

# **ПРОБЛЕМИ ОСТЕОПОРОЗУ**

**За ред. проф. Ковальчука Л.Я.**

Тернопіль  
“Укрмедкнига”  
2002

ББК 54.18  
П 78  
УДК 616.71-007.234

**Автори:**

док. мед. наук, проф. Ковальчук Л.Я., чл. кор. АМН України, док. мед. наук, проф. Сміян І.С., доктори мед. наук: проф. Андрейчин М.А., проф. Банадига Н.В., проф. Боднар Я.Я., проф. Венгер І.К., проф. Гнатюк М.С., проф. Ляпіс М.О., проф. П'ятночка І.Т., проф. Савула М.М., проф. Сміян С.І., проф. Стародуб Є.М., проф. Швед М.І., проф. Шідловський В.О., Шкробот С.І., проф. Файфура В.В.; кандидати медичних наук: Бабінець Л.С., Багірян І.О., Балацька Н.І., Вишнеvsька Н.Ю., Герасимчук П.О., Геряк С.М., Горішний І.М., Дейкало І.М., Жулкевич І.В., Зоря А.В., Ковальчук О.Л., Корильчук Н.І., Косовська Т.М., Кравченко Н.С., Ліщенко Н.О., Лобода В.Ф., Мартинюк Л.П., Мартинюк Л.П., Марценюк В.П., Масик О.М., Мороз І.М., Олійник О.В., Рузібаєв Р.Ю., Самогальська О.Є., Синицька В.О., Цяпа Н.А., Ясній О.Р.; лікарі: Барладин О.Р., Бударна О.Ю., Кінаш М.І., Отченашенко В.А., Погурська С.О., Рогальський І.О., Романюк Л.Б., Сахарова І.С., Сохор Н.Р.

**Рецензент:**

доктор медичних наук, проф. **Боднар Я.Я.**

П 78 **Проблеми остеопорозу/** За ред. проф. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.– 446 с.

ISBN 966-673-030-8

В монографії представлені сучасні погляди на епідеміологію, патогенез, діагностику та лікування остеопорозу. Маючи перший в Україні багаторічний досвід використання двофотонного рентгенівського денситометра автори детально наводять результати науково-дослідної роботи Тернопільської державної медичної академії присвячені вдосконаленню методів розпізнавання та терапії вторинного остеопорозу та дають їм об'єктивну оцінку. Продемонстровані особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини при експериментальному остеопорозі та в клініках терапевтичного (внутрішні хвороби, педіатрія, неврологія, фтизіатрія, інфекційні хвороби) та хірургічного профілю. Обґрунтовані можливості та доцільність проведення своєчасних профілактичних та лікувальних заходів щодо даного захворювання.

ББК 54.18  
УДК 616.71-007.234

ISBN 966-673-030-8

© Л.Я. Ковальчук та ін., 2002

## ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ .....	5
ВСТУП .....	7
<b>I. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	
1. ЕПІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ( <i>Ковальчук Л.Я.</i> ) .....	9
2. ПАТОГЕНЕЗ ( <i>Ковальчук Л.Я., Сміян С.І., Файфура В.В.</i> ) .....	22
3. ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ( <i>Сміян С.І.</i> ) .....	36
4. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ( <i>Сміян С.І.</i> ) .....	50
5. МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНІВСЬКОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ ( <i>Ковальчук Л.Я., Сміян С.І., Жулкевич І.В., Масик О.М.</i> ) .....	57
5.1. Жінки .....	57
5.2. Чоловіки .....	66
6. КЛАСИФІКАЦІЯ ( <i>Ковальчук Л.Я., Сміян С.І.</i> ) .....	75
7. МАТЕМАТИЧНІ ТЕОРІЇ ТА АЛГОРИТМИ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ РЕКОНСТРУКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ( <i>Марценюк В.П., Ковальчук О.Л., Жулкевич І.В.</i> ) .....	78
8. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ( <i>Ковальчук Л.Я., Сміян С.І.</i> ) .....	95
9. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ( <i>Гнатюк М.С.</i> ) .....	113
<b>II. СПЕЦІАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	
1. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ .....	133
1.1. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з гастроентерологічною патологією ( <i>Ковальчук Л.Я., Стародуб Є.М., Зоря А.В.,     Боднар Я.Я., Рузібзаєв Р.Ю.</i> ) .....	133
1.2. Хронічний гастродуоденіт у дітей ( <i>Лобода В.Ф., Ясній О.Р., Балацька Н.І.</i> ) .....	147
2. ГЕМАТОЛОГІЯ .....	171
2.1. Залізодефіцитна анемія ( <i>Жулкевич І.В., Сміян С.І.</i> ) .....	171
2.2. Мієломна хвороба ( <i>Сміян С.І., Жулкевич І.В.</i> ) .....	178
3. ГЕПАТОЛОГІЯ .....	203
3.1. Хронічний гепатит ( <i>Андрейчин М.А., Вишневська Н.Ю.</i> ) .....	203
3.2. Цироз печінки ( <i>Стародуб Є.М., Ковальчук О.Л., Самогальська О.Є.</i> ) .....	214
3.3. Жовчнокам'яна хвороба та остеопороз у жінок в перименопаузальному і менопаузальному періодах ( <i>Ковальчук О.Л.</i> ) .....	217
3.4. Патологія гепатобіліарної системи у дітей ( <i>Лобода В.Ф., Кінаш М.І.</i> ) .....	222
4. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ .....	229
4.1. Цукровий діабет у дорослих ( <i>Швед М.І., Отченашенко В.А.</i> ) .....	229
4.2. Діабетична остеоартропатія ( <i>Ляпіс М.О., Герасимчук П.О.</i> ) .....	243
4.3. Цукровий діабет у дітей ( <i>Сміян І.С., Сахарова І.С.</i> ) .....	255
4.4. Дифузний токсичний зоб ( <i>Дейкало І.М.</i> ) .....	261
4.5. Ендемічний зоб у дітей ( <i>Сміян І.С., Романюк Л.Б.</i> ) .....	264

