Лечащий врач №09, 2019

Неклассические рахиты у детей: витамин D-зависимый и витамин D-резистентный

В. М. Студеникин

Помимо классической формы рахита (витамин D-дефицитного или нутритивного), в доступной отечественной и зарубежной литературе рассматриваются рахит недоношенных детей (так называемая «остеопения недоношенных детей» или «метаболическая болезнь костей недоношенных детей»), а также витамин D-зависимая и витамин D-резистентная формы рахита [1–9]. Последние в меньшей мере знакомы большинству педиатров, а за последние годы представления о них претерпели некоторые изменения [10–12]. В этой связи ниже будут представлены обновленные сведения о двух неклассических формах рахита — упомянутых выше витамин D-зависимом и витамин D-резистентном рахитах.

Витамин D-зависимый рахит

Его синонимом является «псевдовитамин D-дефицитный рахит». Это заболевание, которое было описано в 1961 г., следует отличать от витамин D-дефицитного рахита. В настоящее время не подлежит сомнению, что витамин D-зависимый рахит относится к числу наследственных заболеваний (тип наследования аутосомно-рецессивный) [1, 8–11].

Принято выделять два основных типа витамин D-зависимого рахита (ВДЗР). Расположение генных локусов хромосом при обоих типах болезни в настоящее время известно (при 1-м типе — 12q14, а при 2-м типе — 12q12-q14) [1, 8, 10]. Dursun F. и соавт. (2019) указывают, что для 1-го типа ВДЗР самой частой является мутация *Intron-1* [10].

В электронной базе данных OMIM рубрика #264700 соответствует ВДЗР типа 1A (VDDR1A, рахит с дефицитарным гидроксилированием витамина D — недостаточность 1-альфа, 25-гидроксивитамина D_3, 1-альфа-гидроксилазная недостаточность, 25-гидроксихолекальциферол-1-гидроксилазная недостаточность), локус 12q14.1. Рубрика #600081 соответствует ВДЗР типа 1B (VDDR1B), называемому также недостаточностью 25-гидроксивитамина D_3 или рахитом с селективной недостаточностью псевдовитамина D_3 вследствие дефицита 25-гидроксилазы, локус 11p15.2. Рубрика #277440 предусмотрена для ВДЗР типа 2A (VDDR2A), имеющего несколько альтернативных названий (наследственный витамин D-резистентный рахит, генерализованная резистентность к 1,25-дигидроксивитамину D, гипокальциемический витамин D-резистентный рахит, синдром рахита-алопеции), локус 12q13.11. Рубрика OMIM #600785 отображает ВДЗР типа 2B с нормальными рецепторами витамина D (VDDR2B) [1].

1-й тип витамин D-зависимого рахита обусловлен имеющимся почечным дефицитом 25-оксихолекальциферола-1-гидроксилазы с недостаточным образованием 1,25-диоксихолекальциферола. Дефицит 1-альфа-гидроксилазы почек закономерно приводит к недостаточному синтезу 1,25(OH)-D_3, сопровождающемуся нарушениями всасывания кальция (Ca) в кишечнике (гипокальциемия), что является причиной вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Результатом перечисленных изменений являются рахитоподобные деформации скелета [1, 8–11].

Развитие 2-го типа витамин D-зависимого рахита является следствием имеющейся нечувствительности так называемых органов-мишеней (кожи, почек, ЖКТ, скелетной системы) к вышеупомянутому 1,25-диоксихолекальциферолу (при отсутствии нарушений синтеза этого важнейшего метаболита). Поскольку образование метаболитов витамина D не нарушено, содержание 1,25-дигидроксивитамина D_3 оказывается либо в пределах возрастной нормы, либо даже несколько повышенным [1, 8–11].

Витамин D-зависимый рахит обычно проявляется уже в первом полугодии жизни (в возрасте 3–6 месяцев), то есть тогда же, когда могут выявляться признаки витамин D-дефицитного рахита. Значительно реже клинические проявления заболевания появляются у детей, достигших возраста 5–6 лет (то есть уже не относятся к раннему детскому возрасту) [8, 9].

Как и при витамин D-дефицитном рахите, при витамин D-зависимой форме болезни первыми появляются симптомы со стороны нервной системы (беспокойство, повышенная возбудимость, раздражительность и т. д.). «Скелетные» признаки обычно присоединяются несколько позже, им сопутствуют нарушения мышечного тонуса (гипотония различной степени выраженности). Эпизодически могут отмечаться судороги (клонико-тонические), нередко провоцируемые гипокальциемией, а также гипертермическими реакциями [1, 8, 9].

