



## Лікування порушень кісткового обміну у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(2):99-105. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200271

**Резюме. Мета:** визначити вплив консервативної терапії на генетично зумовлені порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт. **Матеріали та методи.** На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» були обстежені та проліковані 39 пацієнтів із діагнозом «вітамін-D-резистентний рахіт, фосфат-діабет» (ВДРР). Консервативне лікування пацієнтів проводилось в кілька етапів. Перший етап включав повне обстеження пацієнта на визначення рівня кальцію і фосфору в крові та сечі, кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормона та остеокальцину, а також маркера кісткоутворення PINP і остеорезорбції В-СТх. На першому етапі в обов'язковому порядку діти проходили генетичне дослідження. Метою дослідження було виявлення змін (поліморфізму) в алелях рецесорів до вітаміну D (VDR) та колагену першого типу (COL1). Обстеження на наступних етапах проводилось повністю, окрім генетичних досліджень. **Результати.** Всебічне вивчення метаболізму вітаміну D та біохімічних показників життєдіяльності кісткової тканини у хворих на ВДРР, включаючи формування органічної основи кістки, дозволило ґрунтовно вивчити деякі питання патогенезу та сутності остеомаліційних і в подальшому остеопоротичних змін різного ступеня. Залежно від цих змін вдалось розробити різні схеми медикаментозної корекції порушень кісткового метаболізму при фосфат-діабеті. **Висновки.** Лікування ортопедичних проявів вітамін D-резистентного рахіту повинно розпочинатись з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцію гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування повинно проводитись повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза вітаміну D чи гормональної форми вітаміну D (альфакальцидолу) може змінюватись. Кальцій-фосфорну суміш діти повинні споживати в середній дозі 600–800 мг на добу.

**Ключові слова:** D-резистентний рахіт; фосфат-діабет; спадкова фосфатемія; рахіт; метаболізм вітаміну D; кальцидіол; кальцитріол; деформації нижніх кінцівок у дітей

### Вступ

Уперше захворювання вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР, фосфат-діабет, спадкова фосфатемія) відмежовано від D-дефіцитного рахіту McCune в 1935 році. Більш поглиблено характерні особливості хвороби та деякі метаболічні аспекти вивчені та висвітлені F. Albright, A.M. Butler, E. Bloomberg в 1937 році [1]. Х-зчеплений тип спадковості був описаний R.W. Winters зі співавт. в 1958 році [2].

Вітамін-D-резистентний рахіт розвивається внаслідок вродженого розпаду кодуєчого гена фосфатно-регулюючого білка (клас ендопептидази) (Grieff M.,

1997), що впливає на процеси реабсорбції фосфатів у ниркових каналцях, викликаючи тим самим фосфатурию [3]. Фактор росту фіброblastів 23 (FGF-23) має пригнічуючий вплив на 1 $\alpha$ -гідроксилування, що безпосередньо впливає на утворення кальцитріолу (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) [4, 5]. Також FGF-23 збільшує реабсорбцію фосфатів сечею. Таким чином, дитячий організм не отримує достатньої кількості іонів кальцію і втрачає іони фосфору, необхідні для формування кісткової тканини.

Є багато різних причин рахітичних (остеомаліційних) синдромів, але всі вони призводять до відсутності

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Марциняк С.М., кандидат медичних наук, голова консультативно-поліклінічного відділення, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: martsyniak@icloud.com

For correspondence: S.M. Martsyniak, PhD, Head the Department of polyclinic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Bulvarno-Kudriavska st., 27, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: martsyniak@icloud.com

Full list of author information is available at the end of the article.

доступного кальцію і фосфору для мінералізації новоутвореного остеоїду. Оскільки в цих порушеннях є спільний напрям (дефекти в мінералізації кісток), діти з рахітом і рахітоподібними захворюваннями мають дуже схожу клінічну картину. Цей стереотип спонукає лікаря разом із клінічними чи рентгенологічними широко застосовувати досить складні лабораторні дослідження для деталізації характеру порушень кісткового метаболізму. Деякі з них стали доступними для нас лише віднедавна [6–8]. Отримані нами дані щодо метаболізму кісткової тканини [9] дали можливість проводити лікування порушень кісткового обміну при ВДРР під біохімічним контролем; лікування проводилось на основі даних про патогенез даного захворювання.

