

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ»

МАРЦИНЯК Степан Михайлович

УДК: [616.71-007.15:577.161.2]:616-085/.089.844(043.3)

**КОМПЛЕКСНЕ ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ВІТАМІН-D-ЗАЛЕЖНИЙ ТА ВІТАМІН-D-РЕЗИСТЕНТНИЙ РАХІТ
14.01.21 – «Травматологія та ортопедія»**

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

КИЇВ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м.Київ.

Науковий консультант: член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор **Страфун Сергій Семенович**, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Левицький Анатолій Феодосійович**, Національний державний медичний університет імені О.О.Богомольця, завідувач кафедри дитячої хірургії.

доктор медичних наук, професор **Григор'єва Наталя Вікторівна**, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату.

доктор медичних наук, професор **Данілов Олександр Андрійович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, завідувач кафедри дитячої хірургії.

Захист відбудеться «23» грудня 2020 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.606.01 при ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за адресою: 01601, м. Київ, вул. Бульварно- Кудрявська, 27.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за адресою: 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27.

Автореферат розісланий «22» листопада 2020 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 26.606.01

Ю. М. Гук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

В сучасній літературі описано значну кількість захворювань, що за клінічними проявами схожі на вітамін-D-дефіцитний рахіт. Всього описано більш ніж 30 самостійних нозологічних форм. Частота спадкових рахітоподібних захворювань за даними різних авторів складає 1 випадок на 12-20 тисяч дітей (Новіков В.П., 2006). Найбільше практичне значення та частоту зустрічання поряд з важкими ортопедичними проявами мають вітамін-D-залежний рахіт (ВДЗР) та вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР). Вони відносяться до патологічних станів, які суттєво розбалансовують метаболізм кісткової тканини, викликають важкі багатоплощинні деформації нижніх кінцівок, порушують ріст та розвиток дітей, що, в свою чергу, сприяє формуванню хронічної соматичної патології та проблем з соціальною адаптацією.

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, β -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 (Dong Q, 2004). 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.

У сучасних публікаціях ортопедичні прояви при рахітоподібних захворюваннях висвітлені лише на рівні констатації явищ остеомалаяції, остеопорозу та наявності осьових деформацій. Сучасні літературні джерела, що стосуються дослідження рахітоподібних захворювань, зазвичай відображують схеми консервативного та оперативного лікування, без врахування сучасних наукових поглядів на патогенез, підбираючи дози вітаміну-D під вагу дитини чи вік, не зважаючи на стартовий стан показників метаболізму кісткової тканини. Дані захворювання, що характеризуються складними вадами в процесі метаболізму кісткової тканини, що віддзеркалюються в біохімічних та генетичних показниках при різних формах рахітоподібних захворювань, потребують поглибленого вивчення та аналізу, що стало підґрунтям в пошуку сучасних діагностично-лікувальних міроприємств.

До кінця не вивчено підходи та покази до оперативного лікування осьових деформацій при рахітоподібних захворюваннях, які мають тенденцію до рецидиву в процесі росту дитини. 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, включаючи інтрамедулярні армування для попередження рецидивів багатоплощинних деформацій, а система контрольованого (керованого) 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 дитячу ортопедію і потребують аналізу та розробки показань до їх використання з урахуванням ступеню втрати пацієнтом функції ходьби та опори, самообслуговування.

Все вище згадане спонукало нас до пошуку та розробки сучасних методів діагностики та лікування, розробки алгоритму дій, за показань до оперативного чи консервативного лікування різних видів ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту, впровадження в практику сучасних металофіксаторів, враховуючи ранній вік маніфестації ортопедичних проявів в цих дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. 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.

Мета і завдання дослідження.

Метою дисертаційного дослідження є 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.

Досягнення поставленої мети передбачає вирішення таких *завдань*:

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.

Об'єкт дослідження – ортопедичні структурно-функціональні розлади у пацієнтів з наявними клініко-променевими ознаками вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту.

Предмет дослідження – 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.

Методи дослідження. Клінічний, рентгенологічний, біохімічний, генетичний, аналітико-статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів.

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 (В-СТх (β -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: сплющення 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 рахіті 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).

Практичне значення одержаних результатів.

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, грубопетляста 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 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: сплющення 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 (β -СТх (β -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).

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є самостійною завершеною науковою роботою автора, першим в Україні дослідженням, яке систематизує знання з приводу діагностики та лікування D-залежного та D-резистентного рахіту. Робота виконана в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Автору належить пріоритет у визначенні ролі різних методів діагностики та лікування спадково-зумовлених рахітоподібних захворювань, визначенні вибору наукового направлення, мети та завдань дослідження. Автор провів інформаційно-патентний пошук, детальний та критичний аналіз літератури з даної проблеми. Ідея та дизайн дослідження належать безпосередньо автору. Самостійно виконані всі ортопедичні обстеження та трактування результатів біохімічного обстеження пацієнтів. Здобувач самостійно провів аналіз даних клінічних спостережень проспективних та ретроспективних клініко-інструментальних досліджень. Автор брав безпосередню участь у плануванні лікувальної тактики усіх пацієнтів. Всі запропоновані оперативні втручання, які були висвітлені у висновках роботи, виконані автором–дисертантом особисто. Також автор особисто проводив аналіз та інтерпретацію біохімічних результатів до та на етапах лікування рахітоподібних захворювань. Автор самостійно розробив показання та методики консервативного лікування висвітленої в роботі патології. Самостійно провів оцінку отриманих результатів, статистичну обробку результатів дослідження, а також написання тексту.

За участю співавторів проведено ряд діагностичних досліджень, оперативних втручань, результати яких відображені в спільних публікаціях.

Рентгенологічне дослідження проведено у відділі функціональної діагностики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за консультативною допомогою проф. Науменко Н.О.

Оперативні втручання проведені на базах «Клініки ортопедії та травматології у дітей та підлітків» ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за сприяння керівника, проф. Гука Ю.М., «Клініки патології суглобів у дітей та підлітків» ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за сприяння

керівника, к.м.н. Кабація М.С., відділень дитячої ортопедії та травматології клінічних лікарень м. Києва.

Апробація 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, 2018, 2019); 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); 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 з'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 симпозіумі «Захворювання кісток і суглобів та вік» (Львів, 2016); XVII з'їзді ортопедів травматологів України (Київ, 2016), 8th International Conference on Children's Bone Health (Wurzberg, 2017); 44th European Calcified Tissue Society Congress (Salzburg, 2017); VII Українсько-Польській науково-практичній конференції ортопедів-травматологів (Шацьк, 2017), EVIDAS 2017 III

Міжнародна Конференція: «Witamina D - minimum, maximum, optimum» (Warszawa, 2017); Orthopaedics and traumatology eastern convention (Познань, 2018); 8-а Польсько-Українсько-Білоруська конференція ортопедів-травматологів (Краків, 2019); XVIII з'їзд ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019).