4.6. Остеопороз при нирковій формі первинного перпаратиреозу (Шідловський В.О.) .....	268
4.7. Первинний гіпотиреоз (Швед М.І., Мартинюк Л.П., Геряк С.М.) .....	275
5. НЕВРОЛОГІЯ .....	284
5.1. Поперековий остеохондроз з неврологічними проявами (Шкробот С.І., Сохор Н.Р.) .....	284
5.2. Розсіяний склероз (Шкробот С.І., Бударна О.Ю.) .....	297
6. НЕФРОЛОГІЯ .....	307
6.1. Хронічна ниркова недостатність у дорослих (Сміян С.І., Мартинюк Л.П.) .....	307
6.2. Захворювання нирок у дітей (Сміян І.С., Цяпа Н.А., Горішній І.М., Ліщенко Н.О., Багірян І.О.) .....	325
7. ПУЛЬМОНОЛОГІЯ .....	335
7.1. Хронічний обструктивний бронхіт та бронхіальна астма у дорослих (Сміян С.І., Олійник О.В., Барладин О.Р.) .....	335
7.2. Бронхолегеневі захворювання у дітей (Сміян І.С., Мороз І.М., Косовська Т.М.) .....	347
7.3. Бронхіальна астма у дітей (Сміян І.С., Банадига Н.В., Рогальський І.О.) .....	352
7.4. Запальні захворювання легень, саркоїдоз, рак (Савула М.М., Кравченко Н.С.) .....	362
7.5. Туберкульоз (П'ятничка І.Т., Грищук Л.А.) .....	374
8. РЕВМАТОЛОГІЯ .....	379
8.1. Анкілозуючий спондилоартрит (Сміян С.І., Масик О.М.) .....	379
8.2. Ревматоїдний артрит у дорослих (Сміян С.І., Масик О.М., Корильчук Н.І.) .....	397
8.3. Ревматоїдний артрит у дітей (Сміян І.С., Сипицька В.О.) .....	416
8.4. Первинний остеоартроз (Сміян С.І., Бабінець Л.С.) .....	421
9. СУДИННА ХІРУРГІЯ .....	435
9.1. Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок (Ковальчук Л.Я., Венгер І.К.) .....	435
ВИСНОВОК .....	442

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АС	– анкілозуючий спондилоартрит
АХГ	– алкогольний хронічний гепатит
БА	– бронхіальна астма
Бф	– біфосфанати
ВАХГ	– вірусно-алкогольної етіології хронічний гепатит
ВГ	– вірусний гепатит
ВХГ	– вірусний хронічний гепатит
ГБС	– гепатобіліарна система
ГВ	– гепатит В
ГЛ	– галактозилгідроксилізін
ГН	– гострий гломерулонефрит
ГК	– глюкокортикоїди
ГН	– гломерулонефрит
ГП	– гідроксипролін
ГРТ	– голкорефлексотерапія
ГС	– гепатит С
ДОАП	– діабетична остеоартропатія
ДПК	– дванадцятипала кишка
ДТЗ	– дифузний токсичний зоб
ЕЗТ	– естрогензамісна терапія
Е	– ендогенна інтоксикація
ЗГТ	– замінна гормональна терапія
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ІЗЦД	– інсулінозалежний цукровий діабет
ІІ	– інтерлейкіни
ІР	– індекс Рохліна
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПФРІ	– інсуліноподібний фактор росту-І
КaТ	– кальцитонін
КМ	– кісткова маса
КТ	– кісткова тканина
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛПОНЩ	– ліпопротеїди особливо низької щільності
ЛФ	– лужна фосфатаза
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
МДА	– малоновий диальдегід
МКІ	– метакарпальний індекс
МХ	– мієломна хвороба
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НЗЛ	– неспецифічні захворювання легень
ОА	– остеоартроз
ОП	– остеопороз
ОХХ	– остеохондроз хребта
П	– піридінол
ПВХ	– поперековий відділ хребта

ПГ	–	простагландини
ПОХ	–	поперековий остеохондроз
ПТГ	–	паратгормон
РА	–	ревматоїдний артрит
РС	–	розсіяний склероз
сГК	–	системні глюкокортикоїди
СЕІ	–	синдром ендогенної інтоксикації
СКТ	–	спінальна комп'ютерна томографія
СМП	–	середньомолекулярні пептиди
ССД	–	синдром стопи діабетика
СТ	–	стандартна терапія
СТГ	–	соматотропний гормон
ТК	–	тарtratрезистентна кисла фосфатаза
ТТГ	–	тиротропний гормон
Ф	–	фосамакс
ФНС	–	функціональна недостатність суглобів
ХГ	–	хронічний гепатит
ХГВ	–	хронічний гепатит В
ХГД	–	хронічний гастродуоденіт
ХГН	–	хронічний гломерулонефрит
ХГС	–	хронічний гепатит С
ХНН	–	хронічна ниркова недостатність
ХОЗЛ	–	хронічні обструктивні захворювання легень
ХПН	–	хронічний пієлонефрит
ЦД	–	цукровий діабет
ЦЖК	–	циркулюючі імунні комплекси
АМ, %	–	критерій порівняння з однолітками
Area	–	площа
ВМС, г	–	вміст мінералів в кістковій тканині
ВМД, г/см <sup>2</sup>	–	мінеральна щільність кісткової тканини
Ca	–	кальцій
HP	–	<i>Helicobacter pylori</i>
Ig	–	імуноглобулін
L	–	поперековий хребець
Mg	–	магній
Neck	–	шийка стегна
P	–	фосфор
SD	–	стандартне відхилення
T, ум. од.	–	критерій порівняння “молоді-дорослі”
YA, %	–	критерій порівняння “молоді-дорослі”
Z, ум. од.	–	критерій порівняння з однолітками

*“Мінеральна щільність кісткової тканини є більш достовірним предиктором тривалості життя, ніж рівень артеріального тиску чи холестерину крові. Кісткова маса – неспецифічний показник, який міг би бути маркером загального здоров'я популяції”*

**Johansson C. та співавт., 1998**

## **Вступ**

Посилена увага до остеопорозу останніми роками пов'язана із значним його поширенням серед населення різних країн, високою тимчасовою та стійкою непрацездатністю внаслідок остеопоротичних переломів, що визначає велику соціальну роль даної патології. Особливого значення набули рання діагностика та своєчасне лікування, що, в свою чергу, істотно впливає на прогноз життя та працездатності.

