

7. Elborn S. Cystic fibrosis and other organ systems / S.Elborn//Breathe.-2005.-Vol. 1,4. – P. 326-328.
8. Nissim-Rafinia M. Molecular biology of cystic fibrosis: MBTP processing and functions, and classes of mutations / M.Nissim-Rafinia, B.Kerem, E.Kerem // Cystic fibrosis. Third edition, London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. – 2007. – P. 49-58.
9. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children/ S. S. Wang, L. A. O'Leary, S. C. FitzSimmons, M.J. Khoury// J.Pediatr. – 2002. – Vol.141. – P.804-810.

Ильченко С.И.

Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины

Иванусь С.Г.

КУ «Днепропетровская детская городская клиническая больница №2» ДООС»

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ГОРОДА ДНЕПРОПЕТРОВСКА

Аннотация

Проанализированы статистические данные распространенности муковисцидоза у детей и подростков г. Днепропетровска за последние 5 лет. Проанализированы клинико-anamnestические данные, проведена оценка физического развития больных, заключений рентгенологических, сонографических, спирометрических, лабораторных исследований. Уточнена структура заболевания по клиническим формам. Определены основные причины поздней диагностики муковисцидоза у детей в на современном этапе. Изучены факторы, являющиеся причиной снижения качества жизни пациентов, неблагоприятного течения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, подростки, диагностика, прогноз.

Ishchenko S.I.

Dnipropetrovsk Medical Academy

Ivanus S.G.

Dnipropetrovsk Children's Hospital 2

CONTEMPORARY ISSUES OF DIAGNOSTICS AND SPECIAL ASPECTS OF CLINICAL PROGRESSION OF CYSTIC FIBROSIS AMONG CHILDREN OF DNIPROPETROVSK

Summary

Contemporary statistical data regarding spread of cystic fibrosis among children and teenagers for the last 5 years in Dnipropetrovsk has been analyzed. Clinical-anamnesic data has been analyzed; physical assessment of patients with cystic fibrosis has been conducted; assessment of conclusions of radiological, sonographic, spirometric laboratory examinations has been conducted. Pattern of disease according to clinical forms has been specified. Main reasons for delayed diagnostics of cystic fibrosis among children in contemporary conditions have been defined. Factors which lower quality of patients' life and cause unfavorable prognosis of disease progression have been studied.

Keywords: cystic fibrosis, children, teenagers, diagnostics, prognosis.

УДК 616.5-001

МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нетюхайло Л.Г., Іщейкіна Л.К.

Українська медична стоматологічна академія

У статті описаний метаболізм кісткової тканини в нормі та при патології. Показані основні біохімічні методи діагностики порушень метаболізму кісткової тканини. В огляді проаналізовані літературні матеріали за цією тематикою.

Ключові слова: кісткова тканина, метаболізм.

Кісткова тканина складається з органічного матриксу та мінеральної фази. Мінералізований матрикс кісткової тканини – унікальний секреторний продукт остеобластів, виконує ряд важливих функцій: підтримує структуру скелету, являється депо іонів і факторів росту.

Структурними одиницями мінерального компоненту кісток являються кристали гідроксиапатита, які виглядають як тонкі пластини [1, 2, 7, 12, 13].

Аморфний фосфат кальцію може складати 60% мінерального компоненту кісток. Його кількість більша в кістковій тканині ростучого організму, а потім зменшується з віком. [4, 6, 12]. Вірогідно, що аморфний фосфат кальцію являється нестабільним попередником гідроксиапатиту [12].

Кісткова тканина містить також інші види апатитів: карбонатний апатит, фтороапатит та інші, які складають до 5% сухої маси кісткової тканини. Іс-

нують питання стосовно того, утворює цей іон окрему складову мінерального компонента кісткового матрикса у вигляді карбоната кальцію чи повністю зв'язаний з апатитом [1, 8, 12].

Колаген складає приблизно 90% органічного матрикса кісткової тканини і в основному представлений колагеном I типу, хоча є сліди інших типів колагену, таких як V, XI і XII [10, 12, 13, 52, 54, 56]. Не виключено, що ці типи колагену належать іншим тканинам, які, хоча і знаходяться в кістковій тканині, але не входять до складу кісткового матрикса [15, 16, 17].

Неколагенові білки кісткової тканини представлені протеогліканами і гіалуронанами.

Протеоглікани – це клас сполук, що складаються з генетично різних стрижневих білків, утримуючих олігосахариди, приєднані N- і C-глікозидними зв'язками, і ковалентно зв'язані бічні ланцюги глікозаміногліканів (ГАГ). Бічні ланцюги ГАГ складаються з повторюваних сульфатованих субодиниць: хондроїтина, дерматана, кератана чи гепарана. Існує кілька різних видів протеогліканів залежно від стадії розвитку кісткової тканини [36, 38, 39, 51, 55, 56].