Публікації

За результатами дослідження опубліковано 22 статті у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК України, крім того - 7 закордонних статей, понад 10 тез у матеріалах з'їздів та конференцій. Отримано 2 патенти України. Публікації включені до науково метричних баз: PИHЦ, Index Copernicus, SciVerse Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, «Україніка наукова» (Джерело), PubMed, DOAJ, Google Scholar.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 277 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків та практичних рекомендацій; ілюстрована 125 рисунками і 27 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 315 номінацій, з яких 29 - кирилицею, 286 - латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі розглянуто актуальний стан проблеми діагностики та лікування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту, сформульовано мету і завдання дослідження, його наукову новизну та практичну цінність.

В першому розділі, «Сучасний погляд на патогенез формування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту», проведений аналіз сучасного погляду на патогенез формування рахітичного процесу в залежності від типу вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Розглянуті питання кісткового обміну та метаболізму вітаміну-D в залежності від патогенетичної складової формування патологічного процесу.

Другий розділ – «Матеріали та методи дослідження» розкриває предмет дослідження - діагностику 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. Діагноз встановлювався на підставі особливостей клінічного перебігу захворювання, рентгенологічного та біохімічного методів дослідження (табл. 1).

Таблиця 1 - Нозологічний розподіл хворих на рахітоподібні захворювання.

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

Клініко рентгенологічна картина вивчалась за допомогою розроблених тематичних карт для 50 пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями, які включали 17 клінічних та 22 рентгенологічних ознак. Аналізуючи велику різноманітність клініко-рентгенологічних проявів рахітоподібних захворювань, які обумовлені порушенням метаболізму кісткової тканини, для більш точної диференціації діагнозу при первинному огляді дитини була проведена статистична верифікація відмінностей клініко-рентгенологічної картини при рахітоподібних захворюваннях за критерієм Фішера. Це дало можливість описати деякі відмінні ознаки рахітичних проявів, порівнюючи D-залежний рахіт (включаючи типи) та D-резистентний рахіт.

Рентгенологічне дослідження проводилося на апаратах Multix UP та Multix TOP у відділенні рентгенології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Використовувалася звичайна рентгенографія у стандартних прямій і боковій проєкціях. 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.

Під нашим спостереженням знаходилося 167 (248 повних пакетів обстежень) хворих, яким проведено біохімічне дослідження крові та сечі, включаючи генетичні дослідження. Пакет обстежень включав 11 біохімічних досліджень, що пов'язані з метаболізмом кісткової тканини (кальцій іонізований, фосфор крові, кальцій загальний, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий), процеси кісткоутворення (P1NP), кісткової резорбції (B-CTX (β -Cross Laps)), включаючи генетичні дослідження порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)).

Кістковий обмін 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».

Консервативне лікування з урахуванням біохімічних показників проведено 167 пацієнтам з різними видами та типами рахіту. Контроль біохімічних показників пакетно проводився кожні 3 місяці в процесі лікування.

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 таблиці 2.

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

систему, до якої увійшли об'єктивні та суб'єктивні критерії. Суб'єктивно вивчалися клінічні ознаки, а об'єктивно вивчалися рентгенологічні показники до та після лікування.

Таблиця 2 - Кількість та вид хірургічних втручань у пацієнтів (n=67) на рахітоподібні захворювання

Вид оперативного втручання	Діагноз			Всього
	D-залежний рахіт 1 типу	D-залежний рахіт 2 типу	D-резистентний рахіт	
блокуючий інтрамедулярний остеосинтез			20	20
блокуючий інтрамедулярний остеосинтез + пластина			16	16
блокуючий інтрамедулярний остеосинтез + спиці			12	12
телескопічний інтрамедулярний остеосинтез		8	16	24
пластина		8	24	32
пластина + спиці			49	49
спиці		2	26	28
геміепіфізіодез	4	16	24	44
A3Ф			4	4
Всього	4	34	191	229
Частка кількості оперативних втручань	1,8%	14,8%	83,4%	100%

Запропоновано три варіанти оцінки результатів лікування: добрий (12-14 балів), задовільний (7-11 балів) та незадовільний (менше 6 балів). Результат лікування оцінювався на кожен кінцівку окремо. Статистично матеріал аналізувався за допомогою парної лінійної кореляції Пірсона, таблиць крос-табуляції, однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

У третьому розділі – «Клініко-рентгенологічні прояви рахітоподібних захворювань» – проведено аналіз діагностичної цінності клініко-рентгенологічної картини ортопедичних проявів у пацієнтів з різними типами вітамін-D-залежного рахіту та вітамін-D-резистентним рахітом.

Клінічна картина D-залежного рахіту I типу 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 проти рахітичну 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%). Перші ознаки вітамін-D-залежного рахіту 1 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, іноді поєднання варусної з вальгусною деформацією (дискордантні) нижніх кінцівок (5%).

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 21,4% 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.

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 рецептори вітаміну-D, зниженою мінералізацією кісткової тканини та розвитком остеомаляційних деформацій кісток нижніх кінцівок, проте ці зміни носили менш виражений характер, деформації були незначними. Притаманні особливості - наявність неврологічної симптоматики (неспокій, поганий сон, посмикування у вісні, сильна пітливість) та розвиток специфічних скелетних деформацій - багатоплощинні деформації стегнових та великогомілкових кісток. Серед деформацій нижніх кінцівок переважала варусна (58%), а у 37% хворих – вальгусна.

Основною ознакою рентгенівського зображення 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 (6,6%). Посилення зони енхондральної осифікації спостерігалось у 93,3%. Двоконтурність зони росту виявлена у 26,6%. 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, а в зовнішніх ділянках - 13,3% випадки. Поперекова зчерченість метафізу відмічалась тільки у 13,3% спостереженнях. Робоча гіпертрофія була виявлена у 40% дітей, локалізована в кістках стегна і гомілки.