**Метою** роботи було визначити вплив консервативної терапії на генетично зумовлені порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт.

## Матеріали та методи

На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» були обстежені та проліковані 39 пацієнтів із діагнозом ВДРР. Хлопчиків було 64 %. Вік пацієнтів — 2–18 років, 54,3 % звернулись у віці 3–9 років, що збігалось з прогресуванням ортопедичних проявів.

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

Кількість пролікованих пацієнтів залежно від нозології й етапу лікування: 1-й етап — 39, 2-й — 15, 3-й — 5, 4-й етап — 4. Періодичність обстеження між етапами лікування — 3–3,5 місяця.

## Результати та обговорення

Патогенез формування рахітичного процесу при ВДРР, а саме пригнічення активності кальцитріолу FGF-23, шляхом зниження  $1\alpha$ -гідроксилювання, з супутнім порушенням реабсорбції фосфору в нирках, спонукав нас застосовувати в лікуванні не тільки препарати, що містять кальцій, фосфор та вітамін D, але й альфакальцидол, який може обійти процеси  $1\alpha$ -гідроксилювання в нирках, бо має формулу, де  $1\alpha$ -гідроксилювання вже проведено штучно (рис. 1).

Лікування ортопедичних проявів ВДРР розпочиналось з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцію 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-фосфорну суміш діти споживали в дозі 600–800 мг на добу.

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

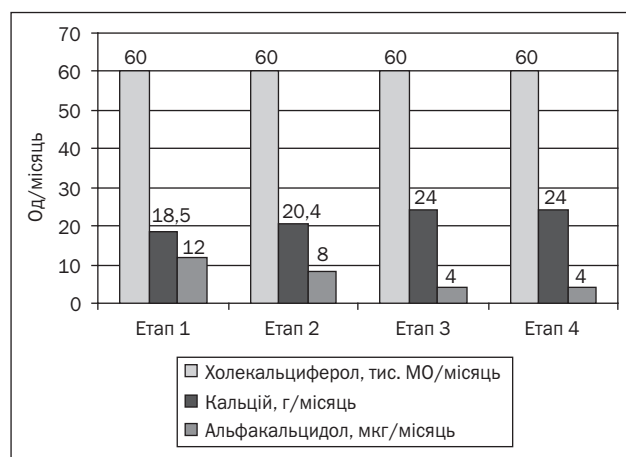
Як видно з табл. 1, після першого етапу лікування показники крові вірогідно покращувались, натомість дослідження фосфору крові та екскреції кальцію з сечею не мали вірогідної різниці. Тенденцію позитивного лікування, близьку до вірогідності, виявлено в показниках кальцію іонізованого та загального, фосфору сечі.

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування показало слабкопозитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників кальцію. Фосфор крові зростав повільно, збільшення в межі норми не відбулося (рис. 2).

Вже на першому етапі лікування ми спостерігали значний приріст кальцидіолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцидіолу був в межах вікової норми, а кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах дещо вище за норму (рис. 3).

У наших дослідженнях ми спостерігали зниження рівня паратиреоїдного гормону після першого етапу лікування, який до та після лікування загалом не виходив за межі вікових норм. Маркер кісткового обміну реагував активніше з чіткою тенденцією до значного зниження після 9 місяців терапії, нормалізуючи утворення гідроксилапатитної групи в кістках (рис. 4).

