежний рахіт / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2013. - Т.16, №2. - С. 28-30.
6. Крись-Пугач А.П. Диференційна діагностика вітамін-D-залежного рахіту / А.П. Крись-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2014. - Т. 81, №2. - С. 14-16.
7. Гук Ю.М. Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін-D-залежний рахіт / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко // Травма. -2014. - Т. 15, №3. - С. 94-98.

8. Марциняк С.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на D-резистентний рахіт / Марциняк С.М, Кінча-Поліщук Т.А. // Проблеми остеології. - 2014. - Т.17, №2. - С. 40-45.
9. Пристрій для лікування деформації стегнової кістки при системних захворюваннях скелету у дітей: пат. 98275 UA, МПК А61В 17/56 № u 201411581; заявл. 27.10.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8 автори: Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, А.М. Зима, М.Ф. Сивак, А.І. Чеверда, Ю.В Олійник.
10. Спосіб лікування деформації стегнової кістки при системних захворюваннях скелету у дітей: пат. 98274 UA, МПК А61В 17/56 № u 201411580; заявл. 27.10.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8 автори: Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, А.М. Зима, М.Ф. Сивак, А.І. Чеверда, Ю.В Олійник.
11. Гук Ю.М. Results of conservative treatment in patients with phosphate diabetes / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима, Г.Г. Бондарев, Д.Г. Стюард, О.М. Панькіна // (ICCBH) Bone ISSN 2052-1219 (online). - 2015. - №4. - С.194. - Режим доступу: <https://www.bone-abstracts.org/ba/0004/ba0004p194.htm>.
12. Марциняк С.М. Wyniki terapii lekowej u pacjentów z D-zależną krzywicą typu 1 Standardy medyczne / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Pediatria. -2015. - Т. 12, №5. - С.8951.
13. Крись-Пугач А.П. Застосування блокуючого інтрамедулярного металоостеосинтезу при лікуванні осьових деформацій нижніх кінцівок у хворих на фосфат -діабет / А.П. Крись-Пугач, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Проблеми травматології та остеосинтезу. - 2015. - №1. - С. 57-58.
14. Марциняк С.М. Клініко-рентгенологічні прояви різних типів вітамін-D-залежного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук, А.М. Зима // Травма. -2015. - Т. 16, №5. - С. 66-74.

15. Гук Ю.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.В. Зотя // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2015. - Т. 84, №1. - С. 65-69.
16. Гук Ю.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу / Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, А.І. Чеверда // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2015. - Т. 86, №3. - С. 37-41.
17. Марциняк С.М. Метаболізм кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу з порушенням формування колагену 1 типу / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Проблеми остеології. - 2015. - Т.18, №4. - С. 29-33.
18. Марциняк С.М. Рентгенологічна семіотика вітамін-D-резистентного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук // Радіологічний вісник. - 2015. - Т.3-4, №56-57. - С. 87-88.
19. Марциняк С.М. Рентгенологічні прояви вітамін-D-залежного рахіту / С.М. Марциняк, Н.О. Науменко, Т.А. Кінча-Поліщук // Радіологічний вісник. - 2015. - Т.3-4, №56-57. - С. 88-89.
20. Марциняк С.М. Диференційна діагностика хвороби Блаунта та рахітоподібних захворювань / С.М. Марциняк, М.М. Немеш // Проблеми остеології. - 2016. - Т.19, №2. - С. 55-64.
21. Марциняк С.М. Консервативне лікування порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу / С.М. Марциняк // Травма. - 2016. - Т. 17, №3. - С. 178-183.
22. Марциняк С.М. Особливості діагностики вітамін D-залежного рахіту у дітей / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2016. - №4. – С. 59-62.
23. Марциняк С.М. Conservative management of metabolic derangements in osseous tissue among patients with vitamin d-dependent rickets type 2 /