В усіх хворих з вітамін-D-резистентним рахітом, які були під нашим спостереженням, клінічними ознаками рахітоподібного ураження були, в першу чергу, зміни зі сторони кісткової системи. Найбільш ранніми та характерними ознаками були відставання у рості, фізичному розвитку, а також поява постійно прогресуючих деформацій нижніх кінцівок (100%). При цьому типі рахітоподібного захворювання клінічні ознаки захворювання ставали помітними до кінця другого, початку третього року життя. Але значно раніше виникали симптоми, що спостерігаються при звичайному вітамін-D-дефіцитному рахіті - «вервиці» на

ребрах, «браслети» на зап'ястках, деформація черепа та ін., що пояснюється раннім ураженням кісткової тканини остеомаліційним 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 15% випадках діти переставали ходити через біль в кістках. Характерними були деформації стегон, розташовані в нижній третині, а на гомілці - у верхній і нижній третині. Деформації н/кінцівок при вітамін-D-резистентному рахіті можна охарактеризувати як O-подібні, коли відстань між медіальними виростками стегнових кісток у обстежуваних дітей досягала 18-23 см в положенні стоячи. У більшості випадків деформації стегон і гомілок мали багатоплощинний характер, так як наявна антекурвація та торсія на всьому протязі діафізу довгих кісток. Однак, деформації у фронтальній площині більш були виражені і переважали над деформаціями в сагітальній площині. Ходити діти починали після 1,5 річного віку. Звертають на себе увагу невпевнена «качина» хода 45%, адинамія 35%, 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.

Провівши детальний статистичний аналіз значимості клініко-рентгенологічних проявів, встановлено, що в більшості випадків картина рахітичного процесу дуже подібна, і тільки за невеликою кількістю клінічних ознак можна запідозрити той чи інший тип рахіту, а саме: при огляді пацієнта з вітамін-D-резистентним рахітом - 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 більш загально рахітичні прояви раннього віку, такі як: 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 тільки окремими проявами. Сплющення потиличної ділянки більш притаманне вітамін-D-залежному рахіту 1 типу, а раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу характеризують на користь вітамін-D-залежного рахіту 2 типу. Інші прояви, які ми вивчали в дітей з D-залежним та D-резистентним рахітом, були притаманні всім типам і формам рахіту, або не мали статистично значимих диференційних відмінностей.

У четвертому розділі – «Метаболізм кісткової тканини у хворих на рахітоподібні захворювання» – представлено результати вивчення показників кісткового обміну та його генетичних порушень у пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями.

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.

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). Решту показників, зважаючи на їхню варіабельність, необхідно розглядати окремо, відповідно нозології.

Дослідження маркерів кісткового обміну *ВДЗР 1 типу* 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 (β -Cross Laps) у хлопчиків був в межах вікової норми в 69,2% випадків, натомість, в дівчаток у всіх випадках спостерігались підвищені показники кісткової резорбції. Дослідження паратиреоїдного гормону та показника остеомаліційного процесу кісткової тканини, остеокальцину при ВДЗР 1 типу встановило суттєве підвищення рівнів в обох статевих групах. Дослідження кальцидіолу та кальцитріолу у хворих на вітамін-D-залежний рахіт 1 типу дало можливість виділити деякі особливості, які в подальшому стали в нагоді при діагностиці даного захворювання. 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. При дослідженні кальцитріолу крові виявлено синхронні коливання показників як у хлопчиків так і в дівчаток. Нормальні показники кальцитріолу спостерігались лише 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. Дане порушення співвідношення кальцидіолу до кальцитріолу (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37) ми пропонуємо використовувати в діагностиці та диференційній діагностиці вітамін-D-залежного рахіту різних типів. Дослідження показників кальцію та фосфору сечі встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі. Це, на нашу думку, пов'язано з компенсаторними можливостями дитячого організму для заощадження кальцію та фосфору в кров'яному руслі. Ми відмовились від загально визнаної, хоча і застарілої проби Сулковича при обстеженні сечі, а довіряли тільки добовим показникам кальцію та фосфору, адже ніяких співвідношень між даними обстеженнями ми не спостерігали.

Вивчення маркерів кісткового обміну *ВДЗР 2 типу* 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 (β -Cross Laps) у хлопчиків був в межах вікової норми в 72,0% випадків, натомість в дівчаток у 100% випадках спостерігались підвищені показники кісткової резорбції. Дослідження паратиреоїдного гормону та остеокальцину встановило, що при ВДЗР 2 типу в групі хлопчиків та дівчаток розбіжності в показниках за статевою

ознакою не суттєві. При ВДЗР 2 типу паратіреоїдний гормон був в межах норми у 92,9% дівчаток та 84,0% хлопчиків. Показники остеокальцину за статтю розподілились без розбіжностей, відсоток зустрічання нормальних та підвищених показників остеомаляції був близький до формули - 50х50. 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. 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 спостерігалось. 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. Співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом вітамін-D-залежному рахіті 2 типу - 1:4,3. Дослідження показників кальцію та фосфору сечі встановило значне зниження екскреції мікроелементів в добовій сечі. Генетичні дослідження поліморфізму в алелях рецепторів вітаміну-D виявили зміни лише при ВДЗР 2 типу, що може слугувати патогномонічною діагностичною ознакою даного типу рахітоподібного захворювання.

Як вище зазначалось, при ВДРР 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. Дослідження маркерів кісткового обміну ВДРР 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 (β -Cross Laps) 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. При ВДРР паратіреоїдний гормон був в межах норми у 71,4% дівчаток та 72,0% хлопчиків. Показники остеокальцину синхронно виявились збільшені майже в 100% випадків. 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. 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. Статева різниця показників виведення з організму дитини кальцію та фосфору сечею в даній групі була несуттєвою, у всіх випадках добовий кальцій сечі був знижений, а фосфор сечі коливався між нормальними та

підвищеними показниками екскреції.

Вивчення особливостей даного патологічного процесу шляхом констатації рівнів та балансу між біохімічними показниками, що віддзеркалюють процеси метаболізму кісткової тканини, дають можливість уточнити основні патогенетичні ланки, які потребують втручання при лікуванні порушень обміну кісткової тканини в залежності від рівня порушення перетворень чи впливу вітаміну-D.

У п'ятому розділі – «Лікування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту» - представлено результати консервативного та оперативного лікування ортопедичних проявів вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту.

Нашою ціллю в консервативній терапії було мінімізувати наслідки пошкоджень на етапах фізіологічної трансформації вітаміну-D, зіпсованої генетичними «поломками», і вплинути на покращення співвідношень між складними та багатогранними 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 призводила до вирівнювання багатоплощинних деформацій кісток нижніх кінцівок тільки за рахунок медикаментозного лікування. А також, поєднано з оперативними корекціями даних деформацій за допомогою малоінвазивного методу - геміепіфізидезу, або багаторівневими корекційними остеотоміями з використанням телескопічних і блокованих інтрамедулярних конструкцій.