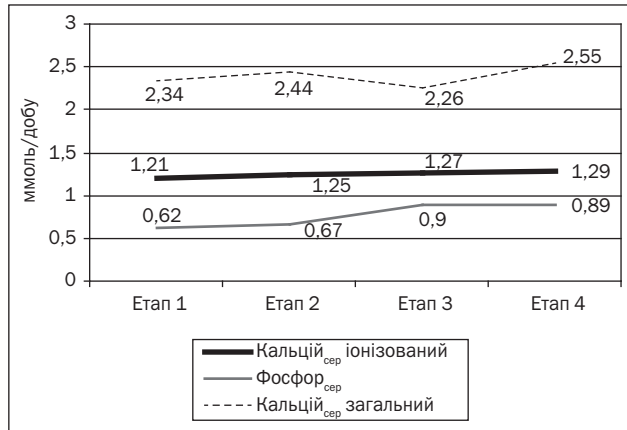
Кісткоутворення та кісткоруйнування мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Як видно на рис. 5, показники P1NP і В-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно спо-



**Рисунок 1. Середні місячні дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДРР**

вільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показник добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після першого етапу лікування дещо знизився й утримувався в верхній межі екскреції після лікування протягом 1 року (рис. 6).

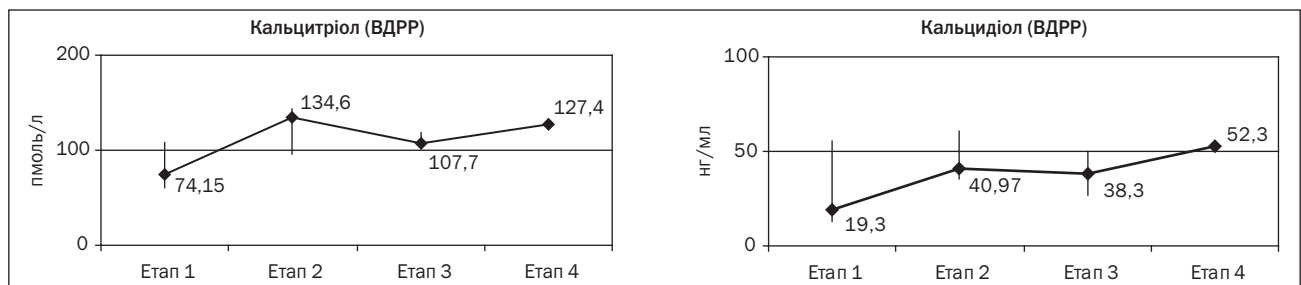


**Рисунок 2. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування**

Біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом, які загалом відрізняють його від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону (вторинно).

Вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування, ми спостерігали при адекватній, так званій патогенетичній терапії, значне збільшення та посилення кореляційних зв'язків. Дане твердження можна чітко побачити у табл. 2 (до лікування) та 3 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3-го і 4-го етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не проаналізувались.

На наше переконання, це унікальні дані, що характеризують нормалізацію відношень між учасниками в системі кісткового метаболізму. Вже після 3 місяців запропонованої нами терапії можна побачити вірогідне покращення синхронності рівнів кальцію іонізованого та кальцію загального, кальцитріолу з кальцієм загальним та іонізованим. Кореляційна залежність також спостерігалась між рівнем паратгормону та кальцитріолу, які є антагоністами у впливі на гомеостаз кальцію



**Рисунок 3. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування**

**Таблиця 1. Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДРР (M ± m)**

Показник кісткового обміну	Етап 1 (n = 39)	Етап 2 (n = 15)	Етап 3 (n = 5)	Етап 4 (n = 4)
Кальцій іонізований	1,21 ± 0,01	1,25** ± 0,02	1,2700* ± 0,0134	1,2900* ± 0,0077
Фосфор крові	0,62 ± 0,03	0,67 ± 0,07	0,9000** ± 0,0236	0,8900** ± 0,1378
Кальцій загальний	2,34 ± 0,02	2,44** ± 0,03	2,260** ± 0,035	2,5500** ± 0,0262
Вітамін D загальний (25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	19,30 ± 2,01	40,97* ± 7,07	38,3000* ± 6,5518	52,3000* ± 18,4309
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	74,15 ± 3,89	134,60* ± 13,39	107,7000* ± 14,5257	127,4000* ± 24,4436
Паратгормон інтактний	48,66 ± 4,59	39,01 ± 12,86	28,0300** ± 3,9761	26,3000 ± 4,0618
Остеокальцин	123,35 ± 10,27	59,11* ± 34,05	60,4000** ± 3,0247	29,7000 ± 3,1348
Кальцій сечі (добовий)	2,42 ± 0,25	2,54 ± 0,94	1,2000 ± 0,2668	1,5000 ± 0,3432
Фосфор сечі (добовий)	34,09 ± 1,36	26,52** ± 3,15	18,2000 ± 0,6064	15,1000** ± 0,7370
P1NP	815,03 ± 59,86	576,40 ± 205,65	450,4000** ± 25,3347	524,6000** ± 32,3429
B-CTx	2,16 ± 0,11	1,69 ± 0,46	1,8000** ± 0,1652	1,5000** ± 0,1367