Имеющиеся признаки болезни неуклонно нарастают к концу первого года жизни симптомокомплекс, наличие которого позволяет установить диагноз витамин D-зависимого рахита, становится очевидным. Для витамин D-зависимого рахита характерно выраженное прогрессирующее течение [8, 9].

Сравнительно частым симптомом 2-го типа витамин D-зависимого рахита (отличающим его от 1-го типа болезни, а также от других видов рахита) считается выраженная алопеция (тотальная или субтотальная), развивающаяся у детей на втором году жизни (в возрасте 12–18 месяцев) [1, 8, 9]. В частности, об этом сообщает M. Thakur (2019) [11].

Помимо описанных выше клинических признаков болезни, мало отличимых от таковых классического рахита (за исключением алопеции, присущей 2-му типу псевдовитамин D-дефицитного рахита), в процессе диагностики витамин D-зависимого рахита немалая роль отводится проведению лабораторных исследований:

1) биохимическое определение уровня содержания в крови (общего и ионизированного) Ca (отмечается снижение уровня общего Ca до 1,7–2,0 ммоль/л, неорганических фосфатов — умеренное снижение до 0,8–0,9 ммоль/л в сыворотке крови);
2) определение уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) крови (не повышается или отмечается лишь незначительное повышение);
3) определение уровня экскреции кальция с мочой (снижение выделения Ca до 0,3 ммоль/24 часа);
4) исследование уровня (суточной) экскреции аминокислот с мочой (гипераминоацидурия, достигающая 1,0–1,5 г за 24 часа);
5) содержание 25-гидроксивитамина D_3 в крови (N = 12–56 нг/мл);
6) определение уровня 1,25-дигидроксивитамина D_3 в крови [1, 8–11].

Из рентгенологических изменений для витамин D-зависимого рахита характерны следующие: нарушения структуры костной ткани (истончение кортикального слоя трубчатых костей, наличие системного остеопороза), нарушения роста и развития костей (задержка появления ядер окостенения, увеличение метаэпифизарных отделов, расширение зон роста и т. д.) [8, 9].

Препараты витамина D (эргокальциферол или холекальциферол), назначаемые в сравнительно высоких дозах (от 30 тысяч до 60 тысяч МЕ/сут), иногда используются для лечения врожденного витамин D-зависимого рахита, но подобная терапия считается недостаточно эффективной и адекватной. Значительно более эффективно лечение 1,25-дигидроксивитамином D_3 (препараты Оксидевит или кальцитриол). Оксидевит (1-альфа-гидрокси D_3) назначают в по 0,5–3,0 мкг/сут. Кальцитриол $1{,}25(OH)_2D_3$ назначают в суточной дозе 0,5–1,0 мкг/сут (курс продолжительностью 4–8 недель при 1-м типе болезни) [8, 9].

При 2-м типе витамин D-зависимого рахита требуются более высокие дозы кальцитриола, превышающие в 30 раз таковые при лечении витамин D-зависимого рахита 1-го типа (то есть порядка 15–30 мкг/сут) [1, 8, 9].

При 2-м типе витамин D-зависимого рахита обязательным мероприятием является назначение детям препаратов Ca и фосфатов (PO_4). Препараты кальция (глюконат, лактат, хлорид или карбонат) принято давать в количестве до 2,0 г в день, в зависимости от содержания Ca в конкретной используемой лекарственной форме [8, 9].

Глицерофосфат кальция и Фитин — это препараты фосфора, нашедшие наиболее широкое применение в клинической практике в Российской Федерации (их назначают по 0,05–0,2 г два-три раза в день и 0,05–0,25 г три раза в день соответственно) [8, 9].

С целью улучшения утилизации вводимых минеральных веществ принято пользоваться подкисленным питьем или назначать пациентам цитратные смеси. Среди последних наиболее широко известны смеси Шолля и Лайтвуда, которые различаются по концентрации входящих в их состав лимонной кислоты и цитрата натрия, а также по способу дозирования. Смесь Шолля (лимонной кислоты — 140,0 мл, цитрата натрия — 98,0 мл на 1 л дистиллированной воды) дается на протяжении суток в количестве 50–100 мл (со сладким питьем), а смесь Лайтвуда (лимонной кислоты — 24,0 мл, цитрата натрия — 40,0 мл на 0,4 л дистиллированной воды) назначается по 1 чайной/десертной ложке 3 раза в день [8, 9].

