

ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ФОРМУВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ

Кінаш М.І., Дзюбан Л.В., Брезніцька М.І., Мацько А.А.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль

Резюме. У статті висвітлені основні механізми формування кісткової тканини у дітей: процеси ремоделювання і моделювання. Показана роль остеобластів, остеокластів, остеоцитів, вітаміну D, гормонів росту, генетичного фактору, кишкової абсорбції та фізичної активності у формуванні кісткової тканини. Обґрунтовано, що саме недосконале формування кісткової тканини у дітей зумовлює надалі розвиток остеопорозу і його ускладнень.

Ключові слова: кісткова тканина, діти, остеопороз.

До недавнього часу вважали, що остеопороз (ОП) – «хвороба похилого віку», та на жаль, результати досліджень свідчать, що він доволі часто буває у дітей і підлітків [2, 5, 10, 11, 13]. Це пояснюється погіршенням екологічних умов середовища, збільшенням кількості генетично обумовлених захворювань, незбалансованим харчуванням, низькою фізичною активністю, а також структурно-функціональними особливостями дитячого організму, які зумовлюють підвищену чутливість органів до дії шкідливих факторів, особливо у критичні періоди розвитку: раннього пре- та постнатального онтогенезу, першого року життя, пре- та пубертатного віку [1, 13-15, 26]. Упродовж перших двох-трьох десятиліть життя, найчастіше у віці 10-17 років, відбувається досягнення піку кісткової маси. Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), яка формується до 25-30 років, визначає фактори розвитку ОП та ризик виникнення остеопоротичних переломів у похилому віці [1, 14-17, 26]. Тому стає зрозумілою необхідність вивчення особливостей формування кісткової тканини (КТ) з метою профілактики ОП, що впливає на якість і тривалість життя у майбутньому [14, 27, 30].

Кісткова тканина – це динамічна система, в якій упродовж усього життя людини відбуваються процеси руйнування старої кістки та утворення нової, що і становить цикл ремоделювання. У відповідний проміжок часу кісткове ремоделювання відбувається в окремих одиницях кісткової структури — базисній багатоклітинній структурі, функцією якої є підтримка кісткового балансу [18, 19]. До цієї одиниці ремоделювання входять остеобласти (ОБ), остеокласти (ОК), активні мезенхімальні клітини, капілярні петлі [19, 21]. Цикл кісткового ремоделювання

складається з чотирьох фаз: фази спокою, фази резорбції, фази формування нової кістки, фази спокою із заново утвореною кістковою структурною одиницею.

На даний час вважається, що ОБ походять з мезенхімальних клітин кісткового мозку, а ОК – з моноцитів крові. Тривалість життя ОБ – 3 місяці, а ОК – 2 тижні.

Уперше ОБ були описані Г. Поммером у 1885 році. У зрілій пластинчастій кістці вони зустрічаються у двох формах: 1) активні ОБ – кубічні або циліндричні клітини з тонкими відростками. Вони розташовуються на поверхні кістки у зонах кісткоутворення і покривають 2-8% загальної кісткової поверхні; 2) варіант термінальної трансформації ОБ – пласкі клітини, що покривають 70-80% кісткової поверхні в скелеті дорослої людини. Ці клітини утворюють гематоцелюлярний бар'єр кістки. ОК – великі багатоядерні клітини, які характеризуються високою активністю тартрат-резистентної кислоти фосфатази [19, 21, 35].

Кісткове ремоделювання починається із виділення остеокластами лізосомних ферментів, які резорбують кісткову поверхню, внаслідок чого утворюється резорбційна порожнина. У зрілій кістці 0,1-1% поверхні займають лакуни, що містять ОК (активна резорбція), 5-10% поверхні займають порожні лакуни (неактивна резорбція). Під дією вивільнених остеокластами ферментів і водневих іонів відбуваються розчинення і деградація матриксу кістки. Ключову роль у формуванні, диференціюванні та активності ОК відіграють фактори некрозу пухлини: RANK, RANKL, OPG, які є молекулярними посередниками інших медіаторів ремоделювання кісткової тканини.