**Примітки:** \* – вірогідна різниця параметра порівняно з 1-м етапом лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* – тенденція до вірогідної різниці параметра порівняно з 1-м етапом лікування ( $0,1 > p > 0,05$ ).

в організмі, хоча до лікування взаємозв'язок був порушений (кореляційна залежність була менше  $-0,40$ ). Також ми спостерігали синхронізацію деяких ланок реабсорбції нирок, де показники екскреції кальцію та фосфору почали корелювати в тенденції до нормалізації. Процеси кісткоруйнування отримали сильну негативну кореляцію з рівнем загального вітаміну D, остеокальцином та екскрецією фосфору.

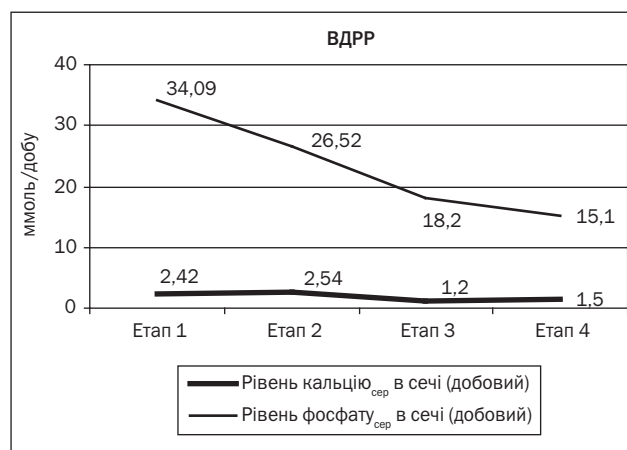
Вважаємо, що подальше вивчення таких кореляційних зв'язків може стати в нагоді при оцінці нормалізації процесів кісткового метаболізму не тільки при остеомаліцієному процесі, але й при дослідженні остеопоротичних змін, в тому числі вікових.

Лікар повинен усвідомлювати важливість ранньої діагностики вітамін-D-резистентного рахіту, тому що правильний діагноз та вчасно розпочате лікування на ранніх стадіях захворювання можуть запобігти тяжким ортопедичним деформаціям нижніх кінцівок та вчасно нормалізувати баланс відношень між показниками кісткового метаболізму. Враховуючи автосомно-домінантний тип успадкування, діти в постраждалих сім'ях повинні бути обстежені на рівень фосфору в сироватці та сечі й активності лужної фосфатази сироватки протягом першого місяця життя, а за відсутності інформативних даних — знову через 3 і 6 місяців. Надані результати є показанням для рентгенологічного дослідження. Якщо рахіт присутній, терапія починається з вітаміну D, альфакальцидолу та фосфатів.