Вибір тих чи інших препаратів для медикаментозної терапії остеомаліаційного 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. 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.

Лікування ортопедичних проявів ВДЗР 1 типу 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. На третьому етапі лікування доза вітаміну-D

залишалась на тому ж рівні, а альфакальцидол ми спробували зменшити до 3 мкг на місяць, в подальшому, ми, все ж таки, повернулись до дози 5 мкг альфакальцидолу у зв'язку з погіршенням показників кісткового обміну. Вже після першого етапу 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. Терапевтичний ефект - вирівнювання деформацій н/кінцівок - ми спостерігали вже після другого етапу лікування. Кісткоутворення та кісткова резорбція мали тенденцію до нормалізації після першого тримісячного терміну лікування, що, в свою чергу, значно сповільнювало 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 на всіх етапах лікування, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після третього етапу лікування дещо зростав, хоча також залишався в межах нижче референтної екскреції.

Лікування ортопедичних проявів ВДЗР 2 типу 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 зменшувалась до 45000 одиниць вітаміну-D, а альфакальцидол виводився з лікувального процесу в зв'язку з відсутністю потреби обходження ниркового 1 α -гідроксилювання 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, що пов'язано з високими показниками кальцидіолу та кальцитріолу в сироватці крові при профілактичних дозах вітаміну-D. Після першого етапу лікування ми спостерігали значний приріст 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. Слід нагадати, що дози вітаміну-D були значно нижче, ніж при лікуванні ВДЗР 1 типу, чи контрольної групи з вітамін-D-дефіцитним рахітом, і після другого етапу лікування діти приймали лише профілактичні дози вітаміну-D. Але кальцитріол, навіть за таких умов, мав тенденцію до різкого зростання. Це, на наш погляд, зумовлено акумулятивною властивістю вітаміну-D: накопичуючись, він починає впливати на ті рецептори вітаміну-D (VDR), які зберегли можливість виконувати свою функцію. Пояснюючи наше припущення, терапевтичний ефект, вирівнювання деформацій н/кінцівок ми спостерігали за умови утримання рівня кальцитріолу наднормово в межах 250-350 пмоль/л (100-150 нг(пг)/мл). Кісткоутворення та кісткова резорбція мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Ниркова реабсорбція кальцію та фосфору при цьому типі рахіту була майже незмінною та утримувалась в межах нижче норми в процесі лікування.

Патогенез формування рахітичного процесу при ВДРР відрізняється від ВДЗР, пусковим механізмом є порушення реабсорбції фосфору в нирках, яка контролюється фосфат регулюючим білком, та, в свою чергу, має пригнічуючий вплив на активність кальцитріолу. Тому підхід до лікування ВДРР також відрізнявся. *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). На жаль, альфакальцидол недоступний в Україні в рідкій формі, тому ми мали деякі труднощі в застосуванні даного препарату у малих дітей. Кальцій фосфору суміш діти споживали в дозі 600-800 мг на добу. Дози препаратів змінювались відповідно верхньої межі вікової норми кальцидіолу та кальцитріолу в сироватці крові. 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. Дослідження мікроелементів крові на решті етапів лікування встановило слабо позитивну динаміку в межах нормовікових показників кальцію. Показники фосфору крові позитивно зростали повільно, але нормалізації в межах норми в даній групі не відбулось. Розпочате лікування дало подвійний приріст кальцидіолу та кальцитріолу в крові і утримувало рівні кальцидіолу межах вікової норми, натомість кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах дещо вище за норму. 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. Остеокальцин реагував активніше з чіткою тенденцією до значного зниження після 9 місяців терапії, відображаючи нормалізацію засвоєння гідроксилапатитної групи в кістках. Кісткоутворення та, особливо, кісткова резорбція мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. 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 показника екскреції після лікування протягом 1 року. Проведені вивчення кореляційних зв'язків між показниками метаболізму кісткової тканини при рахітичному процесі, спричиненому ВДРР, дозволило отримати унікальні дані, які характеризують нормалізацію взаємовідносин між показниками кісткового обміну в процесі консервативного лікування. Вже після 3 місяців запропонованої нами терапії ми побачили достовірне покращення синхронності рівнів кальцію іонізованого та кальцію загального, кальцитріолу з кальцієм загальним та іонізованим. Кореляційна залежність також з'являлась 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 з тенденцією 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 остеомалаяційному процесі, але й при дослідженні остеопоротичних змін, в т.ч. вікових.

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. 1).

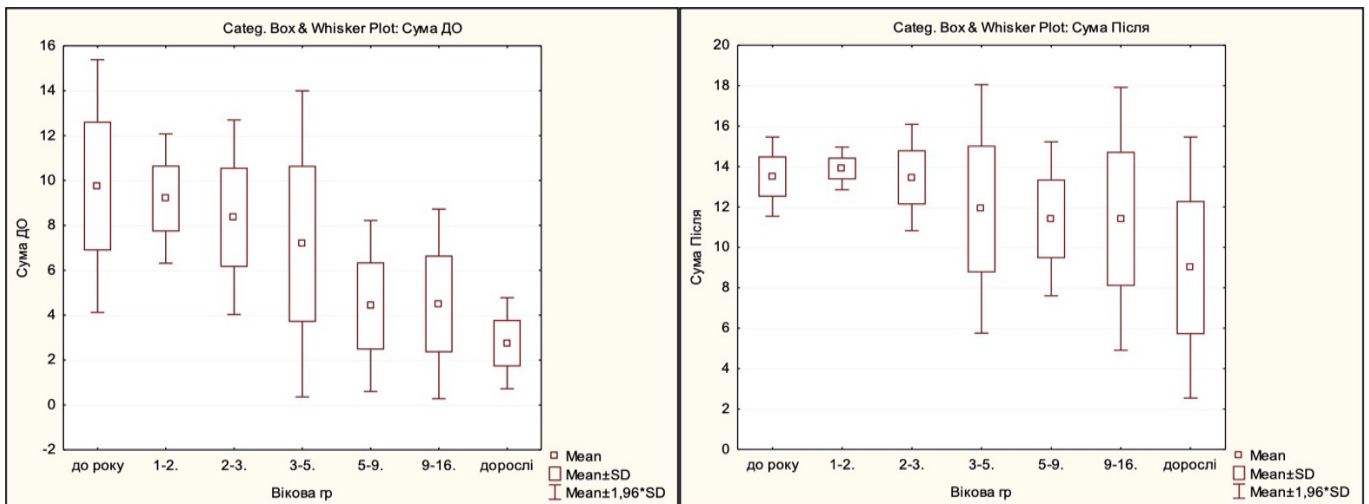


Рис. 1. Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після консервативної терапії за віковими групами.