На фоне проводимого лечения не реже 1 раза в 2 недели контролируют биохимические показатели крови (уровни общего Ca и неорганических PO_4) и мочи (экскреция Ca и PO_4) — во избежание развития передозировки витамина D. Гипервитаминоз D является наиболее грозным осложнением, которого приходится опасаться при проведении терапии витамин D-зависимого рахита [1, 8, 9].

Витаминотерапия (помимо витамина D) включает назначение витамина A (ретинола) и бета-каротина (его провитамина), витамина C (аскорбиновой кислоты), витамина E (токоферола ацетат) в возрастной дозировке. Рациональное питание призвано обеспечить детям адекватное поступление макронутриентов, минеральных веществ и микроэлементов [9].

При неэффективности проводимой (или при позднем начале) терапии прибегают к хирургическому лечению (ортопедической коррекции) скелетных нарушений, среди которых доминируют деформации нижних конечностей, могущие препятствовать нормальному самостоятельному передвижению пациентов [1, 8, 9].

При своевременном начале лечения и его осуществлении в полном объеме патологический процесс считается обратимым. Отмечается выраженная положительная динамика со стороны биохимических показателей крови и мочи. Процесс сопровождается положительной клинической динамикой (обратное развитие симптомов со стороны нервной, мышечной и костной систем) [1, 8, 9].

Витамин D-резистентный рахит

Его синонимами являются следующие: витамин D-рефрактерный рахит, гипофосфатемический рахит, фосфат-диабет, Х-связанная гипофосфатемия.

Термином «витамин D-резистентный» объединяют гетерогенную группу наследственно обусловленных заболеваний с нарушением метаболизма витамина D [1, 8, 9].

При витамин D-резистентном рахите (ВДРР) основное значение имеют первичные нарушения реабсорбции PO_4 в почечных канальцах (дефект проксимальной тубулярной мембраны). Одновременно отмечается вторичное нарушение процессов активации витамина D (или нарушение его конверсии в активный метаболит). В итоге возникает сочетанный дефект реабсорбции Ca и PO_4 в почках, препятствующий нормальному транспорту указанных минеральных веществ в организме. Патогенез витамин D-резистентного рахита окончательно не изучен [1, 8, 9, 12, 13].

Клиническая симптоматика витамин D-резистентного рахита зависит от того или иного клинико-биохимического варианта, которых к настоящему времени насчитывается не менее четырех (некоторые исследователи предлагают рассматривать даже несколько подтипов для каждого варианта болезни). Ниже перечислим лишь основные клинические варианты ВДРР:

- 1-й вариант витамин D-резистентного рахита (манифестация заболевания на первом году жизни, умеренные скелетные деформации, хорошая реакция на терапию препаратами витамина D);
- 2-й вариант ВДРР (манифестация на втором году жизни, выраженные изменения со стороны костной системы, резистентность даже к высоким дозам витамина D);
- 3-й вариант ВДРР (манифестация после 6-летнего возраста, выраженные скелетные деформации, резистентность к витамину D);
- 4-й вариант ВДРР (клинические признаки появляются чаще на втором году жизни, отмечается повышенная чувствительность к препаратам витамина D и клинико-лабораторная симптоматика гипервитаминоза D) [1, 8, 9].

При всех клинических вариантах витамин D-резистентного рахита отмечаются все классические признаки витамин D-дефицитного рахита за исключением нарушений мышечного тонуса. A. Rothenbuhler и соавт. (2019) сообщают о высокой частоте встречаемости среди пациентов с Х-связанным гипофосфатемическим рахитом случаев краниального синтостоза и мальформации Арнольда–Киари 1-го типа (опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавливанием продолговатого мозга) [14].

О наличии витамин D-резистентного рахита свидетельствуют следующие биохимические показатели:

1) снижение уровня содержания (неорганических) фосфатов в сыворотке крови;
2) гиперфосфатурия (> 20 ммоль/сут);
3) повышенный клиренс PO_4 почками (4–5-кратное увеличение по сравнению с возрастной нормой);
4) возрастание активности щелочной фосфатазы;
5) снижение уровня циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D3 в плазме крови [1, 8, 9, 15].