В процесі розвитку великий хондроїтинсульфатвмісний протеоглікан (ХСП) був виявлений в пухкій інтерстеціальній мезенхімі приблизно поруч з тією областю, де відбувається формування кісткової тканини. Припускають, що цей протеоглікан захоплює простір майбутньої кістки. Ця функція притаманна саме даному білку, який завдяки великому вмісту сульфату в гідратованому стані здатний замінити значний за обсягом простір [38, 39, 51, 55, 56].

В міру формування кісткової тканини великий ХСП руйнується і замінюється двома малими протеогліканами, що вбудовуються в мінералізований матрикс – декорином і бігліканом. Зі зменшення кількості ХСП відповідно знижується вміст сульфатів, однак, при цьому кількість малих протеогліканів залишається приблизно такою. Є припущення, що всі ці білки беруть участь у міжклітинних взаємодіях [32, 34, 35, 48, 49].

З кісткового матрикса в невеликих кількостях були ізольовані кілька інших типів малих протеогліканів: NARG2, NARG3 [32, 34, 35, 48], PG100 [32, 34, 35, 49], але їхня роль у формуванні мінералізованого матрикса і кістковому метаболізмі поки не відома.

Лужна фосфатаза – цей фермент продукт декількох різних генів і представлений у мінералізованій тканині декількома ізомерами: кістковим, печінковим і нирковим [1, 2, 6, 7, 12, 44]. Лужна фосфатаза, звичайно, прикріплюється до клітинної мембрани за допомогою фосфоїнозитолового типу зв'язку, але може також відриватись від поверхні в різних фазах клітинного циклу чи взаємодіяти з везикулами матрикса [1, 2, 6, 7, 12, 28]. Невідомо точно, як саме лужна фосфатаза активує процес мінералізації кісткового матрикса. Вважають, що дія цього ферменту може здійснюватися шляхом збільшення локальної концентрації іонів фосфату, шляхом відщеплення фосфатних груп від інших протеїнів, шляхом руйнування інгібіторів мінералізації, таких як пірофосфат та шляхом транспортування іонів.

Остеонектин, маючи сайти зв'язування кальцію, здатний зв'язуватися з гідроксиапатитом [3, 44]. Серед усіх видів сполучної тканини, вміст остеонектину найбільший в остеобластах кісткової тканини. Функції білка цілком не вивчені, але припускають, що він регулює проліферацію і взаємодію клітин матрикса [3, 28, 34].

Одним з основних глікопротеїнів, які знайдені у мінералізованому матриксі, є тромбоспондин, що відноситься до RGD-утримуючих білків. Він син-

тезується остеобластами і знаходиться в остеоді. Тромбоспондин опосередковує адгезію кісткових клітин [8, 42, 56].

Фібронектин у кістковій тканині продукується на ранніх фазах остеогенезу (у ході мінералізації матрикса і потім зберігається в мінералізованому матриксі [1, 2, 7, 36].

Остеопонтин багатий аспарагіновою кислотою, що, можливо додає білку здатність зв'язуватися з гідроксиапатитом [1, 2, 3, 7, 26]. Він відіграє роль у транспорті іонів, крім участі у взаємодії клітин і матрикса [1, 2, 3, 7, 42]. Вважається, що цей білок присутній в якості основного компонента цементуючих ліній та lamina limitas і може проявляти також властивості інгібітора процесу мінералізації [1, 2, 3, 7, 12, 39].

Кістковий сіалопротеїн (КСП) дуже специфічний для мінералізованих тканин і був виявлений в кістках, дентині, цементі. Найбільша кількість білка виявляється в цементуючій лінії [39, 42, 43]. Даному білку притаманні дві функції: клітинне прикріплення й участь у мінералізації матрикса.

Gla-утримуючі протеїни – білки, які за допомогою вітаміну D-залежних ферментів піддаються посттрансляційній модифікації, у результаті чого утворюються залишки гамма-карбоксиглутамінової кислоти (gla), що забезпечує здатність зв'язувати Ca²⁺ за допомогою карбоксильних груп [9, 39].

Остеокальцин (ОК) вважається найбільш специфічним білком кісткової тканини. Білок складається з 49 амінокислот [3, 39, 44]. Під час зв'язування остеокальцина з кальцієм або гідроксиапатитом змінюється конформація молекули – приблизно 38% білка здобуває форму α -спіралі [3, 39, 42]. Остеокальцин знаходиться переважно в мінералізованій тканині. Функції цього білка ще до кінця не з'ясовані. Вважається, що остеокальцин служить посередником у мінералізації матрикса, володіючи великою спорідненістю до кальцію. Остеокальцин зв'язаний з тими ділянками матрикса, що мінералізуються відразу після секреції [3, 38]. В ОК три залишки глутамінової кислоти за допомогою вітаміну K-залежного процесу карбоксильються і перетворюються в γ -карбоксиглутамінову кислоту, забезпечуючи тим найвищу здатність до зв'язування з гідроксиапатитом. Припускають, що остеокальцин сповільнює преципітацію гідроксиапатита і може брати участь в регуляції мінералізації матрикса. Секреція ОК у значній мірі залежить від кальцитріолу, що підвищує транскрипційну активність [3, 39, 44].