RANK — рецептор-активатор ядерного фактора κB , експресується на поверхні гемопоетичних клітин-попередників ОК, рецептор для RANKL. RANKL — ліганд рецептора-активатора ядерного фактора κB , експресується на ОБ і стромальних клітинах, а також Т-лімфоцитах та ін. RANKL зв'язується з RANK, що знаходяться на попередниках ОК, стимулює диференціювання і активність ОК, інгібує апоптоз ОК. OPG — остеопротегерин, розчинний «помилковий» рецептор RANKL, конкурентно гальмує зв'язування RANKL з RANK, тим самим блокує утворення ОК, підвищує масу кістки. Система RANKL/RANK/OPG, а точніше баланс між продукцією RANK і OPG, займає центральне місце в регуляції резорбтивної активності ОК. Процес резорбції тривалістю близько 2 тижнів закінчується утворенням порожнини резорбції [2, 19, 21, 35].

Остеобласти мігрують до виразкової поверхні кістки, заповнюють резорбційну порожнину, синтезуючи і утворюючи протеїни кісткового матриксу, які на 90-95% складаються з колагену I типу. У зоні формування нової кістки знаходяться 300-400 ОБ, за період 8-9 днів вони синтезують шар остеїда (немінералізований матрикс) товщиною 12 мкм. Швидкість утворення остеїда — 25 мкм/добу. Після утворення білкового матриксу, відбувається його мінералізація солями кальцію та фосфору. Кожен десятий ОБ після завершення формування кісткової речовини виявляється замуrowаним у мінералізований матрикс і перетворюється на остеокит (ОЦ). Решта ОБ залишаються на поверхні кістки і переходять в неактивний стан, утворюючи бар'єр плоских клітин. Термін активного життя ОБ становить 10-20 діб. ОЦ локалізуються в кісткових лакунах у товщі мінералізованого кісткового матриксу. Кожна клітина контактує з сусіднім ОЦ за допомогою тонких відростків, що лежать у кісткових каналцях. ОЦ нормальної кістки забезпечують внутрішньокістковий транспорт поживних речовин, мінералів і продуктів метаболізму, тим самим сприяють координації активності кісткових клітин [19, 35].

Фаза резорбції триває близько 15-30 діб, утворення білкової матриці заново утвореної кістки — близько 80-90 діб, мінералізації — від 7 до 15 діб, фаза спокою із заново утвореною базисною багатоклітинною одиницею — близько 900 діб [18, 19].

Процес ремоделювання в скелеті дорослої людини охоплює 10% вільної кісткової поверхні, у той час як решта знаходиться у стані спокою, тоді як у дітей до 60% кісткової поверхні ремодулюється [27, 35]. Ремоделювання КТ продовжується протягом усього життя і веде до повної заміни «старого» скелету на «новий» кожні 10 років [32].

Процеси ремоделювання протікають більш активно в трабекулярній кістці, тому ознаки ОП раніше з'являються в хребцях, оскільки хребет на 95% складається з трабекулярної тканини. Витончення трабекул і порушення їх структури розцінюють як основний дефект при ОП, бо в умовах порушеного ремоделювання достатнє формування нової кісткової тканини неможливе і кісткові втрати стають незворотними.

Для дитячого організму, крім ремоделювання КТ, характерним є й моделювання, при якому формується нова КТ в іншому місці, ніж зруйнована [15, 19]. Під час росту подовження кістки відбувається за рахунок ростового хряща, а її розширення — за рахунок відкладання новоутвореної КТ в субперіостальному кістковому просторі. У цей період відбувається активна мінералізація кістки. Тому будь-які порушення кальцій-фосфорного гомеостазу у даний час призводять до змін МЩКТ.

Найбільш високий рівень позитивного кальцієвого балансу спостерігається в періоди активного росту (вік до одного року і 10-17 років). Періоди інтенсивного росту та активного накопичення кісткової маси збігаються за часом. З віком, у міру росту кісток у довжину, збільшується МЩКТ, яка сягає піку до 25-30-річного віку. Далі настає період відносної рівноваги до 40-45 років. За даними ряду авторів, до 16-17 років формується 80% кісткової маси (Поворознюк В.В., 2001; Magarey A.M. et al., 1999; Milinorsky A. et al., 1998). У 17 років дівчатка мають 93% щільності КТ від максимальної у жінок, хлопці — 86% від найбільших показників у чоловіків [27]. Найбільш інтенсивне збільшення показників МЩКТ залежно від віку спостерігається від 10 до 17 років у хлопців, з прискоренням темпів накопичення у віці 15-16 років та від 10 до 13 років у дівчаток [15, 17, 26, 33]. Це можна пояснити більш раннім закінченням пубертатного дозрівання у дівчаток (у 14 років), ніж у хлопчиків (у 16 років).