Аналіз дисперсій показав достовірну різницю сум до та після консервативного лікування, що представлено на рисунку 2. 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).

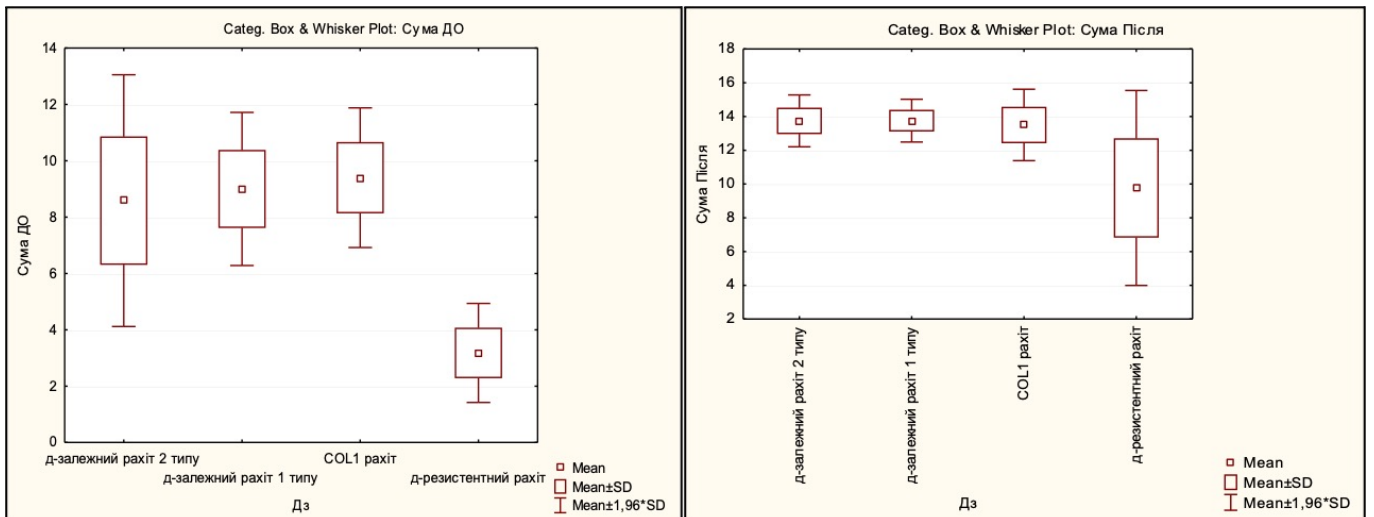


Рис. 2. Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після консервативної терапії за діагнозами.

Нами проведено оперативне лікування 67-ми пацієнтів з ортопедичною патологією при рахітоподібних захворюваннях, було виконано та проаналізовано результати 229-ти оперативних втручань. Структура та вид оперативних втручань, що були застосовані у пацієнтів на рахітоподібні захворювання, представлені в таблиці 2.

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%). Автором проведено оперативне лікування 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, поєднання БІОС та пластин, БІОС та спиць. У половини з них використовувувались 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.

Враховуючи ранню маніфестацію ортопедичної патології у дітей молодшого віку, стало питання можливості хірургічного усунування значних багатоплощинних деформацій у хворих з рахітоподібними захворюваннями, при яких порушення функціонування зони росту є надто важливим чинником в подальшому лікуванні цих пацієнтів. Тому перед ортопедами стало питання можливості використання металофіксаторів, які дозволяють зафіксувати сегмент на всьому протязі і не зашкодять зоні росту дитини. Прототипом такого фіксатору став телескоп, який має

можливість видовжуватись, не втрачаючи при цьому осьової міцності своєї конструкції. З 2013 по 2016 роки автором 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 гомілкях 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 телескопічним стержнем, який давав змогу зафіксувати кінцівку після оперативного втручання, не впливаючи в подальшому на ріст дитини. Телескопічна конструкція в проксимальному та дистальному відділах за допомогою спеціальних вусиків утримувалась в зоні росту відповідного сегменту, не пошкоджуючи її (пат. 98275 UA, пат. 98274 UA).

Пошук покращення телескопічних металофіксаторів привів нас до потреби застосування конструкцій, які б не тільки дозволяли виконувати багаторівневі різноплощинні остеотомії у наших пацієнтів з подальшою їх фіксацією, 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/довготривалість фіксації, а саме: щоб телескопічна система не потребувала швидкої заміни у зв'язку з короткою довжиною однієї із сторін телескопа в процесі росту дитини. 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. Пошук конструкцій привів нас до співпраці з іноземними виробниками прототипу телескопічних конструкцій Fassier-Duval. 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 стегнових кістках. Зважаючи на вік пацієнтів, це не було проблемою.

Даний спосіб хірургічного лікування вважаємо 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.

Наявність функціонуючих зон росту у дітей раннього віку, які зазнали деформацій кінцівок з раннім розвитком метафізарних одноплощинних деформацій, спонукало нас до використання малоінвазивних оперативних втручань, які б дозволяли корегувати деформацію кісток в процесі їх росту за методом «керований ріст». 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 одноплощинних деформацій нижніх кінцівок. Деформації були різного, але одноплощинного 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.

Кількість оперативних втручань за віковими групами представлена на рисунку 3. Дана діаграма відображує збільшення кількості оперативних втручань після 3 річного віку.