Крім зазначених білків у кістковій тканині виявляються інсуліноподібні фактори росту (IGF_s) і з'єднуючі їх білки (FGF_s), що трансформують фактор росту (TFR- β), кісткові морфогенетичні білки (BMP_s), тромбодитарний фактор росту (PDGF), ліпопротеїни, колагеназа, тканинні інгібітори металопротеїназ та багато інших [1, 2, 7, 8, 15, 42].

Клітини відіграють дуже важливу роль в процесі мінералізації. Остеоцити підтримують рівень іонної концентрації в кістковій інтерстиціальній рідині і сприяють процесам мінералізації і демінералізації вже обвапненого кісткового матрикса. Остеобласти синтезують колаген та неколагенові білки. Це сприяє подальшому відкладанню мінерального компонента в КТ [10, 12, 56].

Є дані про те, що основну роль в ініціації мінералізації відіграють фібрили колагена I типу. При цьому мінералізація колагенових фібрил розповсюджується дифузно, в той час як обвапнення за рахунок матриксних везикул носить локальний характер. Кристалічна нуклеація ініціюється кальцієзв'язуючими білками або шляхом осаджен-

ня перенасиченого кальцій-фосфатного розчину [3, 39, 55]. Відкладання мінерального компонента в колагенових фібрилах не залежить від їх оточення. Вони мінералізуються за рахунок спонтанної преципітації солей кальцію в активних центрах в присутності лужної фосфатази [1, 2, 12, 26].

В процесі мінералізації велику роль відіграють багато макромолекул, зокрема, трансформуючі фактори росту, остеопонтин, остеокальцин та інші.

Відкладання мінералів в кістковій тканині – це складний процес, який залежить від багатьох факторів: діяльності клітин КТ, наявності матриксних везикул, колагенових фібрил та різних макромолекул, а також екзогенних факторів (наприклад, фізичне навантаження призводить до збільшення розмірів кристалів [1, 2, 7, 8, 12, 23].

Місце і час мінералізації контролюється кісткоутворюючими клітинами шляхом регуляції концентрації іонів і зміни рівнів білків, а також факторами, що стимулюють інгбування мінералізації. Са²⁺-зв'язуючі білки сироватки крові і пірофосфат є інгібіторами кристалізації. Метаболізм кісткової тканини можна охарактеризувати двома різнонаправленими процесами: утворенням нової кісткової тканини остеобластами і руйнуванням – резорбцією старої кістки остеокластами [1, 2, 7, 8, 12, 42, 48]. Кісткова тканина ніколи не буває в стані метаболічного спокою. Органічний матрикс кісткової тканини і мінеральна фаза кісткової тканини постійно перебувають по лініях механічного навантаження. Структурна цілісність скелету підтримується безупинним процесом перебування – ремоделюванням. Існує поняття “одиниць ремоделювання” чи базисних багатоклітинних одиниць кісткової структури (БМЕ) – це ділянки кісткової тканини, у яких і відбувається перебудова кістки. Кількість таких ділянок може досягати 1 мільйона [1, 2, 7, 8, 12, 32, 38]. Поки ще не зовсім зрозуміло, якою саме речовиною ініціюється процес ремоделювання. На самому початку процесу остеокласти виділяють лізосомальні ферменти, за допомогою яких відбувається резорбція кісткової поверхні й утворюється резорбційна порожнина. Тривалість цієї фази складає 15-30 днів. Потім остеобласти мігрують до ерозивної поверхні і заповнюють резорбційну порожнину шляхом синтезу і секреції білків кісткового матрикса, що на 90-95% складаються з колагену 1 типу. Цей процес займає приблизно 80-90 днів. Після утворення білкової матриці відбувається її мінералізація кальцій-фосфорними солями. Мінералізація здійснюється за 7-15 днів [6, 7, 8, 44].

У людей ремоделююча активність зростає з віком [42, 53]. У дорослих людей щорічно оновлюється приблизно 25% губчатої кістки і близько 3% кортикальної кістки. Кількість маси кісткової тканини залежить від балансу між її резорбцією й утворенням одиниць ремоделювання та від числа цих одиниць.

Існує безліч методів одержання інформації про стан кісткової тканини: гістоморфометричні, денситометричні, біохімічні. В даний час біохімічні методи дослідження використовуються частіше, так як є неінвазивними, а також дозволяють безпосередньо одержати інформацію про стан кісткової тканини. Біохімічні маркери відображають підсумкові зміни резорбції і кісткоутворення [8, 15, 16, 38].

До найбільш інформативних маркерів резорбції кісткової тканини відносять наступні показники: тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ), карбокситермінальні тепопептиди колагену 1 типу в крові, а також екскреція кальцію, гідроксипроліну, піридиноліну, дезоксипіридиноліну, карбокси-, амінотермінальних тепопептидів колагену 1 типу і

галактозилосилізіну з сечею. ТРКФ використовується для оцінки активності остеокластів при остеопорозі [27, 38, 42, 47, 48].