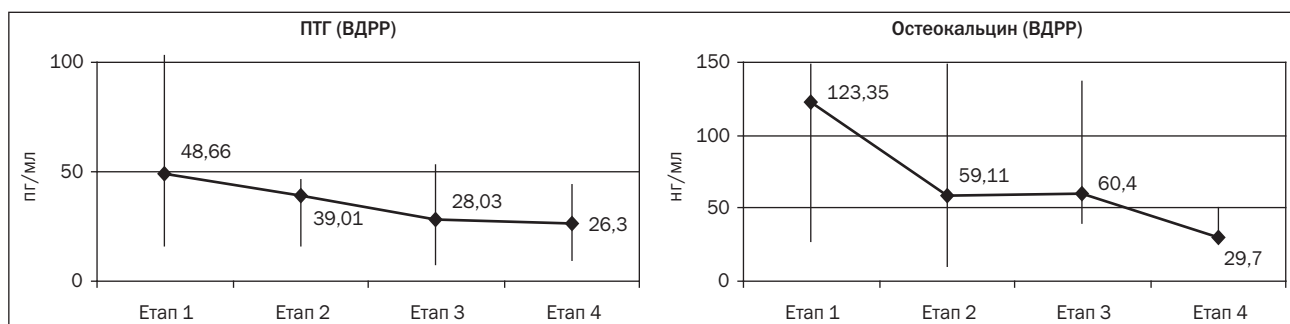
Чому застосовується гормональний метаболіт, а не звичайний вітамін D? На це питання нам дають відповідь сучасні патофізіологічні погляди на розвиток ВДРР. Хоча РНEX, як відомо, є ендопептидазою, роль РНEX в патофізіології ФД досі обговорюється різними авторами. Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ФД, і ця зміна, підвищення концентрації, призводить

до втрати фосфатів та дефіциту концентрації кальцитріолу в сироватці крові. FGF-23 пригнічує експресію SLC34A1, таким чином пригнічуючи рівень білка NaPiIIa, що призводить до втрати фосфатів. FGF-23 також знижує рівень  $1\alpha$ -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [10–12]. Альфакальцидол ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), на відміну від готового кальцитріолу, повинен пройти 25-гідроксилювання в печінці і отримати формулу кальцитріолу —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Таким чином, ми можемо виключити вплив FGF-23 на  $1\alpha$ -гідроксилазу і формуємо в організмі готовий кальцитріол за допомогою печінкового 25-гідроксилювання.

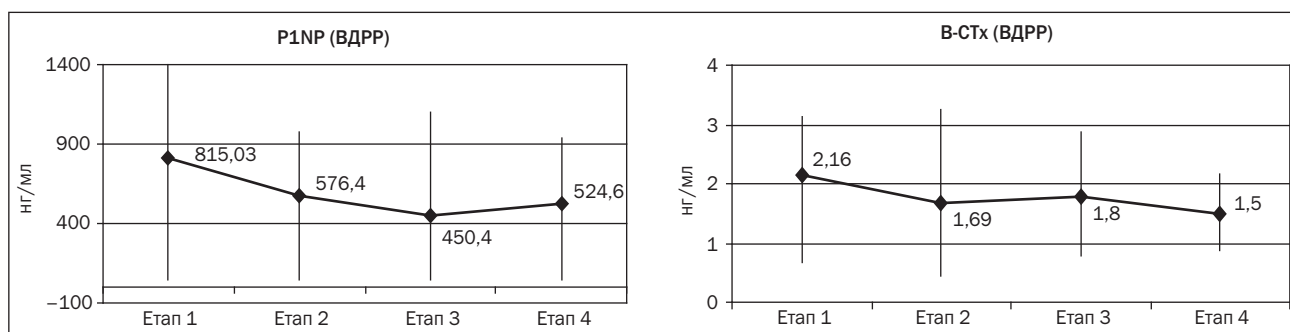
Як зазначалось вище, лікування в обов'язковому порядку включало вітамін D звичайний, альфакальцидол та кальцій-фосфорну суміш. Пацієнти потребують регулювання дозування в процесі лікування.



**Рисунок 6. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування**



**Рисунок 4. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування**



**Рисунок 5. Показники кісткоутворення та кісткоруйнування в процесі лікування**

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (до лікування)

