

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕФОРМАЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНОМ РАХИТЕ III ТИПА

М.В. Стогов, С.Н. Лунева, А.Я. Коркин, О.А. Волчкова

ФГУН «РНИЦ «Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава», генеральный директор – з.д.н. РФ, чл.-кор. РАМН, д.м.н. профессор В.И. Шевцов г. Курган

### Введение

Витамин D-резистентный рахит III типа (фосфат-диабет) является наиболее распространенным заболеванием среди врожденной патологии обмена витамина D [1]. Патогенез фосфат-диабета связан как с наследственными нарушениями метаболизма витамина D, так и с врожденными дефектами реабсорбции фосфата в почечных канальцах. Несмотря на сходство клинической картины, различные формы рахита существенно отличаются по биохимическим показателям.

**Цель** данного исследования – анализ биохимических показателей сыворотки крови детей с витамин D-резистентным рахитом III типа в ходе лечения деформаций нижних конечностей.

Изучали биохимические показатели сыворотки крови и суточной мочи 10 пациентов обоего пола в возрасте от 8 до 12 лет (средний возраст –  $10,0 \pm 1,2$  года) с наследственным витамин D-резистентным рахитом III типа (ФД).

Клиническая картина фосфат-диабета выражалась в низком росте, многоплоскостных деформациях нижних конечностей. Были характерны варусно-антекурвационно-торсионные деформации как бедра, так и голени. Выраженность компонентов деформации являлась индивидуальной.

При лечении деформаций нижних конечностей у больных с фосфат-диабетом использовали полисегментарный монолокальный или полилокальный остеосинтез. Уровень остеотомии определяли вершиной деформации. Интраоперационно осуществляли максимально возможную одномоментную коррекцию всех компонентов деформации. Для предотвращения неврологических и трофических расстройств одномоментная коррекция угловой деформации не превышала  $20^\circ$ , торсионной –  $45^\circ$ .

В период послеоперационной коррекции оси препараты, регулирующие кальций-фосфорный обмен, не применяли во избежание преждевременной консолидации в зоне регенерата. В период фиксации всем пациентам назначался курс кальцийсодержащих препаратов. Препаратом выбора являлся «Кальций-Д3-Никомед» в следующей дозировке: по одной капсуле в день для детей в возрасте 8 – 9 лет и два раза в день для 10 – 12.

В сыворотке крови и суточной моче на анализаторе «Stat Fax 1904» Plus (США), с использованием наборов реактивов фирмы «Vital Diagnostic» (Россия) определяли активность щелочной (ЩФ) и тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТрКФ), концентрацию общего кальция (Ca), неорганического фосфата (P). Содержание оксипролина (ОП) в моче определяли по реакции с реактивом Эрлиха [4]. Глюкуроновые кислоты (ГУК) – в сывороточном гидролизате по реакции с карбазолом [5], сиаловые кислоты (СК) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [6]. Рассчитывали соотношение ЩФ/ТрКФ (индекс фосфатаз, ИФ), произведение кальция и фосфата ( $Ca \cdot P$ ).

В качестве референтных величин исследовали сыворотку крови 20 практически здоровых детей обоего пола в возрасте от 8 до 12 лет (средний возраст –  $10,4 \pm 0,7$  года).

Достоверность различий с нормой находили с использованием непараметрического W-критерия Вилкоксона для независимых выборок. Коэффициент корреляции определяли по Спирмену.

Изученные показатели сыворотки крови и суточной мочи у детей с витамин D-резистентным рахитом III типа отличались от значений здоровых детей (табл. 1).

Отмечены следующие статистически значимые изменения средних показателей:

- высокая активность обеих фосфатаз и отношения ЩФ/ТрКФ;
- сниженная суточная экскреция кальция;
- увеличенная суточная экскреция оксипролина и фосфата.

Кроме того, у детей с ФД обнаруживалась линейная зависимость между активностью ТрКФ и ЩФ:  $r_s = 0,56$  при  $p=0,05$  (рис.), тогда как у здоровых детей корреляция между активностью ТрКФ и ЩФ была незначительной  $r_s = 0,17$  ( $p=0,35$ ).