Продукти деградації колагену. Колаген 1 типу відзначається великим вмістом гідроксипроліну. Приблизно 50% гідроксипроліна сечі надходить зі зруйнованого колагену КТ [27, 38, 39, 56]. Нові колагенові волокна у позаклітинному матриксі стабілізуються поперечними зв'язками. Існує два види містків між трьома молекулами колагену – деоксипіридинолін (ДП; лізілпіридинолін) і піридинолін (П; гідроксилізілпіридинолін). ДП формується з двох залишків ГЛ і одного залишку лізіна, а П – із трьох залишків [6, 27, 54, 56]. Наявність у сечі молекул з піридиноліновими зв'язками свідчить про активний процес резорбції кісткової тканини [27, 54, 56]. Ці маркери є високочутливими і специфічними.

У процесі резорбції КТ аміно- і карбокситермінальні фрагменти колагену виділяються за прикріпленнями поперечними “зшивками”. Ці фрагменти названі тепопептидами. У сечі вони визначаються імунологічними методами [8, 15, 16, 38, 54, 56].

Галактозилгідроксилізин (ГЛ) при руйнуванні кісткової тканини остеокластами звільняється і потрапляє в кров.

Лужна фосфатаза (ЛФ). Існує три основні ізоферменти ЛФ: печінковий, кістковий і нирковий [1, 2, 7, 8, 42, 44]. ЛФ відноситься до великої групи білків-ферментів, які розміщені на зовнішній поверхні мембран клітин за допомогою глікозилфосфатидилінозола. Зв'язаний з мембраною фермент є тетрамером, а розчинний, циркулюючий у крові, – димером [1, 2, 7, 8, 28, 29]. Фермент дуже важливий у процесі мінералізації. При первинному остеопорозі активність загальної ЛФ, як правило, знаходиться в межах нормальних значень, а активність кісткового ізофермента часто підвищується у людей з високим обміном кісткової тканини. Підвищення активності ЛФ у хворих ОП може бути проявом свіжих переломів кісток при сполученні з остеомаліцією. Значне підвищення активності ЛФ спостерігається при первинному і вторинному ОП, остеомаліції, зв'язаної з дефіцитом вітаміну D [9, 28].

Остеокальцин вважається адекватним маркером швидкості ремоделювання кістки і кісткоутворення [3, 24, 39].

Кінцеві пептиди проколагену 1 типу використовуються в якості маркерів кісткоутворення [17, 42, 54, 56].

Остеопороз (ОП) займає четверте місце серед неінфекційних захворювань [5, 11, 14, 18, 20, 52].

Існує три фактори, які впливають на розмір та масивність скелету:

- 1) генетичний фактор;
- 2) механічне навантаження;
- 3) гормональний статус та характер харчування [4, 42, 49, 50, 51, 55].

Кісткова тканина складається з органічних та мінеральних речовин. Характер харчування впливає на ефективність побудови кісткової тканини. Дефіцит різних речовин призводить до зменшення розміру кісток або їх маси. Одним з головних таких факторів виділяють кальцій. В популяціях розвинених націй, які отримують добре харчування, кальцій являється елементом, кількість якого найбільш часто обмежена [9, 21-23, 26, 42]. Неадекватне вживання кальцію призводить до утворення кісткової тканини з більш тонким кортикальним шаром і меншою кількістю трабекул. Це пов'язано з порушенням співвідношення процесів утворення КТ та її резорбцією [1, 2, 9, 52, 55, 56].

Для формування скелету необхідне нормальне функціонування гіпофіза, наднирників, щитоподібної, прищитоподібної залоз та гонад. Найбільш важливим фактором, який призводить до втрати кісткової маси, являється дефіцит статевих гормонів, особливо естрогенів, в результаті менопаузи або оваріоектомії, що супроводжується зниженням кісткової щільності приблизно на 15% [17, 24, 45, 46, 47, 52].

Остеопороз визначають як системне захворювання скелету, яке характеризується зниженням маси кістки в одиниці об'єму і порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до збільшення ламкості кісток і високого ризику їх переломів. Загальноприйняте визначення остеопорозу, що було сформульовано на міжнародних конференціях з остеопорозу в Копенгагені (1990) і Гонконзі (1993). [5, 29-31, 37, 44]. Виділяють первинний і вторинний остеопороз. Первинний остеопороз розвивається внаслідок менопаузи або старіння. Інволюційний остеопороз об'єднує два різних типи: постменопаузальний, причиною якого є дефіцит естрогенів та сенільний остеопороз, який розвивається внаслідок старіння [33, 40-45, 53]. Вторинний остеопороз розвивається внаслідок багатьох причин, за виключенням старіння та менопаузи: застосування таких лікарських препаратів, як глюкокортикоїди, гепарин, метотрексат. Серед ендокринних розладів, які викликають розвиток остеопорозу, можна назвати гіпертиреоз, гіперкортицизм, цукровий діабет, гіпогонадізм. До розвитку вторинного остеопорозу призводять також захворювання органів травлення (гастректомія, синдром мальабсорбції, захворювання гепатобіліарної системи), захворювання крові (лейкози, лімфоми, анемії), захворювання сполучної тканини (синдром Елерса-Данлоса, синдром Марфана, ревматоїдний артрит), захворювання нирок. Крім вказаних причин звертають увагу на такі фактори, як дія емоційного стресу, іммобілізація, нервово-психічні розлади [5, 7, 19, 33, 34, 39].