Незважаючи на широкі масштаби клініко-експериментальних досліджень щодо патогенезу остеопорозу та можливостей профілактики і лікування, швидкої ліквідації даної проблеми в Україні не передбачається. І це пов'язано не тільки з нерозкритими механізмами розвитку остеопорозу, але й з низьким ступенем інформованості лікарів та недостатнім діагностичним оснащенням, що дозволило б встановлювати діагноз на доклінічних стадіях.

Останніми роками почали надавати особливу увагу вторинному остеопорозу, що, за нашими даними, супроводжує хронічну патологію багатьох органів та систем, за умов якої підвищується латентна готовність сполучної тканини до запального процесу, внаслідок чого створюється сприятливе підґрунтя для резорбції кісткової тканини. Аналіз темпів втрати кісткової тканини, індукованої віком, свідчить про достовірну різницю показників мінеральної щільності кісткової тканини між пацієнтами, у яких не було діагностовано хронічних захворювань і хворими із прогресуючою хронічною патологією, що дає підстави стверджувати про негативний вплив тривалого порушення гомеостазу різної етіології на кісткову тканину. З іншого боку, прямі кореляційні зв'язки темпів втрати кісткової маси із неспецифічними показниками ендогенної дестабілізації (порушення імунного статусу, активація синдрому мембрано-деструктивних змін, ендогенної інтоксикації) та ступенем порушення функції органу чи системи слугували підґрунтям до виділення вторинного остеопорозу в якості неспецифічного маркера хронізації патологічного процесу.

Слід також підкреслити, що остеодefіцитні стани реально зустрічаються значно частіше, ніж це виходить з даних офіційної реєстрації захворювань, яка, на жаль, побудована на різноманітних підходах: етіологічному, патогенетичному, клінічному, що не передбачає окремого виділення вторинного остеопорозу.

Разом з тим, оптимізму надає еволюція нашого бачення проблеми остеопорозу, яка полягає у зміні підходу від рівня звичайної реєстрації, коли ідентифікуються пацієнти з переломами, що відбулися, до ідентифікації населення з низькими показниками мінеральної щільності кісткової тканини, що дозволить впливати на перебіг та прогноз остеодefіцитних станів.

П'ятирічний моніторинг остеопорозу дозволив окреслити фактори ризику виникнення остеодefіцитних станів в клінічній практиці, напрямки лікування і профілактики втрати кісткової маси, які були сформульовані та оцінені в багатьох групах хворих.

В даній монографії представлені результати міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, над якими працювали наукові колективи 16 кафедр. Маючи на озброєнні “золотий” стандарт діагностики остеопорозу – двофотоний рентгенівський денситометр DPX-A (Lunar, согр.) ми створили першу в Україні наукову працю присвячену вивченню стану мінеральної щільності кісткової тканини при різноманітних захворюваннях у дорослих та дітей і сподіваємося, що дана монографія виконає значну роль у вирішенні проблеми остеопорозу в Україні і буде корисна для підвищення професійної майстерності практикуючого лікаря.

Як редактор, я вдячний усім співавторам, які поділилися своїми науковими доробками і зробили цю монографію корисною і цікавою.

Проф. Ковальчук Л.Я.



## I. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

### 1. ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Однією з глобальних проблем медико-біологічної науки сьогодення є попередження та пошук нових методів лікування остеопорозу (ОП), який поширений серед населення розвинутих країн і швидкими темпами зростає паралельно тривалості життя.

Незважаючи на очевидну значущість остеопорозу для хворих та суспільства, це захворювання не включено в перелік першочергових проблем, що потребують інтенсифікації досліджень щодо етіології та патогенезу. Недостатня увага до недуги з боку суспільства зумовлена тим, що ОП не загрожує життю, а зустрічається в старших вікових групах як ознака фізіологічного старіння.

ОП є захворюванням кісткової системи, що характеризується низькою густиною кістки та погіршенням мікроархітекtonіки кісткової тканини. Ламкість кістки, що посилюється внаслідок ОП, значно підвищує ризик переломів, що є найбільш типовим і нерідко єдиним клінічним аспектом даної недуги. У різних варіантах його проявів найчастіше зустрічається у жінок та чоловіків у період згасання і припинення репродуктивної функції. Існують три основних місця переломів при ОП: стегно, хребет, дистальний відділ променевої кістки. Можна вважати, що остеопоротична кістка не здатна витримувати нормальне навантаження, внаслідок чого відбуваються спонтанні (нетравматичні) переломи.

Національна фундація остеопорозу США вказує, що 70 % всіх переломів пов'язані із ОП. У Канаді в 1993 році зареєстровано 21 000 остеопороз-індукованих переломів [1]. Рівень смертності жінок внаслідок остеопоротичних переломів є більшим, ніж смертність від пухлин шлунка та яєчників разом узятих [2, 3]. 20 % жінок та 34 % чоловіків з переломами стегна померли протягом першого року [4-6]. За даними Беневоленської Л.І., 1995 р. в Росії серед 521 мешканця м. Москви старше 50 років рентгенологічні ознаки ОП хребта виявлені у 37,4 %, а переломи тіл хребців на ґрунті цього захворювання – в 11,8 %. Останніми роками частіше реєструється ОП серед молодих людей з частотою 4 на тисячу щорічно [7].