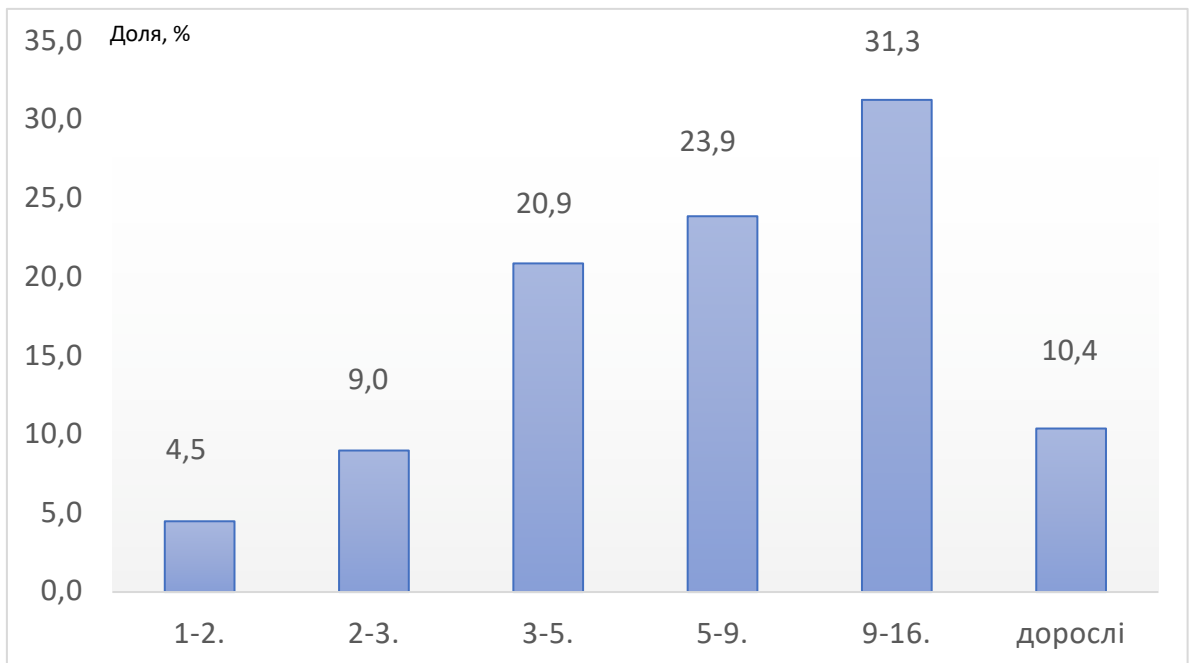


Рис. 3. Кількість оперативних втручань в залежності від вікової групи.

Автором встановлено залежність результату хірургічного лікування від початкової бальної оцінки ортопедичного стану пацієнта, що представлено на рисунку 4. Добрі результати лікування більш притаманні пацієнтам з первинною оцінкою більше 5 балів за запропонованою робочою класифікацією.

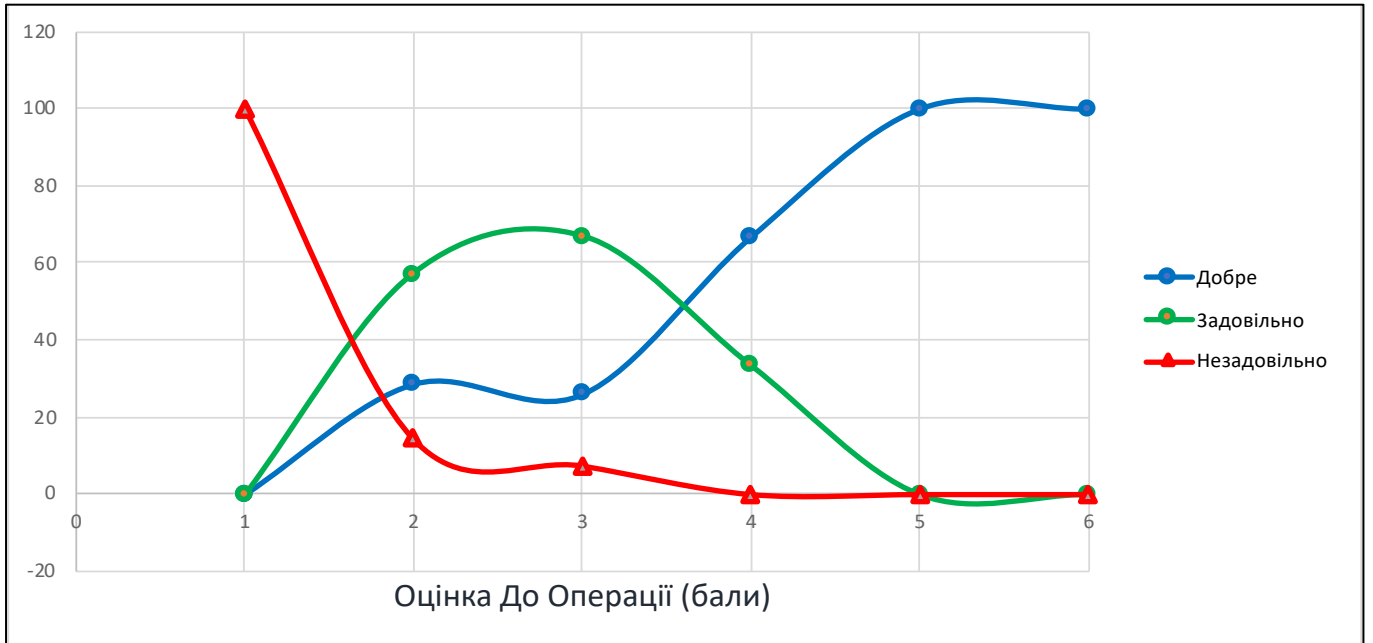


Рис. 4. Зв'язок початкової бальної оцінки ортопедичного стану пацієнта з рахітоподібним захворюванням з результатом оперативного лікування.

Аналіз результатів хірургічного лікування ортопедичних проявів при рахітоподібних захворюваннях дозволив показати більш адекватні методики операцій при лікуванні даної патології (Рис. 5).

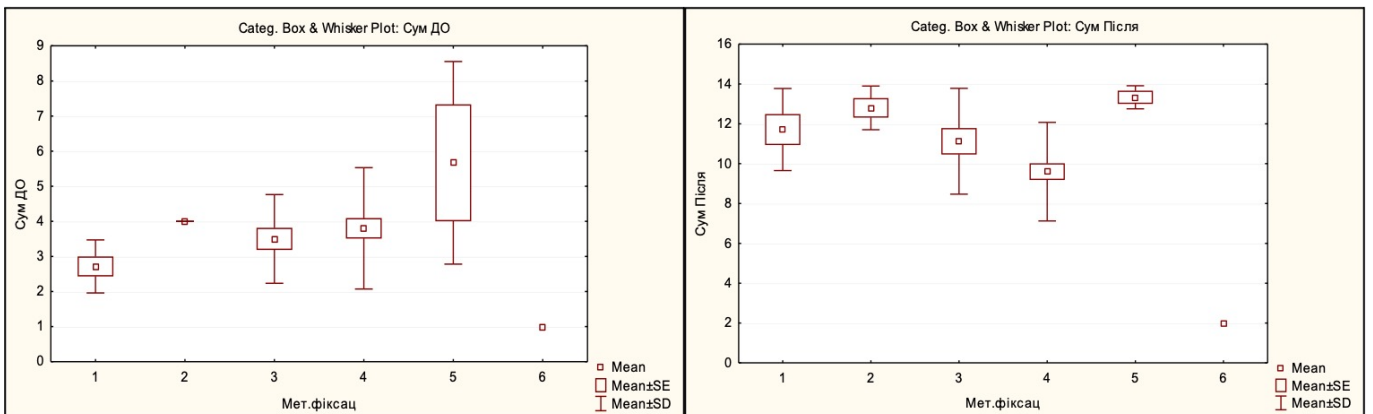


Рис. 5. Однофакторний дисперсійний аналіз «ANOVA» результатів лікування до та після за методом хірургічного лікування з вибором металофіксації.