У віці (10-14 років) накопичення кісткової маси найбільш активне і становить 7-8% на рік,

а за весь період складає 45% [15, 17, 29]. Вік 10-14 років, як і період раннього пре- і постнатального онтогенезу є критичним для формування КТ. Ретенція кальцію в організмі людини у цей час сягає 400 міліграм за добу. За накопиченням кісткової маси у дитячому і підлітковому віці можна визначати фактори й оцінити ризик розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів у похилому віці [14, 15, 29, 30, 36]. Усе це вказує на те, що профілактику ОП треба починати проводити з дитячого віку, а саме створювати сприятливі умови для досягнення відповідної МЩКТ, а також піку кісткової маси, які запобігають розвитку ОП і впливають на якість та тривалість життя.

Формування піку кісткової маси – процес генетично визначений для кожного організму. За даними різних авторів, генетичний фактор визначає 50-80% МЩКТ [15, 17, 24, 26, 27, 29]. На МЩКТ впливають також: рівень добового споживання кальцію та вітаміну D (особливості харчування), рівень фізичної активності, сон, гормональні фактори, функціональний стан травного каналу, наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту [15, 17, 33].

Оптимальний розвиток КТ у дітей першого року життя забезпечує достатня кількість спожитого кальцію і вітаміну D з їжею за добу [3, 4, 6, 8, 15, 22]. У пре- та пубертатному віці для формування піку кісткової маси, важливе значення має кількість спожитого кальцію з їжею за добу, а також фізична активність, рівень естрогенів у дівчаток. Кальцій і фізична активність на 3-5 та 4-7%, відповідно, впливають на формування піку кісткової маси [15, 17]. Якщо з їжею надходить достатня кількість кальцію, а фізична активність відповідає віку – то ризик остеопоротичних переломів стегна зменшується на 50% [20, 31, 34].

Основним механізмом регуляції обміну кальцію у дітей є зміни рівня кишкової абсорбції. При споживанні 250-300 мг кальцію на добу у віці до 6 місяців абсорбується близько 50-60% від його надходження, надалі інтенсивність кальцієвої абсорбції зменшується до 40% і становить від 140 до 500 мг на добу залежно від рівня споживання та віку [3, 6, 8, 17, 22, 23]. При добовому споживанні кальцію понад 1200 мг підвищення щільності кісток не відбувається [17, 22]. Всмокування кальцію відбувається у тонкому відділі кишечника, шляхом простої (за допомогою жовчних кислот) та активної дифузії (за до-

помогою $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитріолу) і кальцій-зв'язуючого білка (кабельдину)). Кальцитріол зв'язується з рецепторами вітаміну D в ентероцитах та підвищує абсорбцію кальцію у тонкому кишечнику за допомогою генів транслокації кальцію (Christakos S. et al., 2007; Haussler M.R. et al., 2008). Вважають, що TRPV6 є ключовим геном кальцієвих каналів у кишечнику, від якого залежать всмоктування кальцію, і відповідно, мінералізація кісткової тканини (Bianco S.D. et al., 2007). Кальцитріол і рецептори вітаміну D контролюють експресію що найменше 11 генів, які відповідають за стан кісткової тканини та мінеральний обмін (Noda M. et al., 2009). Порушення обміну вітаміну D, зокрема зниження його рівня в крові, через недостатнє надходження в організм з їжею та недостатній синтез в шкірі дитини негативно відображаються на формуванні щільності КТ [2, 21, 25].

Малорозчинні сполуки Ca^{2+} з'єднуючись із жовчними кислотами, утворюють мило, більш пристосоване до всмоктування. Жовчні кислоти беруть безпосередню участь у транспорті іонів Ca^{2+} через кишкову стінку при пасивній абсорбції [6, 9, 15, 19, 20]. Якщо споживання кальцію є нижчим від норми, недостатня його абсорбція дещо компенсується зменшенням рівня ниркової екскреції, але щільність КТ у період формування піку кісткової маси буде низькою.

Неменш важливу роль у підтримці кальцій-фосфорного балансу у організмі відіграють вітамін D та його активні метаболіти [2, 18, 27, 35]. Зокрема, існують експериментальні дані, які демонструють здатність вітаміну D пригнічувати вивільнення фактору некрозу пухлини- α (ФНО- α), який стимулює кісткову резорбцію, інгібує формування кістки, індукуює гіперкальціємію [2, 18, 19, 27, 35].