За підрахунками, в 1990 році у світі зареєстровано 1,7 млн переломів стегна. У зв'язку із зростанням чисельності населення та подовженням тривалості життя ця кількість може збільшитися до 6 млн до 2050 року. Більшість випадків переломів стегна реєструється в Північній Америці та Європі, але демографічні зрушення призведуть до зростання кількості людей похилого віку в Азії, Південній Америці та Африці. Відповідно відбудеться зсув питомої ваги даного захворювання від розвинутих країн до країн, що розвиваються. За прогнозами, до 2050 року в цих регіонах станеться майже 75 % переломів стегна. Причому 25 % пацієнтів з переломами шийки стегна будуть померати та приблизно стільки ж внаслідок лікування зможуть

відновити фізичну активність до рівня, що передував перелому. У 50 % випадків пацієнти стануть інвалідами з потребою значних матеріальних затрат та стороннього догляду [8].

Проведені в Канаді дослідження свідчать, що загальні витрати охорони здоров'я (госпіталізація, амбулаторна допомога, лікування) щодо ОП становлять 465 млн доларів, тоді як віддалена допомога при наслідках оцінюється в 1,3 млрд доларів [1]. Разом з тим підкреслюється, що не всі остеопоротичні переломи фіксуються практикуючими лікарями, тому і епідеміологію, і загальні витрати безпосередньо виміряти неможливо [9].

Із збільшенням кількості населення похилого віку кількість хворих з ОП збільшується дуже швидко, але, разом з тим, рівень переломів зростає, незалежно від постаріння населення [3, 10, 11]. Ці тенденції відображають зміни у фізичній діяльності [12], особливостях харчування, збільшенні вживання алкоголю, курінні, екології [13, 14].

Відомо, що велика кількість факторів впливає на ризик виникнення переломів. Їх умовно розподіляють на позакісткові, до яких належать схильність до падіння, втрата захисних властивостей, неадекватна маса м'яких тканин, та кісткові – накопичення мікротравматичних ушкоджень, втрата трабекулярної цілості, знижена кісткова маса.

Вірогідність розвитку ОП значною мірою визначається максимальною масою кістки, набутою в процесі росту (пікова маса, що досягнута в другому та четвертому десятилітті) [15-17] та швидкістю і тривалістю прискореної постменопаузальної та віко-індукованої втрати кісткової маси. Більш низька пікова маса та швидка втрата кістки є суттєвими факторами ризику ОП. З кожним хронічним прогресуючим захворюванням ризик перелому подвоюється.

За даними Б. Лоренса Рігза, Л. Джозефа Мелтона III [18], є три основних фактори, що визначають розмір та масивність скелету: 1) генетична програма, що реалізується протягом періоду росту; 2) механічні навантаження; 3) гормональний статус та харчування. Сучасні досягнення медицини ще не дозволяють впливати на генетичні програми, але змінні фактори дають можливість контролю над рівнем та якістю харчування, гормональним статусом та дозуванням фізичного навантаження.

Безперечним на сучасному етапі є факт впливу генетичних чинників, таких як статеві та расові належності: жінки порівняно з чоловіками, а також представники білої та жовтої раси, порівняно з чорною расою, в середньому мають більш низьку міцність кістки і, як наслідок цього, перш за все страждають на ОП. Акцент вагомості генетичних факторів найбільш ілюстративний у випадку формування кісткової маси. Світові дослідження на близнюках показали, що 80 % варіабельності міцності аксіального та апендикулярного скелета генетично детерміновано [19-21]. Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у матерів корелює з такою у дочок – доведено, що у дочок матерів з ОП спостерігають значно меншу кісткову масу, ніж у їх ровесників [22-24]. За даними обстеження жінок Австралії визначено, що 75 % генетичного впливу на МЩКТ зумовлено поліморфізмом в 3-х нетрансльованих

регіонах VDR гена [25]. У дискордантних дизиготних близнюків з ВВ генотипом значення МЩКТ поперекового відділу хребта були на 16 % нижчі, ніж у таких же осіб з bb генотипом.

При використанні сімейних даних було показано, що ступінь впливу генетичних факторів на різноманітність МЩКТ може бути модельований рядом екзогенних впливів, таких як харчування, фізична активність, вживання лікарських засобів. Utich та ін. [26] вказують на позитивну кореляцію за даними МЩКТ периферичного скелету в парах мати-дочка тільки при внесенні поправки на ступінь фізичного навантаження у дочок, вік, масу тіла та гормонозамісну терапію у матерів. Було показано, що в цій групі вплив способу життя на МЩКТ виявився найбільш важливим. Сімейна подібність реалізується через естрогенний статус та, меншою мірою, через такі фактори, як маса тіла, особливості харчування, фізична активність та кількість отриманого сонячного опромінення.

Soroko S.B. та співавт. [27] провели дослідження, метою якого було визначити, чи дозволяє наявність в сім'ї ОП виявити індивідів з низькою МЩКТ. Висновки обґрунтовані внаслідок амбулаторного обстеження 1477 осіб білої раси похилого віку (60-89 років) – з них 600 чоловіків та 877 жінок з Ранчо Бернардо (Каліфорнія, США). За допомогою опитувальника отримані дані про їх біологічних батьків та сестер. Після внесення поправок на вік, індекс маси тіла, куріння, використання тіазидів та естрогенів було констатовано, що чоловіки та жінки із сімейним анамнезом ОП мали більш низьку МЩКТ, ніж особи із його відсутністю. Водночас у чоловіків наявність ОП в сім'ї асоціювалася з низькою МЩКТ стегна ( $p=0,01$ ), тоді як у жінок спостерігалася значна асоціація із зниженою МЩКТ хребта ( $p=0,02$ ). Поряд з цим, акцент дослідження полягав у визначенні залежності ступеня зниження МЩКТ від кількості членів сім'ї з ОП, вперше був сформульований висновок про зв'язок МЩКТ хребта у людей незалежно від статі з наявністю ОП у батьків [28].