Кореляція											
Виражена кореляція вірогідна при $p < 0,5000$											
N = 39 (видалення по рядках пропущених даних)											
	Кальцій іонізований	Фосфор крові	Кальцій загальний	Вітамін D загальний 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Паратгормон інтактний	Остеокальцин	Кальцій сечі (добовий)	Фосфор сечі (добовий)	P1NP	B-CTx
Кальцій іонізований	<b>1,00</b>	0,16	0,24	0,04	0,03	0,06	0,06	0,27	-0,02	0,35	0,02
Фосфор крові	0,16	<b>1,00</b>	0,25	0,27	0,24	0,07	0,19	-0,04	-0,63	0,04	0,04
Кальцій загальний	0,24	0,25	<b>1,00</b>	0,23	0,52	-0,38	-0,13	-0,18	-0,42	0,24	-0,09
Вітамін D загальний 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,04	0,27	0,23	<b>1,00</b>	0,80	-0,34	-0,01	-0,30	-0,13	0,06	0,23
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,03	0,24	0,52	0,80	<b>1,00</b>	-0,39	-0,38	-0,31	-0,34	-0,04	0,05
Паратгормон інтактний	0,06	0,07	-0,38	-0,34	-0,39	<b>1,00</b>	-0,32	0,49	0,37	-0,36	-0,62
Остеокальцин	0,06	0,19	-0,13	-0,01	-0,38	-0,32	<b>1,00</b>	-0,02	-0,19	0,52	0,60
Кальцій сечі (добовий)	0,27	-0,04	-0,18	-0,30	-0,31	0,49	-0,02	<b>1,00</b>	0,41	0,27	-0,01
Фосфор сечі (добовий)	-0,02	-0,63	-0,42	-0,13	-0,34	0,37	-0,19	0,41	<b>1,00</b>	-0,13	-0,18
P1NP	0,35	0,04	0,24	0,06	-0,04	-0,36	0,52	0,27	-0,13	<b>1,00</b>	0,74
B-CTx	0,02	0,04	-0,09	0,23	0,05	-0,62	0,60	-0,01	-0,18	0,74	<b>1,00</b>

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (після першого етапу лікування)

Кореляція											
Виражена кореляція вірогідна при $p < 0,5000$											
N = 5 (видалення по рядках пропущених даних)											
	Кальцій іонізований	Фосфор крові	Кальцій загальний	Вітамін D загальний 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Паратгормон інтактний	Остеокальцин	Кальцій сечі (добовий)	Фосфор сечі (добовий)	P1NP	B-CTx
Кальцій іонізований	<b>1,00</b>	0,11	0,85	-0,35	0,86	-0,50	-0,28	0,61	0,06	0,48	0,03
Фосфор крові	0,11	<b>1,00</b>	-0,37	-0,60	-0,12	0,69	-0,28	0,70	0,59	0,18	-0,53
Кальцій загальний	0,85	-0,37	<b>1,00</b>	-0,16	0,74	-0,70	-0,23	0,18	-0,25	0,24	0,16
Вітамін D загальний 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	-0,35	-0,60	-0,16	<b>1,00</b>	0,16	-0,57	0,90	-0,66	-0,68	0,40	0,92
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,86	-0,12	0,75	0,16	<b>1,00</b>	-0,79	0,18	0,38	-0,21	0,75	0,52
Паратгормон інтактний	-0,50	0,69	-0,70	-0,57	-0,79	<b>1,00</b>	-0,41	0,20	0,56	0-0,50	-0,78
Остеокальцин	-0,28	-0,28	-0,23	0,90	0,18	-0,41	<b>1,00</b>	-0,56	-0,75	0,64	0,89
Кальцій сечі (добовий)	0,61	0,70	0,18	-0,66	0,38	0,20	-0,56	<b>1,00</b>	0,77	0,18	-0,46
Фосфор сечі (добовий)	0,06	0,59	-0,25	-0,68	-0,21	0,56	-0,75	0,77	<b>1,00</b>	-0,41	-0,75
P1NP	0,48	0,18	0,24	0,40	0,75	-0,50	0,64	0,18	-0,41	<b>1,00</b>	0,68
B-CTx	0,03	-0,53	0,16	0,92	0,52	-0,78	0,89	-0,46	-0,75	0,68	<b>1,00</b>

Адекватно це можливо робити лише за наявності моніторингу показників крові та сечі що три місяці, поки показники (кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркера кісткоутворення PINP і остеорезорбції В-СТх) не наблизяться до нормовікових. В подальшому перевірку та корекцію лікування можна проводити раз на пів року. Метою моніторингу є підтримка нормальної концентрації Са та ПТГ крові, щоб уникнути гіперкальціємії, а також зниження активності процесів кісткоруйнування, активність яких призводить до пришвидшення обмінних процесів в кістці.