По абсолютным значениям наблюдалась следующая картина: из 10 обследованных детей у 9 активность ТрКФ, у 8 – ЩФ до начала лечения превышала возрастную норму. В 5 случаях наблюдалась гипофосфатемия сочетанная с гиперфосфатурией и гипокальциурией.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови и суточной мочи здоровых детей и детей с витамин D-резистентным рахитом III типа на этапах лечения деформаций нижних конечностей

Биохимические показатели	Здоровые дети	Дети с витамин D-резистентным рахитом III типа		
		до лечения	1 месяц фиксации	после снятия аппарата
ЩФ, Е/л	164,0; 20 142,2÷173,0	498,7**; 10 428,0÷750,1	528,8**; 5 233,9÷593,4	207,0**#; 5 172,1÷270,9
ТрКФ, Е/л	5,1; 10 4,6÷6,6	10,1**; 10 8,4÷12,5	11,5**; 5 10,4÷13,6	7,8**#; 5 7,3÷8,0
ИФ	27,6; 21 20,9÷31,5	57,8**; 10 52,6÷63,2	36,0*; 5 34,8÷43,6	28,4#; 5 28,2÷33,9
Са, ммоль/л	2,40; 17 2,27÷2,54	2,26; 10 2,16÷2,55	2,49; 5 2,34÷2,85	2,25; 5 2,24÷2,44
Р, ммоль/л	1,33; 17 1,27÷1,58	1,29; 10 1,11÷1,49	1,36; 5 1,17÷1,73	1,63**#; 5 1,49÷1,94
Са*Р	3,32; 17 3,00÷3,80	3,03; 10 2,51÷3,61	3,39; 5 2,74÷4,93	3,98#; 5 3,33÷4,77
ГУК, ммоль/л	3,15; 7 2,97÷3,18	3,45; 7 2,73÷5,25	3,65**; 5 3,58÷3,78	3,16; 5 2,52÷3,28
СК, ммоль/л	3,10; 8 2,91÷3,25	2,37; 8 2,08÷3,33	2,93; 5 2,22÷3,28	2,84; 5 2,65÷2,88
ОП <sub>мочи</sub> , мкмоль/л	0,102; 10 0,072÷0,166	0,210**; 10 0,170÷0,310	0,185*; 5 0,178÷0,203	0,320*; 5 0,250÷0,390
Са <sub>мочи</sub> , ммоль/л	3,22; 9 2,33÷4,09	1,39*; 10 1,11÷3,03	0,68**; 5 0,63÷0,93	2,84; 5 1,46÷4,30
Р <sub>мочи</sub> , ммоль/л	6,00÷10,00*	10,86**; 10 7,29÷12,81	8,52*; 5 7,51÷9,58	11,23*; 5 9,44÷12,49

Примечание: здесь и в таблице 3 результаты представлены в виде медианы; объема выборки; 25÷75-ого перцентиля; \* - достоверные различия со здоровыми детьми при уровне значимости p=0,05 и \*\* - при p=0,01 # - достоверные различия со сроком до лечения при уровне значимости p=0,05; + - литературные данные [2].

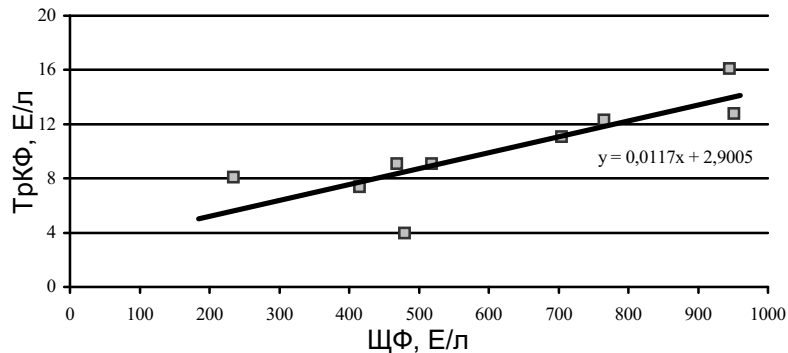


Рис. График зависимости между активностью фосфатаз сыворотки крови пациентов с ФД. Примечание: на графике приведено уравнение линейной регрессии.

Двое пациентов до начала лечения в течение двух месяцев принимали препарат «Кальций-Д3-Никомед» по одной капсуле два раза в сутки (табл. 2). Оказалось, что применение данного препарата до начала лечения незначительно влияло на метаболические процессы обмена неорганического фосфата.

Через месяц фиксации отмечались статистически значимый рост концентрации ГУК в сыворотке крови и существенное снижение суточной экскреции кальция, что наряду со снижением активности ЩФ позволяет предположить преобладание на данном сроке процессов минерализации новообразованного костного регенерата.