Fox K.M. та співавт. [29] вивчали питання про можливість підвищення ризику переломів у жінок при наявності остеопоротичних переломів у членів їх сімей та зв'язок цього фактора з наявністю низької МЩКТ. Для реалізації мети у 9 704 жінок білої раси 65 років та старших визначали сімейний анамнез та вимірювали МЩКТ дистального та проксимального відділів променевої кістки; через 2 роки у 7963 з них оцінювали показники мінералізації кісткової тканини стегна. Звертали увагу на рентгенологічні підтвердження переломів променевої кістки протягом 7,1 років від початку спостереження та переломи стегна протягом 5,2 років після повторного огляду. Враховуючи поправки на вік, було доведено, що ризик переломів стегна підвищений у жінок із наявністю переломів стегна у матері (оцінка відносного ризику – 95 %, довірчий інтервал становили відповідно 1,48 та 1,03-2,11), сестер (1,83; 1,20-2,80) або братів (2,26; 1,16-4,42), а ризик переломів променевої кістки підвищений за наявності таких у матері (1,52; 1,10-2,11) або батька (2,41; 1,14-5,07). Оскільки було виявлено, що МЩКТ стегна або променевої кістки достовірно нижча у осіб з обтяженим анамнезом щодо ОП, дослідниками введена кореляція на МЩКТ, але вона не мала будь-якого істотного впливу на ступінь асоціацій. Дані результати дозволили зробити висновок, що наявність переломів у сім'ї є важливим фактором

ризик переломів, який не залежить від щільності кістки. Разом з тим, було визначено, що наявність остеопоротичного анамнезу стосовно стегна не пов'язане із підвищеним ризиком переломів променевої кістки, переломи якої в родині, в свою чергу, не є предикторами переломів стегна, тобто наявність переломів в сім'ї є не загальним, а швидше достатньо локалізованим фактором ризику.

Найбільш очевидною є гіпотеза про те, що генетичні чинники реалізують свій вплив на МЩКТ в процесі кісткового обміну, будучи його регуляторами. Так, наприклад, при вивченні у близнюків рівня двох маркерів кісткового метаболізму – остеокальцину, що продукується остеобластами, та С-термінального пептиду проколагену І типу (РІСР) – було показано, що вони більше подібні у монозиготних близнюків, ніж у дизиготних. При цьому несподіваним виявилось те, що при порівнянні відмінностей між близнюками за рівнем досліджуваних маркерів та МЩКТ близнюк із більш високим рівнем остеокальцину чи РІСР (маркери кісткової формації) мав більш низьку МЩКТ [30].

Таким чином, на підставі даних, отриманих при дослідженнях близнюків та сімей, безсумнівним є вплив генетичних факторів на варіабельність МЩКТ, причому цей вплив проявляється при формуванні піку кісткової маси та має більше значення для молодих людей в період нагромадження кісткової маси, ніж для дорослих з наступною втратою кісткової тканини [31]. Але оцінка ступеня такого впливу залежить від особливостей вибірок, враховуючи недостатність обстеження невеликої кількості людей та не всіх популяцій. Очевидно, виявлена різноманітність МЩКТ в дійсності лише незначною мірою пов'язана із різноманітністю втягнених в її детермінацію генів, а фактори зовнішнього середовища можуть більш реально впливати на її втрати, що пояснюється достатньо високою стабілізацією в процесі відбору генетичної системи, що детермінує такий важливий компонент організму, як скелет [32].

При народженні скелет людини містить майже 25 г кальцію, тоді як скелет дорослої людини – 1000 г. Протягом життя людина повинна збільшити цю різницю аліментарним шляхом. Враховуючи значну відмінність між вживанням та ретенцією кальцію, надходження його в організм повинно бути постійним та адекватним з урахуванням того, що кількість використаного кальцію набагато нижча за кількість, яка надійшла з їжею. Недостатнє вживання кальцію призводить до утворення кістки з тонким кортикальним прошарком та зменшеною кількістю трабекул.

Вважається, що збалансована дієта не зумовить створення великої кісткової маси за межами генетичної програми, але й неповноцінна за вмістом кальцію їжа має обмежений вплив на те, що здатний акумулювати індивід, особливо в період створення пікової маси [33-35].

Іншим керованим фактором ризику щодо виникнення ОП є фізичне навантаження, що є важливою детермінантою кісткової маси. Безперечно, фізичне навантаження відіграє значну роль в період набуття пікової маси. С. Slemenda та співавтори [36] визначають позитивний зв'язок між рівнем активності та міцністю кісток різних ділянок скелета у дітей та підлітків. Інші дані [37] вказують на те, що визначений ефект фізичного навантаження відносно невеликий, але відсоток збільшення товщини кортикального прошарку при фізичному навантаженні на 25-30 %, на нашу думку,

є дуже суттєвим. За нашими даними, при проведенні денситометричних досліджень у підлітків-спортсменів спостерігається достатня маса кістки, а в окремих випадках зустрічаються навіть надлишкові значення МЩКТ в межах 20-30 %.

Нормальне скелетне дозрівання відбувається на фоні достатнього функціонування ендокринної системи, тому будь-які гормональні дисфункції призводять до порушення нагромадження пікової маси кістки, а іноді до аномалій скелета [38]. Особлива увага приділяється статевим гормонам, а саме естрогенам, в присутності яких рівень МЩКТ на 17 % вищий, ніж при їх відсутності [39]. Дослідженнями закордонних та вітчизняних вчених доведено, що у дівчаток гіпоестрогенемія сприяє виникненню остеодefіцитних станів [40]. Раннє виявлення таких пацієнток може забезпечити адекватне своєчасне лікування, що, в свою чергу, може вважатися профілактикою ОП.

У здорових людей фізіологічна втрата кісткової маси починається у віці близько 35 років, її швидкість становить 0,5-1 % за рік [41]. Жінки втрачають кісткову масу прискорено з настанням менопаузи – зі швидкістю 3-5 % за рік протягом 10 років. Менопауза та супровідні хронічні прогресуючі захворювання, як вивчено [42], зумовлюють втрату 1/3-1/2 маси кістки у таких жінок. Швидкість настання дефіциту кісткової маси зростає після 65 років та прискорюється при наявності хронічних захворювань [43].