Пік кісткової маси формується до 20 років, далі має місце період рівноваги, а з 35-40 років починається вікова фізіологічна втрата кісткової маси зі швидкістю 0,3-0,5% за рік. У жінок після менопаузи втрата кісткової маси досягає 2-5% за рік [5, 42].

При остеопорозі виділяють дві головні характеристики обміну кісткової тканини, кожний з яких веде до зниження маси кісток. Це ОП з високим обміном кісткової тканини, при якому висока резорбція кістки не компенсується адекватним кісткоутворенням, і ОП з низьким обміном кісткової тканини, коли швидкість резорбції кістки нормальна або знижена, а темп кісткоутворення уповільнений [40-45, 25].

В патогенезі постменопаузального ОП головним фактором являється естрогенна недостатність, яка викликає різку втрату кісткової маси. Точний механізм впливу статевих гормонів на стан скелету до кінця не вивчений, але відомо, що при настанні менопаузи (або після кастрації у чоловіків) швидкість процесів ремоделювання різко збільшується. Доказано, що зниження вмісту статевих гормонів підвищує швидкість утворення остеокластів і остеобластів у кістковому мозку за допомогою підвищення продукції та активності цитокинів, які беруть участь у процесах остеокласто- та остеобластогенезу [24, 35, 40, 50].

Естрогени та андрогени мають виражену антиапоптотичну дію відносно остеобластів та остеоцитів [24, 35, 39].

На кісткову тканину важливий вплив здійснюють кальцитропні гормони: паратиреоїдний, кальцитонін та кальцитриол. Паратгормон та 1,25 діоксихолекальциферол є потужними стимуляторами

активності остеокластів і регуляторами абсорбції іонів кальцію та екскрецією їх з кишечника. Кальцитонін пригнічує розвиток остеокластів і стимулює апоптоз цих клітин [1, 2, 5-7, 48].

Серед чинників, які впливають на метаболізм кісткової тканини, важливу роль відіграють тиреоїдні гормони. Надлишкова продукція тироксину та трийодтироніну підсилює катаболізм у кістковій тканині, сприяє збільшенню виділення кальцію та фосфору з сечею [19, 32-34].

На кісткову тканину впливає також інша група системних гормонів – глюкокортикоїди. Їх надлишок призводить до пригнічення процесів остеобластогенезу в кістковому мозку, посилення апоптозу остеобластів та остеоцитів і, відповідно, зниження швидкості формування кісткової тканини.

Дослідження *in vitro* показали, що глюкокортикоїди стимулюють продукцію RANKL (receptor activator of NF- κ B у культурі кісткомозкових стромальних клітин людини [5-7, 8, 35]. При глюкокортикоїдному навантаженні переважає механізм подовження строку життя передіснуючих остеокластів, опосередкований RANKL.

В регуляції процесів остеобластогенезу беруть участь два ключові фактори: BMP-2 (bone matrix protein) і фактор транскрипції (Cbfa1-2 – core binding factor). Надлишок глюкокортикоїдів прямо пригнічує їх експресію. Крім цього дана група гормонів знижує продукцію інсуліноподібних факторів росту, які стимулюють активність PPAR2 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor).

Є чимало інформації щодо остеопоротичних змін в кістковій тканині пародонта за різних умов. Резистивні судини щелеп високочутливі до вазоконстрикторних впливів симпатичної нервової системи, у відповідь на які тонус судин може перевищувати вихідний в 4-7 разів. Регуляторні механізми, які контролюють кровопостачання пародонта, характеризуються високою функціональною рухливістю та пристосованістю до екзогенних впливів [40-45, 50].

Дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного відростка тісно пов'язані із структурно-функціональним станом кісткової системи, а також з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішньої перебудови кісток скелету [5-8, 23, 37].

Лікування остеопенії та остеопорозу потребує призначення специфічних препаратів (кальцитонін, анаболічні стероїди, бісфосфонати) для тривалої підтримуючої терапії [12, 25, 38, 40, 42].

Головною причиною розвитку переломів у пацієнтів з остеопорозом являється величина кісткової маси. І цей фактор є головним при розробці терапевтичних заходів, направлений на збільшення та стабілізацію кісткової маси [38, 40-45].

До препаратів, які зменшують втрату кісткової маси за рахунок зниження кісткової резорбції відносять так звані антирезорбтивні засоби: кальцій, естрогени, кальцитонін, бісфосфонати, препарати вітаміну D.

Існує інша група препаратів, які викликають відновлення втраченої кісткової маси зп рахунок стимуляції кісткоутворення. До них відносяться: фторид натрію, анаболічні стероїди, фактори росту [9, 14, 24, 42].