Вітамін D_3 за нормальних умов надходить у організм дитини з їжею або синтезується в шкірі під дією ультрафіолетового опромінення зі свого попередника – 7-дегідрохолестеролу. У крові, з'єднавшись з вітамін-D-зв'язуючим білком, вітамін D_3 транспортується в печінку, де розподіляється по клітинах цього органу – ретикулоцитах і гепатоцитах.

У мікросомах і мітохондріях гепатоцитів вітамін D_3 гідроксилується 25-гідроксилазою на 25-гідроксихолекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Ця сполука є транспортною формою вітаміну D_3 і важливим біоактиватором. Низька концентрація $25(\text{OH})\text{D}_3$ є пусковим фізіологічним механізмом

для підтримки обміну вітаміну D₃ та кальцію і фосфору у організмі. Ретикулоцитам відведена роль депо вітаміну D, звідки він потрапляє в гепатоцити. Це має важливе значення, оскільки при достатньому введенні вітаміну D₃ в організм дитини протягом 30 діб він накопичується в ретикулоцитах, чим підтримується його фізіологічний рівень впродовж 2-3 місяців. Наступний етап метаболізму 25(OH)D₃ відбувається в епітелії проксимальних ниркових каналців, де під дією 1-гідроксилази утворюється 1,25-дигідроксихолекальциферол (1,25(OH)₂D₃), а під дією 24R-гідроксилази – 24R,25-дигідроксихолекальциферол (24R,25(OH)₂D₃) – активні метаболіти вітаміну D₃. 24R,25(OH)₂D₃ – сполука, яка діє повільно, але тривало, сприяючи депонуванню кальцію та фосфору в кістках, контролює утворення кісткового матриксу при достатньому надходженні кальцію та фосфору до ділянок осифікації, модулює проліферацію остеобластів [2, 4, 6, 14, 18, 19].

1,25(OH)₂D₃ (кальцитріол) переноситься до клітин-мішеней в кишечнику, КТ, нирках. У кишечнику він реагує з ядерним рецептором ентероцитів, результатом чого є фосфорилування рецепторного комплексу. Рецепторний комплекс ентероцитів активує специфічні гени, під контролем яких в ентероцитах тонкої кишки утворюється кальцій-зв'язуючий білок, Са-АТФ-аза, актин та інші білки, внаслідок чого зростає всмоктування кальцію і фосфору [2].

У нирках кальцитріол збільшує реабсорбцію кальцію і фосфору шляхом активізації транспортних білків.

Достатній рівень фізичної активності в пубертатному періоді є також одним з основних факторів, які запобігають розвиткові ОП [5, 13]. Результати досліджень доводять позитивний зв'язок між рівнем фізичної активності та МЩКТ. Динамічне фізичне навантаження викликає гідродинамічні ефекти, перш за все в ділянці епіфізарного хряща, забезпечує достатню його трофіку, збереження структури і процеси енхондрального остеогенезу [12]. Переважно статичні навантаження навпаки призводять до появи вогнищ функціональної перебудови з ділянками зниження мінералізації КТ. Фізичне навантаження повинно бути в межах адаптаційних можливостей організму, при стресових навантаженнях КТ, яка формується, буде дефектною [15].

Важливим фактором у формуванні КТ є належний рівень секреції гормонів, які регулюють ріст [21, 22]. У перші три роки життя головну роль в регуляції росту, диференціюванні тканин, у тому числі й кісткової, відіграють тиреоїдні гормони. Навіть субклінічний гіпотиреоз з компенсаторною гіперплазією щитоподібної залози може призвести до затримки росту, зниження репродуктивної функції та інтелекту [14, 22, 31]. Від трирічного віку для гармонічного росту дитини важливе значення має соматотропний гормон. Достатній рівень секреції соматотропного гормону і залежних від нього факторів росту сприяє лінійному росту кісток [7, 8, 12]. У пубертатному періоді статеві гормони забезпечують стрибок росту, дозрівання КТ, сприяють закриттю зон росту в кістках і, відтак, визначають завершальне формування скелету [17, 21, 26, 29].