Вікозалежні фактори ризику ОП зумовлені змінами метаболізму кальцію, поєднаними порушеннями гормональної, дієтичної та рухової сфер. Фізіологічне старіння супроводжується втратою кісткового мінералу, руйнуванням трабекулярної архітектури кістки [41, 44] та змінами кристалічних властивостей мінералів [45]. На ці всі аспекти впливають зміни гомеостазу кальцію та вітаміну D, дефіцит естрогенів, зменшення функції парацитоподібних залоз, секреції кальцитоніну.

Переважна більшість вітчизняних та іноземних публікацій наукового та популярного спрямування стосуються досліджень широкого спектру діагностичних, лікувальних та профілактичних аспектів ОП у жінок. Проте, як виявилось, проблема ОП у чоловіків (очевидно, поступаючись своєю медико-соціальною значущістю у жінок) все ж заслуговує на більшу увагу як з боку науковців, так і практикуючих лікарів. Багато проявів ОП є спільними для чоловіків та жінок, тому частина даних стосовно чоловіків у цьому контексті впливає з досвіду, отриманого у жінок. Разом з тим, не підлягає сумніву, що ряд патофізіологічних шляхів реалізації ОП у чоловіків має свої особливості. На сьогодні є достатньо даних літератури з цього питання для формулювання певних узагальнень. Наш власний досвід клінічного спостереження за чоловіками зі змінами мінеральної щільності кісткової тканини, з використанням двофотонного рентгенівського денситометра "Lunar" (США), також дозволяє зробити деякі висновки.

Одна з причин "неуваги" до проблеми ОП у чоловіків полягає у тому, що асоційовані з ОП переломи стегна – одне із найбільш вагомих у медико-соціальному відношенні ускладнень ОП – у жінок трапляються втричі частіше, а хребта – у шість разів частіше, ніж у чоловіків. Так, за даними [46] ризик перелому внаслідок мінімальної травми (тобто внаслідок ОП) складає 25 % у 60-річного чоловіка – жителя Австралії, а економічні витрати для лікування даних проявів ОП у чоловіків



складають 20 % від загальних витрат на лікування ОП [10]. За даними В.В. Поворознюка (1999) [41], в Україні 13,4 та 2,9 % відповідно жіночого та чоловічого населення мають прояви ОП. Приблизно до сорокарічного віку поширеність переломів у чоловіків вища, що пояснюється більшою частотою суттєвих травм [5]. У проміжку 40-50 років вказана різниця нівелюється щодо переломів взагалі, а переломи тазових кісток, плеча, передпліччя та стегна набувають значно більшого поширення у жінок. Разом з тим, і у чоловіків у цей період починає зростати частота переломів хребта та стегна внаслідок мінімальної травми [5]. У представників обох статей МЩКТ менша у тих, хто має хребцеві деформації [47]. У жінок частіше спостерігаються масивні ускладнені (біль, кіфозна деформація) переломи хребта [48].

Вікообумовлений показник ризику перелому стегна у чоловіків та жінок однаковий і становить менше (-2,5) SD (SD – стандартизоване відхилення від показника молодих здорових тієї ж статі (Т); SD у межах 0-(-1) – відповідає нормі, (-1)-(-2,4) – остеопенії, більше (-2,5) – ОП) у шийці стегна. МЩКТ стегна у чоловіків приблизно на 1 SD більша, ніж у жінок, що відповідає дво- – трикратному зменшенню ризику перелому. У жінок вікообумовлений ризик перелому хребта при показнику МЩКТ менше (-2,5) SD зумовлює поширеність переломів цієї локалізації на рівні 14 %, у той час як у чоловіків вона у 10 разів менша. Вважають, що показник МЩКТ хребта не може бути надійним індикатором ризику переломів у чоловіків, на відміну від жінок [49], внаслідок розвитку склеротичних процесів та остеопітів. Важливе значення у виникненні переломів відіграють, поряд із показником МЩКТ, і морфометричні параметри кісток. Оскільки середньорічна втрата трабекулярної кістки у чоловіків і жінок однакова і становить 1 %, менша частота переломів у чоловіків обумовлена меншою втратою компактною кістки і більшими розмірами кісток [50, 51]. Наприклад, в середньому у чоловіків розмір перетину хребця більший, ніж у жінок на 25 %, що значною мірою захищає від переломів [52]. Вважають, що використання технології DEXA неспроможне оцінити реальну втрату кісткової маси, тому висновок про відносно повільну втрату МЩКТ у чоловіків потребує уточнень. Зокрема, неможливо уникнути впливу артефактів (екстравертебральна кальцифікація, склероз), особливо поширених у чоловіків старших вікових груп. Застосування методики кількісної обчислювальної томографії (QST) свідчить про значно більшу швидкість вікообумовленої втрати кісткової маси здоровими чоловіками, оскільки дає змогу відокремити групу чоловіків із вказаними екстравертебральними процесами, яка, за даними [45], однакова у чоловіків та жінок. У проксимальному відділі хребта вікозалежна швидкість втрати МЩКТ у жінок дещо більша [42], ніж у чоловіків, а у гребені здухвинної кістки – однакова. У обох статевих групах темпи падіння МЩКТ збільшуються зі збільшенням віку [53]. Враховуючи те, що віковий градієнт щільності кісткової тканини при QST ідентичний у чоловіків та жінок, очевидно, існує статевобумовлений ризик переломів, який не виявляється при використанні технології DEXA, а розмір кістки відповідає за статеві відмінності швидкості переломів хребців [9]. Вікозалежна втрата кортикальної кістки також впливає на ризик перелому. У молодих чоловіків маса кортикальної кістки набагато більша, ніж у жінок, з чим,

очевидно, пов'язана менша частота кортикальних переломів. Численними дослідженнями встановлено, що із старінням спостерігається лінійне зменшення маси кортикальної кістки [42, 54]; у ряді досліджень стверджується, що у чоловіків після 50 років спостерігається більш інтенсивне зменшення МЩКТ [55, 56], проте не настільки, як у жінок [57]. Встановлено, що темпи втрати кортикального шару кістки у чоловіків значно більші (5-10 % за десятиріччя), ніж вважалось раніше (1-3 % за десятиріччя) [58].