Рентгенологическая картина при витамин D-резистентном рахите характеризуется наличием следующих признаков:

1) рыхлая, «ноздреватая» структура костей;
2) расширение метафизов длинных трубчатых костей, наличие поперечных полос уплотнения;
3) расширение эпифизарных ростковых зон, разрыхленность и нечеткость субхондральных пластинок;
4) варусная деформация шеек бедренных костей;
5) дугообразная деформация диафизов бедренных и больших берцовых костей [1, 8, 9, 16].

P. Jin и соавт. (2019) и S. Sako и соавт. (2019) сообщают о новой мутации (в гене PHEX), ассоциированной с витамин D-резистентным рахитом [17, 18].

Хотя заболевание называется витамин D-резистентным рахитом, обычно проводится его терапия препаратами витамина D или одним из его метаболитов (Оксидевит, кальцитриол). Обычно доза витамина D около 50 тысяч МЕ/сут оказывается достаточной для достижения лечебного эффекта.

Существуют следующие противопоказания для терапии препаратами витамина D и его синтетическими аналогами:

1) наличие гиперкальциурии (определяется при использовании пробы Сулковича или кальций-

креатининового коэффициента (ККК), что более предпочтительно);
2) индивидуальная непереносимость витамина D (преимущественно при 4-м варианте витамин D-резистентного рахита) [1, 8, 9].

Назначение препаратов витамина D должно сопровождаться приемом солей фосфора (около 1,0–3,0 г/сут). Поэтому в терапии заболевания широко используются препараты фосфора и кальция, а также практикуется длительное (до 6 месяцев) назначение цитратных смесей. Существует и противоположное мнение, в соответствии с которым витамин D не является эффективным при витамин D-резистентном рахите. Следовательно, при его лечении необходимо использовать фосфаты и кальцитриол [15].

Для оценки эффективности тяжести и клинических исходов витамин D-резистентного рахита T. D. Thacher и соавт. (2019) предложили оценочную шкалу, основанную на рентгенологических критериях [19].

В апреле 2018 г. в США появился новый препарат для лечения ВДРР, созданный на основе моноклональных антител (МКА); он получил название буросумаб (burosumab) — реализуется под торговым названием Крисвита (Crysvita). Его применению посвящены публикации R. J. Gordon, M. A. Levine (2019), E. A. Imel и соавт. (2019), F. Perwad и A. A. Portale (2019) [20–22].

Хирургическое лечение ВДРР проводится детскими ортопедами лишь при строгом соблюдении следующих условий:

1) отсутствие ощутимого клинического эффекта от консервативной терапии;
2) наличие грубых скелетных деформаций;
3) у больного отмечается стойкая клинико-лабораторная ремиссия (на протяжении не менее 1,5–2 лет);
4) имеет место закрытие эпифизов;
5) прием препаратов витамина D был прекращен по меньшей мере за 4–6 недель до планируемого оперативного вмешательства [1, 8, 9, 23].

У детей с витамин D-резистентным рахитом продолжительность жизни чаще оказывается обычной. Сопутствующим состоянием является выраженная малорослость, которая ухудшает качество жизни детей. При тяжелых формах витамин D-резистентного рахита у пациентов нередко отмечается значительное укорочение верхних и нижних конечностей (сочетанное).

Описанные выше неклассические формы рахита не вполне рутинны, но требуют внимания со стороны представителей различных педиатрических специальностей.