Бісфосфонати являються аналогами ендogenous пірофосфату. Вони мають дуже велику спорідненість до кристалів гідроксиапатиту. Механізм дії бісфосфонатів на ремоделювання кісток ще не зовсім з'ясовано, але вважають, що ця група речовин інгібує розчинення кристалів гідроксиапатитів та, можливо, знижує активність остеокластів [5-8, 12, 41].

На остеобластах знаходяться рецептори до естрогенів [5-8, 24, 38]. Можливо, остеобласти контролюють активацію ремоделювання [1, 2, 44]. Естрогени інгібують також продукцію та секрецію ІЛ-1 периферичними моноцитами. Естрогени стимулюють продукцію остеобластами інсуліноподібних факторів *in vitro* і можуть підвищувати вміст ІПФР-1 в плазмі [8, 12, 24, 42, 44].

Крім цього естрогени прямо впливають на абсорбцію кальцію та підвищують активність ниркової 1-гідроксилази, яка бере участь в утворенні 1,25-діоксихолекальциферолу [24, 33, 45].

Прогестагени потенціюють дію естрогенів на скелет. Підсилюючий ефект пов'язаний з анаболічною дією прогестагенів [42, 46, 47, 50].

Чоловічі статеві гормони здійснюють анаболічний ефект на кісткову тканину. Існують дані щодо стимуляції андрогенами кісткоутворення як *in vitro*, так і *in vivo* [50, 55, 56].

У клінічній практиці останнім часом використовують чотири препарати кальцитоніну: лосося, вугра, свині і людини. Гіпокальціємічний ефект каль-

цитоніну лосося і вугра в десятки разів перевищує ефективність такого людини чи свині. Це пояснюється неоднаковою чутливістю до кальцитонінових рецепторів [24, 32, 34, 40, 50].

Кальцитонін вважається потужним інгібітором активності остеокластів, а, відповідно, і кісткової резорбції. Доказом цього являється зниження рівня кальцію в сироватці крові і зниження рівня таких маркерів резорбції як піридинолін, деоксипіридинолін та n-телопептидів колагену в сечі. [1, 2, 15, 16, 42]. Кальцитонін попереджає вивільнення кальцію із КТ.

Таким чином, проблема впливу емоційних факторів на метаболізм кісткової тканини та шляхи корекції метаболічних змін в ній недостатньо розкриті, зокрема не з'ясовані питання про характер змін органічного і мінерального компонентів за умов емоційного стресу та його поєднання з недостатністю гонад. Цей аспект досліджень є досить актуальним, якщо врахувати вікові інволюційні зміни статевих залоз та підвищену вразливість людей похилого віку до психоемоційного впливу [40-45, 48, 49].

Список літератури:

- Ахкубекова Н.К. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных с диффузным токсическим зобом / Н.К. Ахкубекова // Проблемы эндокринологии. – 1997. – №5. – С. 12-16
- Бруско А.Т. Структурные основы, условия возникновения и механизмы адаптационных и компенсаторных реакций в костях / А.Т. Бруско // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – №3. – С. 25-28
- Вербовой А.Ф. Профессиональные остеопатии / А.Ф. Вербовой // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – №4. – С. 37-41.
- Герасимова А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии / А.М. Герасимова, Л.Н. Фурцева. – М.: Медицина, 1986. – 240 с.
- Головач І.Ю. Поширеність остеопорозу та частота переломів кісток у пацієнтів із ревматоїдним артритом і при тривалій глюкокортикоїдній терапії / І.Ю. Головач // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2002. – №1. – С. 55-59
- Григоровский В.В. Биохимические показатели метаболизма межклеточного вещества соединительной ткани, коррелирующие с морфометрическими признаками поражения длинной кости при открытом асептическом переломе / В.В. Григоровский // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, №1. – С. 67-72
- Жилкин Б.А. Структурная организация минерального компонента пластинчатой кости и процесс его формирования / Б.А. Жилкин // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 6. – С. 590-598.
- Загорська І.О. Метод морфометрії у вивченні структурно-функціонального стану кісткової тканини / І.О. Загорська // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – № 3. – С. 84-86
- Калашніков А.В. Вплив додаткових доз кальцію та вітаміну D3 на структурно-функціональну організацію кісток / А.В. Калашніков // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – № 2. – С. 42-45
- Ким Зон Чхол. Изменение биохимических характеристик коллагена и состояния воды хряща при остеоартрозе / Ким Зон Чхол // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 498-505
- Крысь-Пугач А.П. Остеоимический синдром и остеопороз у детей и подростков / А.П. Крысь-Пугач // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 2. – С. 35-38
- Магомедов С. Особенности биохимических изменений в метаболизме костной ткани у больных сколиотической болезнью / С. Магомедов // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – № 3. – С. 67-70
- Малишкіна С.В. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / С.В. Малишкіна // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 4-15
- Мащенко І.С. Патогенетичні аспекти остеопорозу міжальвеолярних перетинок при генералізованому пародонтиті у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / І.С. Мащенко // Медичні перспективи. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 81-83
- Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани (часть 1) / Б.И. Минченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 1. – С. 8-15
- Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани (часть 2) / Б.И. Минченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 11-17
- Минченко Б.И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Б.И. Минченко // Лабораторная медицина. – 2000. – № 3. – С. 45-59
- Олійник В.А. Вторинний остеопороз при ендокринній патології / В.А. Олійник // Проблеми остеології. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 51-58
- Олійник В.А. Системна патологія кісткової тканини при захворюваннях щитоподібної залози: клініка, діагностика, профілактика і лікування / В.А. Олійник // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 257-273
- Олейник В.А. Ендокринний остеопороз / В.А. Олейник // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 65-79
- Пішель І.М. Роль генетичних факторів у розвитку остеопорозу / І.М. Пішель // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 99-108.
- Поворознюк В.В. Остеопороз і вік / В.В. Поворознюк // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 12-27
- Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / В.В. Поворознюк // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 1. – С. 53-61
- Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування / В.В. Поворознюк // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1998. – № 1 (додаток). – С. 98-112
- Поворознюк В.В. Міакальцик у профілактиці та лікуванні хворих з метаболічними захворюваннями скелета / В.В. Поворознюк // Український медичний часопис. – 1999. – Т. 2, № 10. – С. 49-56