Було встановлено, що переломи хребта у чоловіків асоціюються зі зниженою масою кортикальної кістки стегна [12]. Пізніше виявили наявність такого зв'язку із масою проксимальної частини стегна [59] і кістковою масою хребця [60], причому визначення МЩКТ стегнової кістки, порівняно з хребтом, є кращою прогностичною ознакою щодо ризику атравматичних переломів [61]. Вважається, що взаємозалежність між зменшеною МЩКТ та ризиком переломів однакова серед чоловіків та жінок [1, 62], проте ці дослідження ґрунтувалися на визначенні МЩКТ периферичного скелета, а не осьового.

У чоловіків може використовуватися той самий критерій ризику переломів (-2,5 SD), що й у жінок, оскільки показники мінеральної щільності осьового скелета у жінок і чоловіків з переломами хребців ( $0,80 \text{ г/см}^2$ ) та шийки стегна ( $0,60 \text{ г/см}^2$ ) аналогічні [63]. У чоловіків, які мали переломи хребта, спостерігалися менші розміри та маса хребців, ніж у представників контрольної групи [64].

МЩКТ тісно пов'язана з мінеральним обміном. У зв'язку із цим повинні очікуватися чіткі взаємозв'язки між показниками мінерального обміну та кісткового метаболізму. Справді, як у чоловіків, так і у жінок значні розлади мінерального обміну завжди супроводжуються захворюваннями скелета. Наприклад, при гіперпаратиреозі, дефіциті вітаміну D, злоякісних пухлинах та гіперкальціурії спостерігається підвищений ризик порушень остеогенезу та переломів [65], тому при диференціальному діагнозі остеопенії необхідно виключати ці захворювання. Важче встановити зв'язок різкого збільшення вікозалежної частоти переломів із супровідними змінами мінерального обміну. Давно відомо, що старіння супроводжується незначним, але суттєвим збільшенням рівня паратгормону і зменшенням 25-оксихолекальциферолу [66], що пов'язують із поступовим зменшенням маси кістки у процесі старіння [13, 67]. Повідомляють про зниження всмоктування кальцію через зменшення синтезу 1,25-діоксихолекальциферолу у нирках [68, 69] осіб похилого віку, що також залежить від порушення функції нирок; хоча ніяких, асоційованих із статтю, відмінностей у обміні вітаміну D не виявляли. Опубліковані дані про більший вміст 25-оксихолекальциферолу у чоловіків порівняно з жінками [3, 13, 70]. У здорових чоловіків похилого віку при лікуванні вітаміном D та препаратами кальцію виявлено збільшення маси кістки, що може нівелювати вікозалежне збільшення частоти переломів [71]. Очевидно, що прогресуюча втрата маси кістки у чоловіків – результат порушення процесу кісткового ремоделювання з переважанням резорбції. У чоловіків цей процес відбувається подібно до того, як у жінок, проте швидкість втрати кістки у останніх більша [11]. Компактна кістка в процесі старіння у чоловіків зазнає приблизно тих самих змін, що і трабекулярна. Проте, на відміну від жінок, у чоловіків похилого віку спостерігаються менші концентрації маркерів кісткової резорбції, очевидно,

внаслідок періостальних розростань і, внаслідок цього, більшої резистентності до переломів [72]. Особливості вікозалежного дисбалансу у процесі кісткового ремоделювання у чоловіків залишаються невідомими. У жінок у постменопаузальному періоді змінюється ремоделювання із переважанням резорбції, проте цей механізм не вдається повністю перенести на чоловіків. Вважають, що зменшення кісткової маси у чоловіків меншою мірою залежить від підвищення резорбції кістки, а більшою – від темпів утворення кістки остеобластами [2]. У похилому віці швидкість втрати МЩКТ трабекулярної кістки майже однакова як у чоловіків, так і в жінок. У цьому віці приблизно 13 % чоловіків мають МЩКТ стегна, хребта і передпліччя менше (-2,5) SD порівняно із 41 % серед жіночого населення [49]. У чоловіків, на відміну від жінок, не спостерігається асоційована з віком резорбція кістки [2]. Рівні N-телопептиду у чоловіків досить стабільні у віці 30-90 років і складають лише 40 % величин, які спостерігаються у жінок [13, 73]. Незважаючи на низький рівень метаболізму, антирезорбтивна терапія також ефективна у чоловіків похилого віку [6].

Існування вторинного ОП зумовлено наявністю відомих станів, які призводять до виникнення остеопорозу. Такі ситуації можуть асимілюватися з втратою кісткової тканини та бути основною причиною виникнення ОП. Це дає підстави вважати їх факторами ризику. Тривалі хронічні захворювання та інші патофізіологічні зміни прискорюють кісткову втрату внаслідок порушень функції органів та систем, що поєднуються в більшості випадків з іншими факторами (вік, іммобілізація, вживання лікарських препаратів). Нашими дослідженнями в клініці дитячих хвороб доведено, що діти із різною соматичною патологією мають меншу кісткову масу, ніж здорові. Результати моніторингу ОП у клініці внутрішніх, хірургічних хвороб вказують на значне поширення остеопорозу станів, що корелює з показниками синдрому ендогенної інтоксикації та імунологічними порушеннями.

Неспецифічні синдроми наявності патології організму супроводжуються зниженою МЩКТ, що дає підстави вважати показники щільності кісткової тканини маркерами здоров'я популяції.

На сьогодні відомі стани, що супроводжуються схильністю до ОП та підвищеним ризиком переломів. Сучасні методи діагностики дозволяють діагностувати ОП ще до того, як стався перелом. Дуже важливою для практичної медицини є інформація щодо факторів, які збільшують кісткову втрату. Ідентифікація пацієнтів групи ризику дасть змогу своєчасно розпочати профілактику та лікування ОП, що буде сприяти припиненню подальшої втрати та збільшенню мінеральної щільності кісткової тканини.