Після 1–2 років лікування та періодично пізніше треба проводити ультразвукове дослідження нирок для оцінки розвитку нефрокальцинозу. Якщо при цьому дослідженні показники нирок стабільні, то частоту цього дослідження зменшують. Ми виконуємо рентгенографію нижніх кінцівок через 1 рік після лікування, в тому числі оперативного, та кожні 2 роки після цього протягом росту дитини, щоб переконатися, що зона росту оптимально реагує на лікування. Таким чином, рентгенографічні характеристики епіфізів є важливими датчиками медикаментозного лікування та можуть бути важливими індикаторами для регулювання доз поряд з біохімічними дослідженнями.

Запропонована нами терапія дозволила нам досягнути в пацієнтів з ВДРР нормовікових показників тривалості зрощення після багаторівневих корекційних остеотомій із застосуванням інтрамедулярних конструкцій, в тому числі ті, де мали місце відкриті зони росту. Цими даними ми плануємо поділитись в наших наступних публікаціях.

## Висновки

Біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-Д-резистентним рахітом, які загалом відрізняють його від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону (вторинно).

Лікування ортопедичних проявів ВДРР повинно розпочинатись з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидіолу та 18 г кальцію гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування повинно проводитись повторне вивчення показників кісткового метаболізму,

внаслідок чого доза вітаміну D чи гормональної форми вітаміну D (альфакальцидіолу) може змінюватись. Кальцій-фосфорну суміш діти повинні споживати в середній дозі 600–800 мг на добу. Запропонована схема лікування дозволяє покращити взаємозв'язки між учасниками метаболічного процесу в кістковій тканині пацієнтів з ВДРР, що впливає на роботу зон росту, формування деформацій кісток та терміни зрощення після остеотомій ( $p < 0,05$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child.* 1937;54(3):529-547. doi:10.1001/archpedi.1937.01980030073005.
2. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. 1958. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(3):215–217.
3. Grieff M, Mumm S, Waeltz P, et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;231(3):635–639. doi:10.1006/bbrc.1997.6153.
4. Drezner MK. Hypophosphatemic Rickets. In: Hochberg Z, ed. *Vitamin D and Rickets.* *Endocr Dev.* 2003;6:126–155. doi:10.1159/000072774.
5. Econs MJ. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism. In: Coe FL, Favus ML, Econs MJ, Drezner MK, editors. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York: Raven Press; 1992. pp. 935–950.
6. Fu GK, Portale AA, Miller WL. Complete structure of the human gene for the vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase, P450c1 $\alpha$ . *DNA Cell Biol.* 1997;16(12):1499–1507. doi:10.1089/dna.1997.16.1499.
7. Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr.* 1990;120 Suppl 11(Suppl 11):1464–1469. doi:10.1093/jn/120.suppl\_11.1464.
8. Tohmé JF, Seibel MJ, Silverberg SJ, Robins SP, Bilezikian JP. Biochemical markers of bone metabolism. *Z Rheumatol.* 1991;50(3):133–141.
9. Martsyniak S, Guk I, Kinchaya-Polishchuk T, et al. Results of conservative treatment in patients with phosphate diabetes. *Bone Abstracts.* 2015;4:194.
10. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z.
11. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597.
12. Strom TM, Juppner H. PHEX, FGF23, DMP1 and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(4):357–362. doi:10.1097/MNH.0b013e3282fd6e5b.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 10.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2020 ■

## Information about authors

S.M. Martsyniak, PhD, Head the Department of polyclinic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Microsurgery and Reconstructive-Recovery Surgery of Upper Limb, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

T.A. Kincha-Polishchuk, PhD, physician at the Department of children orthopedic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

## Information about funding.

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine". The research funding institution is the NAMS of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Марциняк С.М., Страфун С.С., Кинча-Полищук Т.А.  
 ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України», г. Київ, Україна