26. Поворознюк В.В. Системный остеопороз в развитии заболеваний пародонта / В.В. Поворознюк // Вісник стоматології. – 1997. – № 4. – С. 554-556
27. Риггз Лоренс Б., Мелтон III. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Лоренс Б. Риггз, III. Мелтон. – СПб.: ЗАО “Изд-во БИНОМ”, 2000. – 560 с.
28. Рожинская Л.Я. Остеопороз: Диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена / Л.Я. Рожинская // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 5. – С. 11-17
29. Фищенко В.Я., Рой И.В. Особливості остеохондрозу хребта у людей похилого віку // Проблеми остеології. – 1998. – Т. 1, № 2-3. – С. 118-120
30. Цейтлин О.Я. Эпидемиология остеопороза / О.Я. Цейтлин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – № 3. – С. 54-57
31. Шрамкова Катарина, Туряница Иван, Росток Лариса. Епідеміологія остеопорозу в Словацькій республіці та в світі / Шрамкова Катарина, Туряница Иван, Росток Лариса // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2003. – Вип. 19. – С. 141-144
32. Beresford J.N. Analysis of the proteoglycans synthesized by human bone cells in vitro / J.N. Beresford // J. Biol. Chem. – 1987. Vol. 262. – P. 17164-17172.
33. Bianchi A. Osteoporosis: the effect on mandibular bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses / A. Bianchi // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 231-239
34. Bianco P. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues / P. Bianco // J. Histochem. Cytochem. – 1990. – Vol. 38. – P. 1549-1563.
35. Bosse A. Divergent and co-localization of the two small proteoglycans decorin and proteoglycan-100 in human skeletal tissues and tumors / A. Bosse // J. Histochem. Cytochem. – 1993. – Vol. 41. – P. 13-19.
36. Brown D.C. Characteristics of the in vitro interaction of a small proteoglycan (PGII) of bovine tendon with type I collagen / D.C. Brown // Matrix. – 1989. – Vol. 9. – P. 468-478.
37. Edwards B.J. Osteoporosis in elderly men / B.J. Edwards // Clin. Geriatrics. – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 17-25
38. Coldberg H.A. Mineral-binding proteoglycans of fetal porcine calvarial bone / H.A. Coldberg // J. Biol. Chem. – 1988. – Vol. 263. – P. 12902-12101.
39. Fisher L.W. Rurification and partial characterization of small proteoglycans I and II, bone sialoproteins I and II, and osteonectin from the mineral compartment of developing human bone / L.W. Fisher // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 9702-9708.
40. Franzen A. Characterization of proteoglycans from the calcified matrix of bovine bone / A. Franzen // Biochem. J. – 1984. – Vol. 224. – P. 59-66.
41. Fujimoto T. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants / T. Fujimoto // Int. J. Oral. Maxillofac implants. – 1998. – Vol. 13, № 2. – P. 183-189
42. Hildebolt C.F. Osteoporosis and oral bone loss / C.F. Hildebolt // Dentomaxillofac Radiol. – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 3-15
43. Jeffcoat M.K. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss / M.K. Jeffcoat // Ann Periodontal. – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 312-321
44. Jeffcoat M.K. Preterm birth, osteoporosis, and periodontal disease / M.K. Jeffcoat // Compend Contin Edue Dent Suppl. – 2000. – № 30. – P. 5-11
45. Karsh J. Diagnostic challenges in osteoporosis / J. Karsh // Can. Fam. Phys. – 2001. – Vol. 47, № 6. – P. 1244-1250
46. Neer R.M. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal woman with osteoporosis / R.M. Neer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, № 19. – P. 1434-1441
47. Orwoll E. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men / E. Orwoll // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 9. – P. 604-610
48. Orwoll E.S. Osteoporosis in men / E.S. Orwoll // N. Dimens osteop. – 1999. – Vol. 1, № 5. – P. 2-8
49. Ovr-Walker B.J. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / B.J. Ovr-Walker // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160, № 14. – P. 2161-2166
50. Pasco J.A. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study / J.A. Pasco // Am. J. Obstet. By necol. – 2000. – Vol. 182, № 2. – P. 265-269
51. Prince C.W. Metabolism of rat bone proteoglycans in vivo / C.W. Prince // J. Biochem. – 1983. – Vol. 216. – P. 589-596
52. Semea E.L. Risk factors for low bone mineral density in children and adults with Crohn's disease / E.L. Semea // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 135, № 4. – P. 593-600
53. Shirai H. Effect of calcium supplementation on bone dynamic of the maxilla, mandible and proximal tibia in experimental osteoporosis / H. Shirai // J. Oral Rehabil. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 287-294
54. Surgure SP, Gordon MK, Seyer J., Dublet B. van der Rest M, Olsen BR. Immunoidentification of type XII collagen in embryonic tissues // J. Cell. Biol. – 1989. – Vol. 109. – P. 939-945.
55. Toole B.P. Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins / B.P. Toole // Curr. Opin Cell Biol. – 1990. – Vol. 2. – P. 389-844.
56. Vuorio E. The family of collagen genes / E. Vuorio // Annu.Rev. Biochem. – 1990. – Vol. 59. – P. 837-872.