- 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).

Добрі та задовільні результати (7-14 балів) дали нові та удосконалені методи корекційно-армійного 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 одноплосинної деформації ефективно лише у пацієнтів раннього віку (до 5 років) (Avg-12,3 бали).

Базуючись на результатах нашого дослідження, ми можемо взяти на себе сміливість представити наше бачення послідовності діагностично-лікувальних заходів (Рис. 6), які призведуть до відповідно швидкого ортопедичного одужання пацієнтів з вітамін-D-залежним та вітамін-D-резистентним рахітом з подальшою їх соціалізацією.

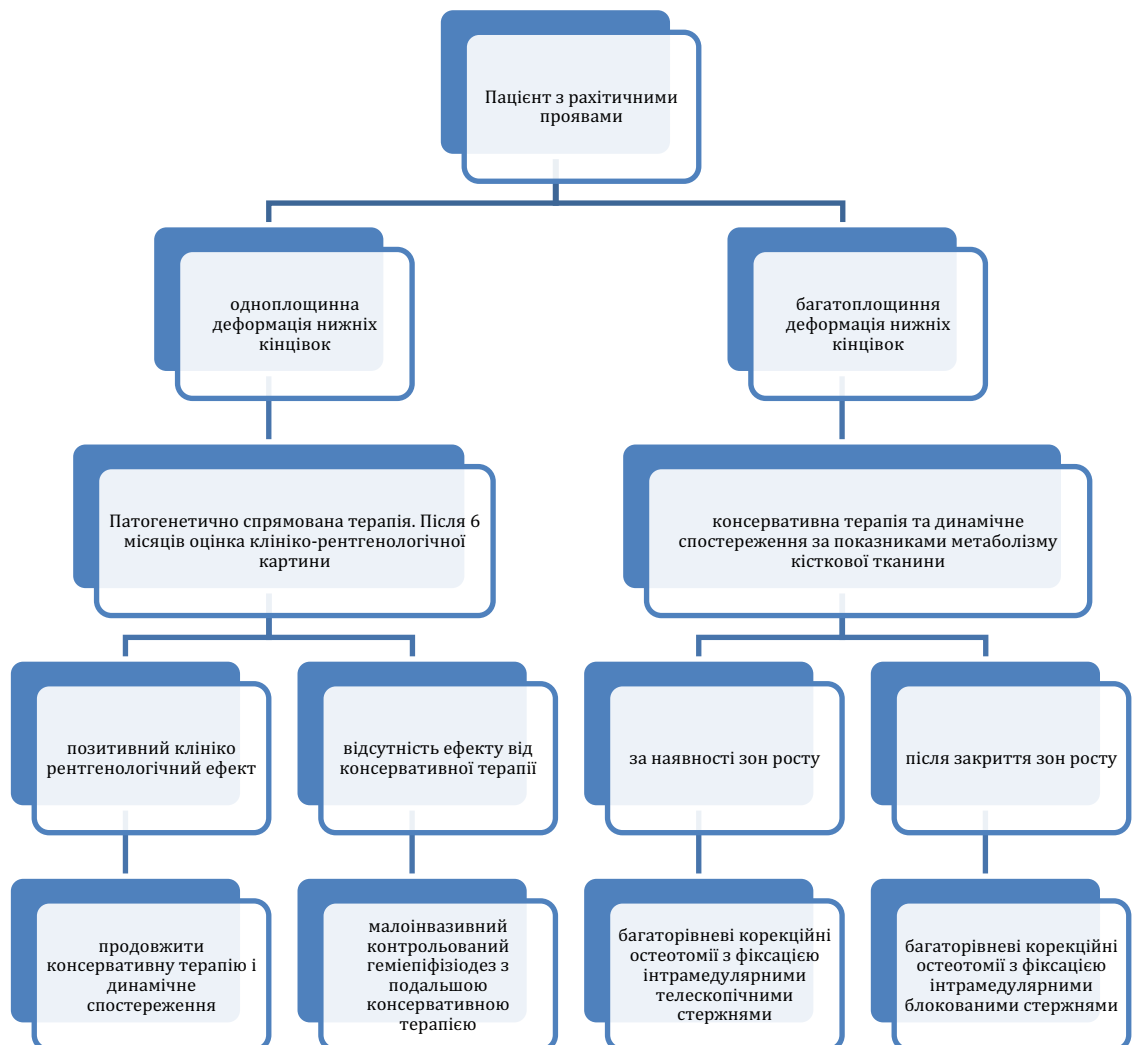


Рис. 6. Алгоритм комплексного підходу до лікування ортопедичних проявів у хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт.

Отже, при підозрі на порушення метаболізму кісткової тканини, за типом рахітичної, лікар ортопед чи педіатр (сімейний) повинен, окрім загального огляду дитини, провести ряд біохімічних досліджень, а саме: кальцій іонізований, кальцій загальний, фосфор крові, кальцидіол, кальцитріол, паратгормон інтактний, остеокальцин, P1NP, β -СТх (β -Cross Laps), 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 одноплщинна деформація немає позитивної динаміки, застосовується малоінвазивне ортопедичне лікування – контрольований геміепіфізіодез. У пацієнтів, які звернулись пізно з вираженими багатоплщинними деформаціями нижніх кінцівок, необхідно одразу поєднувати консервативне та оперативне лікування. При одноплщинних деформаціях можливо застосовувати контрольований геміепіфізіодез, а при багатоплщинних деформаціях - інтрамедулярні конструкції. При наявності зон росту можливо використовувати лише конструкції з телескопічною складовою, а після закриття зон росту - блоковані інтрамедулярні стержні відповідних розмірів. Пластини можливо використовувати у разі потреби виправлення одноплщинної 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.

У шостому розділі – «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» - проведений детальний аналіз і узагальнення результатів дослідження, що дали змогу визначити послідовність дій, які необхідні для встановлення діагнозу, визначення напрямку консервативної терапії та застосування методики оперативного лікування відповідно до типу деформації нижньої кінцівки та віку пацієнта, за потреби в оперативному лікуванні.