- С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Bone ISSN 2052- 1219 (online) ICCBH. - 2017. - Т.6. - С. 59-60.
24. Марциняк С.М. Conservative Management of Metabolic Dysfunction in Osseous Tissue among Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 2 / С.М. Марциняк // Springer Medizin, J Mineralstoffwechsel and MuSkuloSkelettale erkrankungen. - 2017. - Т. 24, №2. - С. 40-45.
  25. Зима А.М. Stable and functional osteosynthesis with intramedullary growing rods: results of surgical correction in eleven patients with systemic skeletal disease / А.М. Зима, Ю.М. Гук, С.М. Марциняк, Девід Стюарт, А.І. Чеверда, Т.А Кінча-Поліщук., Ю.Ю. Демян // Bone. - 2017. - №6. - С. 167.
  26. Марциняк С.М. Консервативне лікування порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 2 типу з генетичним ушкодженням формування колагену 1 типу // С.М. Марциняк // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2017. - Т. 7, №3 - С. 120-126.
  27. Кабацій М.С. Варусна деформація гомілки. Етіологія, патогенез, діагностика та лікування / М.С. Кабацій, С.М. Марциняк, М.М. Немеш // Літопис травматології та ортопедії. – 2018. - № 3-4. – С. 39-40. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto\\_2018\\_3-4\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2018_3-4_9). дослідження та доповнення в інтерпретації отриманих даних.
  28. Марциняк С.М. Medical Treatment of Bone Tissue Metabolism Disorders in Patients with Vitamin-D Resistant Rickets / С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук // Clinical Research in Orthopedics. – 2018. - Volume 2, Issue 1. - Режим доступу: [https://www.scitechnol.com/peer-review/medical-treatment-of-bone-tissue-metabolism-disorders-in-patients-with-vitamind-resistant-rickets-1VAF.php?article\\_id=7560](https://www.scitechnol.com/peer-review/medical-treatment-of-bone-tissue-metabolism-disorders-in-patients-with-vitamind-resistant-rickets-1VAF.php?article_id=7560).
  29. Марциняк С.М. Medical Treatment of Bone Metabolism's Disorders among Patients with Vitamin-D Dependent Rickets Type 1 / С.М.

- Марциняк // Annals of Orthopedics and Musculoskeletal Disorders. - 2019. - Volume 2, Issue 2. - Article 1022. - Режим доступу: <http://www.remedypublications.com/open-access/medical-treatment-of-bone-metabolismrsquos-disorders-among-patients-5137.pdf>.
30. Марциняк С.М. Хірургічне лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок до закриття зон росту в дітей із рахітоподібними захворюваннями / С.М. Марциняк, С.С. Страфун // Травма. - 2020. – Т. 21, № 2. – С. 17-23.
31. Марциняк С.М. Лікування порушень кісткового обміну у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт / С.М. Марциняк, С.С. Страфун, Т.А. Кінча-Поліщук // Здоров'я дитини. – 2020. – Т.15, №2. – С. 99-105.

## ДОДАТОК В

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертаційного дослідження викладені, повідомлені у вигляді доповідей та обговорені на таких фахових зібраннях:

- засіданнях товариства ортопедів-травматологів м. Києва та Київської області (Київ, 2010, );
- науково-практичній конференції "Сучасні аспекти дитячої травматології та ортопедії" (Житомир 2010);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми діагностики, лікування та реабілітації дітей з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату» (Київ, 2011);
- Вчених радах ДУ «ІТО НАМН України (Київ, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016);
- науково-практичній конференції "Менопауза, андропауза та захворювання кістково м'язової системи" (Чернігів, 2012);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Остеопороз: від дитинства до старості» (Харків, 2012);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» (Київ, 2012);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти остеосинтезу» (Урзуф, 2012, 2014);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Кістково-м'язова система: від дитинства до старості» (Донецьк, 2013);

- XVII Съезде педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии" (Москва, 2013);
- наукових конференціях ДУ «ІТО НАМН України» (Київ, 2013, 2015);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика» (Львів, 2013);
- XVI з'їзді ортопедів травматологів України (Харків, 2013);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» (Другі наукові читання присвячені 90-річчю академіка О.О. Коржа) (Харків, 2014);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми геріатричної ревмоортопедії" (Київ, 2014);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вікові аспекти захворювань кістково м'язової системи» (Харків, 2014);
- XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 2014);
- 7TH international conference on children's bone health (ІсВН) (Зальцбург, 2015);
- II International Conference «Vitamin D - Minimum, Maximum, Optimum» (Варшава, 2015);
- 2-3"їзді Української асоціації травматології та остеосинтезу (Київ, 2015); XXIII з"їзді хірургів України (Київ, 2015);

- науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті професора Дольницького О.В. “Актуальні питання ортопедії та травматології у дітей (Київ, 2015);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю “Вторинний остеопороз в клінічній практиці” (Ужгород, 2015);
- IV Міжнародному медичному конгресі “Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України (Київ, 2015);
- Міжнародному симпозиумі “Захворювання кісток і суглобів та вік” (Львів, 2016);
- XVII з'їзді ортопедів травматологів України (Київ, 2016),
- 8th International Conference on Children's Bone Health (Wurzburg, 2017);
- 44th European Calcified Tissue Society Congress (Salzburg, 2017);
- VII Українсько-Польській науково-практичній конференції ортопедів-травматологів, (Шацьк, 2017),
- EVIDAS 2017 III Międzynarodowa Konferencja: „Witamina D - minimum, maximum, optimum”, (Warszawa, 2017);
- Orthopaedics and traumatology eastern convention (Познань, 2018);
- 8-й Польсько-Українсько-Білоруській конференції ортопедів-травматологів (Краків, 2019);
- XVIII з'їзді ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019).