Нетюхайло Л.Г., Ищейкина Л.К.

Украинская медицинская стоматологическая академия

МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Аннотация

В статье описан метаболизм костной ткани в норме и при патологии. Показаны основные биохимические методы диагностики нарушений метаболизма костной ткани. В обзоре проанализированы литературные материалы по этой теме.

Ключевые слова: костная ткань, метаболизм.

Net'ukhaylo L.G., Izeikina L.K.
Ukrainian Medical Stomatological Academy

BONE METABOLISM IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Summary

The article describes the bone tissue metabolism in normal and pathology. It shows the basic biochemical methods of diagnostics of metabolic disorders of bone tissue. The review analyzes literary materials on this topic.

Keywords: bone, metabolism.

УДК 616.12-008.46-036.12

РАНГОВА СТРУКТУРА ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА І ЇХ КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю.

Харківський національний медичний університет

У роботі проведено ранжування відхилень параметрів метаболізму заліза від групи порівняння для побудови рангових структур і комплексної оцінки порушень роботи ланок обміну заліза у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності. Провідні місця в структурі порушень гомеостазу заліза у хворих з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності, зайняли коефіцієнт насичення трансферину, сироваткове залізо і рівень гепсидину. Основним патогенетичним механізмом анемії на тлі хронічної серцевої недостатності є дисбаланс між доставкою заліза до еритробластів та високою активністю еритропоезу. При цьому обмеження доставки заліза виявилася більш вираженою, ніж еритропоетична активність.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза.

За даними епідеміологічних досліджень чотирирічна виживаність хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) сягає 50 %, половина пацієнтів з клінічно вираженою ХСН помирає протягом року. Висока частота щорічної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН складає близько 40 % і вимагає великих економічних витрат [1, 2, 3, 4].

Одним з чинників, що впливає на прогноз і клінічний перебіг ХСН, є супутня анемія. За даними великим проспективних досліджень, зниження рівня гемоглобіну (Hb) зазначено у 14 – 49 % хворих на ХСН [5]. Виразність анемії тісно пов'язана з тяжкістю клінічних проявів серцевої декомпенсації та ризиком смерті даної когорти хворих.

Причини, що призводять до зниження рівня Hb у даної когорти хворих різноманітні. Обговорюється роль дефіциту Fe абсолютного або функціонального характеру як результат надмірної активності гепсидину – центрального регулятора метаболізму Fe – внаслідок цитокінової активності [6, 7]. Невивченим залишається питання щодо виразності порушень тих чи інших ланок обміну Fe у анемічних пацієнтів з ХСН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Мета дослідження – провести ранжування відхилень параметрів метаболізму Fe від групи порівняння для побудови рангових структур і комплексної оцінки порушень роботи ланок обміну Fe у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 158 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної

хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік 71.42±8.66 років). До основної групи увійшли 88 анемічних хворих на ХСН. Групу порівняння складала 70 хворих на ХСН без анемії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовано напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Hb у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Hb менш 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього – від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого – 69 г/л та менш.

Серед пацієнтів основної групи ХСН II ФК діагностовано у 38 хворих, III ФК – 30 хворого та IV ФК – 20 хворих. Аналізуючи лабораторні показники згідно класифікації анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості у 30 хворих та тяжкого – у 18 хворих основної групи.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастроуденоскопію в разі потреби. Імуноферментним методом визначали концентрацію розчинного рецептора трансферину