После снятия аппарата активность обеих фосфатаз и суточная экскреция оксипролина оставались выше значений референтной группы. Однако уровень ЩФ и ТрКФ у пациентов с ФД относительно начала лечения снижались с 498,7 Е/л до 207,0 Е/л (p=0,05) и с 10,1 Е/л до 7,8Е/л (p=0,05), соответственно.

Сложнее оценить изменения фосфорного обмена. Так, после лечения отмечалось возрастание концентрации фосфата в сыворотке на фоне сохраняющегося повышенного уровня его секреции с мочой. Это вполне объяснимо, учитывая врожденную причину данного заболевания. С одной стороны, нарушение обратной реабсорбции этого иона вызы-

Таблица 2

Изменение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови и концентрации неорганического фосфата в крови и моче пациентов с витамин D-резистентным рахитом III типа, получавших перед началом лечения препарат «Кальций-Д3-Никомед»

Биохимические показатели	Первый пациент			Второй пациент		
	До начала приема препарата	1 месяц после приема препарата	2 месяца после приема препарата	До начала приема препарата	1 месяц после приема препарата	2 месяца после приема препарата
ЩФ, Е/л	944,3	568,0	652,3	727,2	649,4	646,5
[P] <sub>крови</sub> , моль/л	1,15	1,36	1,41	1,35	1,43	1,31
[P] <sub>мочи</sub> , ммоль/л	8,54	9,45	21,36	12,30	7,40	7,18

Таблица 3

Изменение соотношения неорганический фосфат сыворотки крови/фосфат суточной мочи у детей с витамин D-резистентным рахитом III типа на этапах лечения деформаций нижних конечностей

	До лечения	1 месяц фиксации	После снятия аппарата
[P] <sub>КРОВЬ</sub> /[P] <sub>МОЧА</sub>	0,130; 10 0,092÷0,204	0,187; 5 0,132÷0,227	0,144; 5 0,122÷0,206

вало увеличение его содержания в моче, а с другой, применение Кальций-Д3-Никомеда вызывало увеличение концентрации фосфата в сыворотке. В связи с этим мы провели оценку количества фосфата, задерживаемого в организме, до, в ходе и после лечения. Для этого мы рассчитывали соотношение  $[P]_{\text{кровь}}/[P]_{\text{моча}}$  (табл. 3). Оказалось, что в ходе лечения статистически значимых изменений данного соотношения, свидетельствующих о задержке фосфата в организме, не происходило.

**Заключение.** Таким образом, нами показано, что наряду с изменениями показателей кальций-фосфорного обмена, у пациентов с витамин D-резистентным рахитом III типа существенно повышена фосфатазная активность сыворотки крови и экскреция оксипролина. Повышение активности ЩФ свидетельствовало о значительной активации остесинтетических процессов в костной ткани у детей с данной патологией. Однако на фоне нарушения процессов минерализации это приводило к тому, что образующийся «избыточный» органический костный матрикс разрушался, свидетельством чего являлось повышение активности ТрКФ сыворотки и увеличение экскреции оксипролина.

Наблюдаемые изменения показателей кальций-фосфорного обмена в ходе устранения костных деформаций на фоне фармакологической коррекции, на наш взгляд, были связаны с активацией процесса минерализации костной ткани, что в

конечном счете способствовало формированию анатомической целостности кости в зоне дефекта. Однако наличие врожденного дефекта, связанного с обменом фосфата, в итоге приводило к восстановлению дооперационных значений биохимических показателей. В связи с этим для пациентов с данной патологией необходим постоянный контроль уровня фосфата в крови и моче и активности ЩФ сыворотки. Полученные результаты также указывают на перспективность использования ТрКФ в качестве дополнительного критерия в диагностике различных форм рахита.

## Литература

1. Герасимов, А.М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии / А.М. Герасимов, Л.Н. Фурцева. — М. : Медицина, 1986. — 240 с.
2. Колб, В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.Г. Камышников. — Минск : Беларусь, 1976. — 312 с.
3. Комаров, Ф.И. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин. — М. : МЕДПРЕСС, 1999. — 232 с.
4. Bergman, I. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline / I. Bergman, R. Lexley // *Anal. Chem.* — 1963. — N 12. — P. 1961—1965.
5. Bitter, T. A modified uronic acid carbazole reactions / T. Bitter, H.M. Muir // *Anal. Biochem.* — 1962. — Vol. 4, N 4. — P. 330—334.
6. Warren, R. The thiobarbituric acid assay of sialic acids / R. Warren // *J. Biol. Chem.* — 1959. — Vol. 234, N 8. — P. 1971—1975.