## ДОДАТОК С

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Голова лікарні  
 Ф. Марціняк  
 керівник установи в якій проведено впровадження  
 «05» листопада 2014р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва: „Особливості клініко-рентгенологічної діагностики спадкових рахітоподібних захворювань“

2. Установа - розробник, її адреса, п. і. б. автора: ДУ «ІТО НАМНУ», 01601, м. Київ, в. Воровського, 27, Марціняк С.М., Зима А.М.

3. Джерело інформації: Стаття

Ю.М.Гук, С.М. Марціняк, Т.А Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт // Травма – 2014 – Т. 15 - № 3, с. 94-98

Н.О. Науменко, С.М. Марціняк, Т.А Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак Клініко-рентгенологічні прояви фосфат-діабету // Вісник ортопедії, травматології та протезування – 2013 – Т. 79 - № 4, с. 48-53

4. Строк впровадження: 2014 рік

5. Загальна кількість спостережень: \_\_\_\_\_

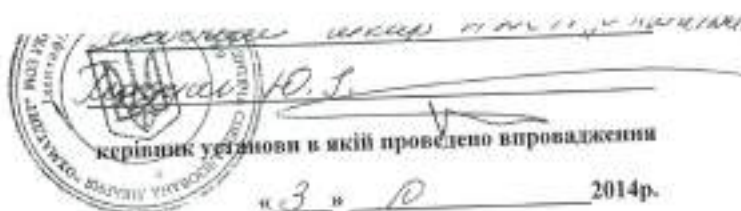
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

| Показники                                                                | За даними                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | розробника                                                                                                                                                                                                                                      | впроваджуючої організації                                                                                                                                                     |
| Клініко-рентгенологічна діагностика спадкових рахітоподібних захворювань | Дозволяє своєчасно діагностувати дину патологію та адекватно проводити медикаментозну корекцію структурно-функціонального стану кісткової тканини та хірургічне лікування вісьових деформацій кісток при спадкових рахітоподібних захворюваннях | Зменшення кількості діагностичних помилок та підвищує ефективність медикаментозного та хірургічного лікування ортопедичних проявів при спадкових рахітоподібних захворюваннях |

Відповідальний за впровадження:

Зав. правлінням,  
 Відремонт,  
 посада, ПП  
 Наказови В.Р.

«04» V 2014 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва: „Особливості клініко-рентгенологічної діагностики спадкових рахітоподібних захворювань”
2. Установа - розробник, її адреса, п. і б. автора: ДУ «ІТО НАМНУ», 01601, м. Київ, в. Воровського, 27, Марциняк С.М., Зима А.М.
3. Джерело інформації: Стаття  
Ю.М.Гук, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт // Травма – 2014 – Т. 15 - № 3, с. 94-98  
Н.О. Науменко, С.М. Марциняк, Т.А. Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак Клініко-рентгенологічні прояви фосфат-діабету // Вісник ортопедії, травматології та протезування – 2013 – Т. 79 - № 4, с. 48-53
4. Строк впровадження: 2014 рік
5. Загальна кількість спостережень:
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

| Показники                                                                | За даними                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | розробника                                                                                                                                                                                                                                      | впроваджуючої організації                                                                                                                                                       |
| Клініко-рентгенологічна діагностика спадкових рахітоподібних захворювань | Дозволяє своєчасно діагностувати дану патологію та адекватно проводити медикаментозну корекцію структурно-функціонального стану кісткової тканини та хірургічне лікування вісьових деформацій кісток при спадкових рахітоподібних захворюваннях | Зменшення кількості діагностичних помилок та підвищення ефективності медикаментозного та хірургічного лікування ортопедичних проявів при спадкових рахітоподібних захворюваннях |

Відповідальний за впровадження:

*Зав. ортопедією та травматологією*  
Бейченко О.В.  
посада, ПП

«3»/0 2014 р.

Умовний керівник  
Дробов О.В. 8/3/2014

керівник установи в якій проведено впровадження

«9» травня 2014р.

# АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва: „Особливості клініко-рентгенологічної діагностики спадкових рахітоподібних захворювань“

2. Установа - розробник, її адреса, п. і. б. автора: ДУ «ІТО НАМНУ», 01601, м. Київ, в. Воровського, 27, Марциняк С.М., Зима А.М.

3. Джерело інформації: Стаття

Ю.М.Гук, С.М. Марциняк, Т.А Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт // Травма – 2014 – Т. 15 - № 3, с. 94-98

Н.О. Науменко, С.М. Марциняк, Т.А Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак Клініко-рентгенологічні прояви фосфат-діабету // Вісник ортопедії, травматології та протезування – 2013 – Т. 79 - № 4, с. 48-53

4. Строк впровадження: 2014 рік

5. Загальна кількість спостережень:       

6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

| Показники                                                                | За даними                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | розробника                                                                                                                                                                                                                                      | впроваджуючої організації                                                                                                                                                       |
| Клініко-рентгенологічна діагностика спадкових рахітоподібних захворювань | Дозволяє своєчасно діагностувати дану патологію та адекватно проводити медикаментозну корекцію структурно-функціонального стану кісткової тканини та хірургічне лікування вісьових деформацій кісток при спадкових рахітоподібних захворюваннях | Зменшення кількості діагностичних помилок та підвищення ефективності медикаментозного та хірургічного лікування ортопедичних проявів при спадкових рахітоподібних захворюваннях |

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий кафедрою  
ортопедії та травматології  
посада, ІІІП

«9» травня 2014 р.

Гіркава С.В.

*Кітча-Поліщук*  
 керівник установи в якій проведено впровадження  
 « 9 » *листопада* 2014р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва: „Особливості клініко-рентгенологічної діагностики спадкових рахітоподібних захворювань”
2. Установа - розробник, її адреса, п. і. б. автора: ДУ «ІТО НАМНУ», 01601, м. Київ, в. Воровського, 27, Марциняк С.М., Зима А.М.
3. Джерело інформації: Стаття  
 Ю.М.Гук, С.М. Марциняк, Т.А Кінча-Поліщук, Н.О. Науменко Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт // Травма – 2014 – Т. 15 - № 3, с. 94-98  
 Н.О. Науменко, С.М. Марциняк, Т.А Кінча-Поліщук, М.Ф. Сивак Клініко-рентгенологічні прояви фосфат-діабету // Вісник ортопедії, травматології та протезування – 2013 – Т. 79 - № 4, с. 48-53
4. Строк впровадження: 2014 рік
5. Загальна кількість спостережень:
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

| Показники                                                                | За даними                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | розробника                                                                                                                                                                                                                                      | впроваджуючої організації                                                                                                                                                       |
| Клініко-рентгенологічна діагностика спадкових рахітоподібних захворювань | Дозволяє своєчасно діагностувати дану патологію та адекватно проводити медикаментозну корекцію структурно-функціонального стану кісткової тканини та хірургічне лікування вісьових деформацій кісток при спадкових рахітоподібних захворюваннях | Зменшення кількості діагностичних помилок та підвищення ефективності медикаментозного та хірургічного лікування ортопедичних проявів при спадкових рахітоподібних захворюваннях |

Відповідальний за впровадження:

*К. Мар. А. Зима*  
 посада, ГПП

« 9 » *листопада* 2014 р.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»  
 Засвідчено  
 підписом *НЗС*  
 керівник установи, що впроваджує нововведення  
 2015р.

# АКТ ВИПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва нововведення: „Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт”
2. Установа - розробник, її адреса, п. і. б. автора: ДУ «ГТО НАМНУ», 01601, м. Київ, в. Воровського, 27, Марцинік С.М., Зима А.М.
3. Джерело інформації: Стаття  
 Діагностика та консервативне лікування хворих на вітамін Д-залежний рахіт / Гук Ю.М., Марцинік С.М., Кінчак-Поліщук Т.А., Науменко Н.О. // Травма - 2015 - Т.15 № 3 С. 94-98
4. Строк впровадження: 2015 рік
5. Загальна кількість спостережень: \_\_\_\_\_
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

| Показники                                                        | За даними                                                                                                               |                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | розробника                                                                                                              | впроваджуючої організації                                                                                                                     |
| Діагностика та медикаментозна терапія вітамін Д-залежного рахіту | Дозволяє ефективно проводити діагностику та медикаментозну корекцію ортопедичних проявів при вітамін Д-залежному рахіті | Зменшення кількості діагностичних помилок та покращує ефективність консервативних методів лікування деформаций при вітамін Д-залежному рахіті |

Відповідальний за впровадження:

*Гривкасевич Т.Б.*  
 посада, ППД

«16» IX 2015 р.