### Лечение нарушений костного обмена у больных витамин-D-резистентным рахитом

**Резюме.** Цель: определить влияние консервативной терапии на генетически обусловленные нарушения метаболизма костной ткани у больных витамин-D-резистентным рахитом. **Материалы и методы.** На базе консультативно-поликлинического отдела ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМНУ» было обследовано и пролечено 39 пациентов с диагнозом «витамин-D-резистентный рахит, фосфат-диабет» (ВДРР). Консервативное лечение пациентов проводилось в несколько этапов. Первый этап включал полное обследование пациента на определение уровня кальция и фосфора в крови и моче, кальцидиола и кальцитриола крови, показателей паратиреоидного гормона и остеокальцина, а также маркера костеобразования PINP и остеорезорбции В-СТх. На первом этапе в обязательном порядке дети проходили генетическое исследование. Целью исследования было выявление изменений (полиморфизма) в аллелях рецепторов к витамину D (VDR) и коллагену первого типа (COL1). Обследование на следующих этапах проводилось полностью, кроме генетических исследований. **Результаты.** Всестороннее изучение метаболизма витамина D и биохимических пока-

зателей жизнедеятельности костной ткани у больных ВДРР, включая формирование органической основы кости, позволило основательно изучить некоторые вопросы патогенеза и сущности остеомаляционных и в дальнейшем остеопоротических изменений разной степени. В зависимости от этих изменений удалось разработать различные схемы медикаментозной коррекции нарушений костного метаболизма при фосфат-диабете. **Выводы.** Лечение ортопедических проявлений витамин-D-резистентного рахита должно начинаться с 60 000 единиц витамина D, 12 мкг альфакальцидиола и 18 г кальция глицерофосфата в месяц. После 3 месяцев лечения должно проводиться повторное изучение показателей костного метаболизма, в результате чего доза витамина D или гормональной формы витамина D (альфакальцидиола) может меняться. Кальций-фосфорную смесь дети должны потреблять в средней дозе 600–800 мг в сутки.

**Ключевые слова:** D-резистентный рахит; фосфат-диабет; наследственная фосфатемия; рахит; метаболизм витамина D; кальцидиол; кальцитриол; деформации нижних конечностей у детей

S.M. Martsyniak, S.S. Strafun, T.A. Kincha-Polishchuk  
 Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Treatment of bone metabolic disorders in patients with vitamin D-resistant rickets

**Abstract. Background.** The purpose was to determine the effect of drug therapy upon genetically determined disorders of bone tissue metabolism in patients with vitamin D-resistant rickets. **Materials and methods.** In the consultative out-patient department of the Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMSU, 39 patients who had been diagnosed with vitamin D-resistant rickets, phosphate diabetes (VDRR), were examined and treated. Medical treatment of the patients was carried out in several stages. Stage 1 included a patient complete examination to determine the level of calcium and phosphorus in blood and urine, calcidiol and calcitriol in blood, parathyroid hormone and osteocalcin parameters as well as the marker of bone formation PINP and that of osteoresorption B-CTx. At the first stage, children were obliged to undergo a genetic study. The aim of the study was to detect changes (polymorphism) in receptor alleles to vitamin D (VDR) and collagen type I (COL1). The examination at the next stages was conducted entirely, in addition to genetic studies. **Results.** Comprehensive

study of vitamin D metabolism and biochemical parameters of bone function in patients with VDRR, including the formation of the organic basis of bone, allowed examine thoroughly some issues of pathogenesis and the essence of osteomalacia and later osteoporotic changes of different degrees. Depending on these changes, it was possible to develop different regimens of medical correction of bone metabolism disorders in phosphate-diabetes. **Conclusions.** The treatment of orthopedic VDRR should begin with 60 000 units of vitamin D, 12 µg of alpha-calcidol and 18 g of calcium glycerophosphate per month. In 3 months of treatment, a re-examination of bone metabolism should be performed, resulting in alterations of vitamin D or the hormonal form of vitamin D alpha-calcidol intake. The calcium-phosphorus mixture should be consumed by children at an average dose of 600–800 mg per day.

**Keywords:** D-resistant rickets; phosphate diabetes; hereditary phosphatemia; rickets; vitamin D metabolism; calcidiol; calcitriol; deformations of lower extremities in children