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, β -СТх (β -Cross Laps), кальцій сечі (добовий), фосфор сечі (добовий) та генетичні дослідження (VDR (vitamin D receptor), COL1 (Collagen type

I)). 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). 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 (Рис. 6).

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, грубопетляста 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: сплющення 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 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.

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 багатоплосинних 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, β -СТх (β -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 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. 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-D-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 № у 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 № у 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. 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. 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 Muskuloskeletale 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. 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.

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-metabolismrsquos-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.

АНОТАЦІЯ

Марциняк 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.

Дисертацію присвячено 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.

В роботі проаналізовано результати діагностики та лікування 236 пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями, розроблена послідовність діагностично-лікувальних заходів в залежності від виду та типу вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту. Уточнено перелік патогномонічних клініко-рентгенологічних ознак рахітоподібних захворювань в залежності від виду та типу рахіту.

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.

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 (В-СТх (β-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.

В роботі 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.

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 свідчить зниження-нормалізація рівня та нормалізація співвідношень метаболітів вітаміну-D в сироватці крові.

На підставі вивчення порушень кісткового обміну, в роботі запропоновано новий підхід до патогенетично-спрямованого медикаментозного лікування ортопедичних проявів D-залежного та D-резистентного рахіту. Запропоновані принципи патогенетично-спрямованої консервативної терапії, які в 88,6% випадках дозволили уникнути хірургічної корекції деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті, та принципи консервативної терапії ортопедичних проявів вітамін-D-резистентного рахіту, що достовірно покращили стан кісткової тканини в перед- та післяопераційному періоді (покращення термінів та якості консолидації, нормалізація роботи зон росту).

Автором проаналізовано існуючий та запропоновано сучасний підхід до хірургічного лікування різноплощинних деформацій нижніх кінцівок у дітей з вітамін-D-залежним та вітамін-D-резистентним рахітом. Зменшено кількість рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-резистентному рахіті 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).

Запропоновано послідовність діагностично-лікувальних заходів в залежності від виду та типу вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту.

Ключові слова: вітамін-D-залежний рахіт, вітамін-D-резистентний рахіт, метаболізм кісткової тканини, спадковий рахіт, рахітоподібні захворювання, інтрамедулярні конструкції у дітей, геміепіфізіодез при рахітичних деформаціях.

АННОТАЦІЯ

Марцыняк С.М. Комплексное ортопедическое лечение больных витамин-D-зависимый и витамин-D-резистентный рахит. - Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 - Травматология и ортопедия - ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, 2020.

Диссертация посвящена улучшению результатов диагностики и лечения больных с ортопедическими проявлениями при рахитоподобных заболеваниях (D-зависимый, D-резистентный рахит) путем изучения клинико-рентгенологических проявлений заболевания, их систематизации, исследования процессов метаболизма костной ткани, разработки и анализа системы консервативного и оперативного лечения.

В работе проанализированы результаты диагностики и лечения 236 пациентов с рахитоподобными заболеваниями, разработана последовательность диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от вида и типа витамин-D-зависимого и витамин-D-резистентного рахита. Уточнен перечень патогномичных клинико-рентгенологических признаков рахитоподобных заболеваний в зависимости от вида и типа рахита. Представлены изучения процессов метаболизма костной ткани у пациентов с витамин-D-зависимым и витамин-D-резистентным рахитом. Предложены принципы патогенетически направленной консервативной терапии, которые в 88,6% случаях позволили избежать хирургической коррекции деформаций нижних конечностей при витамин-D-зависимом рахите, и принципы консервативной терапии ортопедических проявлений витамин-D-резистентного рахита, достоверно улучшившие состояние костной ткани в пред- и послеоперационном периоде (улучшение сроков и качества консолидации, нормализация работы зон роста). Автором проанализировано существующий и предложено современный подход к хирургическому лечению разно плоскостных деформаций нижних конечностей у детей с витамин-D-зависимым и витамин-D-резистентным рахитом. Предложена последовательность диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от вида и типа витамин-D-зависимого и витамин-D-резистентного рахита.

Ключевые слова: витамин-D-зависимый рахит, витамин-D-резистентный рахит, метаболізм костной ткани, наследственный рахит, рахитоподобные заболевания, интрамедулярные конструкции у детей, геміепіфізіодез при рахітических деформациях.

ANNOTATION

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

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.21 - Traumatology and Orthopedics - SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to improving of the results of diagnosis and treatment of patients with orthopedic manifestations of rickets (D-dependent rickets and D-resistant rickets) by studying the clinical and radiological manifestations of the disease, their systematization, study of bone metabolism, development and analysis of conservative treatment.

The results of diagnosis and treatment of 236 patients with rickets-like diseases are analyzed, the sequence of diagnostic and treatment measures depending on the type of vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant rickets is developed. The list of pathognomonic clinical and radiological signs of rickets depending on the type of rickets is specified.

A study of bone metabolism in patients with vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets is presented. The principles of pathogenetically-directed conservative therapy are offered, which in 88.6% of cases allowed to avoid surgical correction of deformities of the lower extremities in vitamin-D-dependent rickets; and the principles of conservative therapy of orthopedic manifestations of vitamin D-resistant rickets, which significantly improved the condition of bone tissue in the pre- and postoperative period (improving the timing and quality of consolidation, normalization of growth zones). The author analyzes the existing and proposes a modern approach to the surgical treatment of multiplanar deformities of the lower extremities in children with vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets. A sequence of diagnostic and treatment measures depending on the type of vitamin-dependent and vitamin-resistant rickets is proposed.

Key words: vitamin-D-dependent rickets, vitamin-D-resistant rickets, bone metabolism, hereditary rickets, rickets-like diseases, intramedullary structures in children, hemiepiphysiodesis in rickets.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БІОС	- блокуючий інтрамедулярний остеосинтез
ВДДР	- вітамін-D-дефіцитний рахіт
ВДЗР	- вітамін-D-залежний рахіт
ВДР, VDR	- рецептор вітаміну-D
ВДРР	- вітамін-D-резистентний рахіт
ТІОС	- телескопічний інтрамедулярний остеосинтез

Підп. до друку 18.11.2020. Формат 60x90 1/16. Папір. Офіс. Гарнітура «Тайме»
Ум.друк.арк.1,9. Обл.-вид. арк 0.9. Наклад 150 прим. Зам.201.

Віддруковано у видавництві ТОВ «ЕТНА-1» з оригіналів автора. Свідоцтво ДК №
201 від 27.09.2000 р.
01034, Київ-31, вул. Ярославів Вал, 19, оф.12., тел. 235-95-94