Висновок. Таким чином, саме у дитячому віці недосконале формування кісткової тканини зумовлює надалі розвиток остеопорозу і його ускладнень. Основними механізмами формування кісткової тканини у дітей на відміну від дорослих є не тільки ремодельовання, а й моделювання, які забезпечуються резорбтивною активністю остеокластів, внаслідок балансу між продукцією RANK і OPG, синтезом протеїнів кісткового матриксу остеобластів та координацією активності кісткових клітин остеоцитами за допомогою внутрішньокісткового транспорту поживних речовин, мінералів і продуктів метаболізму. На формування кісткової тканини великий вплив мають генетичний фактор, кишкова абсорбція кальцію, рівень гормонів, які регулюють ріст в довжину, та фізична активність дитини.

Література

1. Горішня О.В. Екологія довкілля і стан здоров'я дітей. Антропогенна дія нітратів // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – №1. – С. 60-65.
2. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика і лікування / За ред. Проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовскі. – К.: Издатель Заславський А.Ю., 2015. – 262 с.
3. Квашина Л.В., Апуховська Л.І., Родіонов В.П. Особливості кальцій-фосфорного обміну у здорових дітей в сучасних умовах та оптимізація методів профілактики його порушень // Перинат. та педіатр. – 2004. – №1. – С. 29-32.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей: Руководство для врачей / М.: 2005. – 70 с.
5. Крисюк А.П., Кінчя-Полицук О.Г., Гайко О.Г. Остеопороз у дітей та підлітків: класифікація, діагностика, лікування // Проблеми остеології. – 1998. – Т.1, №1. – С. 41-45.

6. Лобода В.Ф., Кінаш М.І. Участь печінки в підтриманні кальцій-фосфорного гомеостазу в організмі // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – №1. – С. 52-55.
7. Лукьянова Е.М., Белоусов Ю.В., Денисова М.Ф. Гастроэнтерология детского возраста – проблемы и перспективы // Проблемы медицинской науки та освіти. – 2002. – №3. – С. 5-7.
8. Мальцев С.В., Архитова Н.Н., Шакирова Э.М., Колесниченко Т.В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей // Практическая медицина. – 2009. – №7 (39). – С. 9-13.
9. Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – №4.
10. Побел А.Н. Действие химических токсикогенов на костную и хрящевую ткань // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1998. – №2. – С. 143-151.
11. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика (методичний посібник) / Київ, 2001. – 28 с.
12. Поворознюк В.В., Віленський А.Б. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування костної ткани у дітей в нормі і при впливі радіаційного фактора // Вестник физиотерапии и курортологии. – 1999. – Т.5, №3. – С. 79-85.
13. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Фізичний розвиток, стан фактичного харчування та структурно-функціональний стан кісткової тканини в дітей та підлітків України // Проблеми остеології. – 2002. – Т.5, №1. – С. 3-13.
14. Проблеми остеопорозу / За ред. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 446 с.
15. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – №5. – С. 25-32.
16. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий: Методическое пособие для врачей / Под ред. Е.И. Маровой. – М.: Медицина, 1997. – 40 с.
17. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
18. Сухарська Т.В., Шманько В.В., Крицький І.О. Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюваннях печінки // Вісник наукових досліджень. – 2000. – №2. – С. 8-10.
19. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон / М.: Анахарсис, 2005. – 240 с.
20. Щеплягина А.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Возрастные особенности минерализации костной ткани у детей // Росс. педиатрический журнал. – 2002. – №6. – С. 37-39.
21. Щеплягина И.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко М.В. Остеопения у детей диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей / М., 2005. – 40 с.
22. Audi L., Carrascosa M.R. Genetic determinants of bone mass // Hormone Res. – 1999. – №51. – P. 105-123.
23. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Intern Med. – 2007. – 167 (16). – P. 1730-1737.

Повний список літератури знаходиться в редакції

EFFECT OF VITAMIN D ON THE FORMATION OF BONE IN CHILDREN

Kinash M.I., Dzyuban L.V., Breznitska M., Matsko A.A.

*«Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevskogo Ministry of Health of Ukraine»,
Ternopil*

Summary. In this article showed the main mechanisms of the bone tissue forming in children: processes of remodeling and modeling. Showed the role of osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, vitamin D, growth hormones, genetic factor, bowel absorption and physical activity in the bone tissue forming. Proved that only imperfect forming of bone tissue in children causes in future development of osteoporosis and its complications.

Key words: bone tissue, children, osteoporosis.