Литература

1. Nelson textbook of pediatrics / Kliegman R. M., Stanton B. F., St. Geme III J. W., Schor N. F. eds. 20th ed. Philadelphia. Elsevier. 2016. 3474.
2. Студеникин В. М. Рахит недоношенных детей // Вопр. совр. педиатрии. 2002; 1 (2): 46–49.
3. Студеникин В. М. Рахит недоношенных детей: неклассическая форма рахита // Лечащий Врач. 2019; 6: 30–33.
4. Соматоневрология новорожденных и детей грудного и раннего возраста. В кн.: Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография) / Под ред. Шамансурова Ш. Ш. и Студеникина В. М. Ташкент: Издательско-полиграфический творческий дом «O'Qituvchi», 2010. С. 343–366.
5. Рахит(ы) и другие витамин D-дефицитные состояния у детей. В кн.: Детская нейродиетология. Соматоневрологические аспекты: монография / В. Студеникин, С. Турсунхужаева. Saarbrücken (Germany): «LAP — Lambert Academic Publishing GmbH & Co.KG». 2012; 105–133.
6. Рахиты. В кн.: Нейродиетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2012. С. 520–534.
7. Неонатальная неврология (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. и Шамансурова Ш. Ш. М.: Медфорум, 2014. С. 277–282.
8. Студеникин В. М., Рывкин А. И. Рахит, рахитоподобные состояния и спазмофилия. В кн.: Избранные лекции по педиатрии / Под ред. Баранова А. А., Шиляева Р. Р., Каганова Б. С. М.: Династия, 2005. С. 485–507.
9. Студеникин В. М., Николаев А. С. Витамин D-зависимый и витамин D-резистентный рахит у детей // Вопр. практ. педиатрии. 2006; 1 (1): 66–68.
10. Dursun F., Özgürhan G., Kirmizibekmez H., Keskin E., Hacihamdioglu B. Genetic and clinical characteristics of patients with vitamin D dependent rickets type 1A // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2019; 11 (1): 34–40.
11. Thakur M. Familial vitamin D-dependent rickets Type 2A: A report of two cases with alopecia and oral manifestations // J. Oral Maxillofac. Pathol. 2019; 23 (Suppl. 1): 130–133.
12. Bitzan M., Goodyer P. R. Hypophosphatemic Rickets // Pediatr. Clin. North Am. 2019; 66 (1): 179–207.
13. Bergwitz C., Miyamoto K. I. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy // Pflugers Arch. 2019; 471 (1): 149–163.
14. Rothenbuhler A., Fadel N., Debza Y., Bacchetta J., Diallo M. T., Adamsbaum C., Linglart A., Di Rocco F. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) // J. Bone Miner. Res. 2019; 34 (3): 490–496.

15. Emma F., Cappa M., Antoniazzi F., Bianchi M. L., Chiodini I., Eller Vainicher C., Di Iorgi N., Maghnie M., Cassio A., Balsamo A., Baronio F., de Sanctis L., Tessaris D., Baroncelli G. I., Mora S., Brandi M. L., Weber G., D'Ausilio A., Lanati E. P. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey // Ital. J. Pediatr. 2019; 45 (1): 67.
16. Robinson M. E., AlQuorain H., Murshed M., Rauch F. Mineralized tissues in hypophosphatemic rickets // Pediatr. Nephrol. 2019; Aug. 8. DOI: 10.1007/s00467–019–04290-y. [Epub ahead of print].
17. Jin P., Wang L. H., Mo Z. H. Identification a novel insertion PHEX mutation in a sporadic patient with hypophosphatemic rickets // J. Endocrinol. Invest. 2019; 42 (3): 357–359.
18. Sako S., Niida Y., Shima K. R., Takeshita Y., Ishii K. A., Takamura T. A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets // Hum. Genome Var. 2019; 6: 9.
19. Thacher T. D., Pettifor J. M., Tebben P. J., Creo A. L., Skrinar A., Mao M., Chen C. Y., Chang T., San Martin J., Carpenter T. O. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic Rickets Severity Score // Bone. 2019; 122: 76–81.
20. Gordon R. J., Levine M. A. Burosumab treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets // Lancet. 2019; 393 (10189): 2364–2366.
21. Imel E. A., Glorieux F. H., Whyte M. P., Munns C. F., Ward L. M., Nilsson O., Simmons J. H., Padidela R., Namba N., Cheong H. I., Pitukcheewanont P., Sochett E., Högler W., Muroya K., Tanaka H., Gottesman G. S., Biggin A., Perwad F., Mao M., Chen C. Y., Skrinar A., San Martin J., Portale A. A. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial // Lancet. 2019; 393 (10189): 2416–2427.
22. Perwad F., Portale A. A. Burosumab therapy for X-linked hypophosphatemia and therapeutic implications for CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2019; 14 (7): 1097–1099.
23. Diachkova G. V., Novikov K. I., Effatparvar M. R., Chistova E. A., Diachkov K. A., Novikova O. S., Korkin A. Y., Shikhaleva N. G. Detecting reasons for recurrent deformity in treatment of patients with vitamin D-resistant rickets using diagnostic imaging // J. Orthop. 2019; 16 (4): 325–328.

В. М. Студеникин, *доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ и МАЕ*

ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», *Москва*

Контактная информация: *vmstudenikin@mail.ru*

DOI: 10.26295/OS.2019.23.16.006

Неклассические рахиты у детей: витамин D-зависимый и витамин D-резистентный/ В. М. Студеникин
Для цитирования: Лечащий врач № 9/2019; Номера страниц в выпуске: 34-37
Теги: недоношенные, дети, остеопения, скелетные деформации