Головні клінічні принципи щодо виявлення пацієнтів, які мають небезпеку виникнення ОП, включають ідентифікацію факторів ризику, які ми пропонуємо поділити на ендогенні та екзогенні:

I. Ендогенні.

1. Фізіологічні:

- рання менопауза (до 40 років);
- фізіологічна менопауза, при якій жінки не отримували естрогенозамісної терапії хоча б 5 років після її настання;



- похилий вік;
  - біла раса;
  - низька маса тіла та високий зріст;
  - пацієнти з остеопоротичним анамнезом (остеопоротичні переломи у батьків).
2. Хронічні захворювання та патофізіологічні стани:
- оваріоектомія, що відбулася до настання менопаузи;
  - первинний гіперпаратиреоз;
  - гематологічні пухлинні захворювання;
  - гіпогонадизм будь-якої етіології;
  - захворювання органів травлення, що супроводжуються синдромами мальабсорбції та мальдигестії (особливо після гастректомії);
  - захворювання печінки;
  - захворювання нирок (особливо за наявності ниркової недостатності);
  - гіпертиреоз;
  - гіпотиреоз;
  - синдром або хвороба Іценко-Кушинга;
  - цукровий діабет;
  - ревматоїдний артрит;
  - анкілозуючий спондилоартрит;
  - хронічні захворювання легень (особливо за наявності дихальної недостатності).

## II. Екзогенні.

### 1. Керовані:

- аліментарна недостатність кальцію, вітамінів;
- знижений рівень фізичної активності (гіподинамія, тривала іммобілізація, сидячий та ліжковий режим);
- регулярне куріння та вживання алкогольних напоїв.

### 2. Вимушені:

- вживання глюкокортикоїдів більше 3-х місяців;
- хіміотерапія;
- вживання препаратів, що негативно впливають на кістку (гепарин, протисудомні, наркотики, седативні, препарати гормонів щитоподібної залози).

На жаль, наше розуміння цих чинників ще недостатньо повне і чітке для того, щоб передбачити повний індивідуальний ризик ОП. За даними багатьох дослідників, у кращому випадку вивчені фактори ризику можуть дозволити уникнути третини переломів, що зустрічаються.

## Література

1. Cheng S., Suominen H., Sakari-Rantala R. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people // J. Bone. Miner. Res.– 1997.– Vol.2.– P. 1075-1082.
2. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men / Clarke B.L., Ebeling P.R., Jones J.D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 1998.– Vol.81.– P. 2264-2270.

3. Dawson-Hughes B. Vitamin D and calcium: Recommended intake for bone health // *Osteoporosis Int.*– 1998.– Vol.8 (Suppl).– S. 30-34.
4. Delmas P.D., Gineyts E., Bertholin A. Immunoassay of pyridinoline crosslink excretion in normal adults and in Paget's disease // *J. Bone Miner. Res.*– 1993.– Vol.8.– P. 643-648.
5. Donaldson L.J., Cook A., Thomson R.G. Incidence of fractures in a geographically defined population // *J. Epidemiol. Community Health.*– 1990.– Vol.44.– P. 241-245.
6. Management of male osteoporosis: report of the UK consensus group / Eastell R., Boyle I.T., Compston J. et al. // *Q. J. Med.*– 1998.– Vol.91.– P. 71-92.
7. Рожинская Л.Я., Родионова С.С. Роль активных метаболитов витамина Д в патогенезе и лечении метаболических остеопатий. Методическое пособие для врачей.– Москва, 1997.– 39 с.
8. Dambacher M.A, Shacht E. Osteoporosis and Active Vitamin D Metabolites (EUL AK Publishers).– Basle, 1996.
9. Vertebral bone density evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in vitro / Ebbesen E.N., Thomsen J.S., Beck-Nielsen H., Nepper-Rasmussen H.J., Mosekilde L. // *Bone.*– 1998.– Vol.23.– P. 283-290.
10. Ebeling P.R. Osteoporosis in Men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention, and management // *Drugs Aging.*– 1998.– Vol.13.– P. 421-434.
11. Eriksen E.F., Mosekilde L., Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals // *Bone.*– 1990.– Vol.11.– P. 67-73.
12. Francis R.M., Peacock M., Marshall D.H. Spinal osteoporosis in men // *J. Bone Miner. Res.*– 1989.– Vol.5.– P. 347-357.
13. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly / Gallagher J.C., Kinyamu H.K., Fowler S.E. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1998.– Vol.13.– P. 475-482.
14. Barrett-Connor E., Chang J.C., Edelstein S.L. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption // *JAMA.*– 1994.– № 271.– P. 280-283.
15. Kelly P.J., Eisman J.A., Sambrook P.N. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density // *Osteoporosis Int.*– 1990.– Vol. 1.– P. 56-60.
16. Eaton S.B., Nelson D.A. Calcium in evolutionary perspective // *Am. J. Clin. Nutr.*– 1991.– Vol.54.– S. 281-287.
17. Matkovic V., Heaney R.P. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior // *Am. J. Clin. Nutr.*– 1992.– Vol.55.– P. 992-996.
18. Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон III Л. Остеопороз, этиология, диагностика, лечение.– Бином, 2000.– 558 с.
19. Genetic factors in determining bone mass / Smith D.M., Nance W.E., Kang K.W. et al. // *J. Clin. Invest.*– 1973.– Vol. 52.– P. 2800-2808.
20. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study / Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L. et al. // *J. Clin. Invest.*– 1987.– Vol.80.– P. 706-710.
21. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study / Dequeker J., Nijs J., Verstracten A., Geusens P., Gevers G // *Bone.*– 1987.– Vol.8.– P. 207-209.
22. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients / Evans R.A., Marel G.M., Lancaster E.K. et al. // *Ann. Intern. Med.*– 1988.– Vol.109.– P. 870-873.
23. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis / Seeman E., Hopper J.L., Bach L.A. et al. // *N. Engl. J. Med.*– 1989.– Vol.320.– P. 554-558.
24. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis / Seeman E., Tsalamandris C., Formica C., Hopper J.L., McKay J. // *J. Bone Miner. Res.*– 1994.– Vol.9.– P. 739-743.

25. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et al. // *Nature*.– 1994.– Vol.367.– P. 281-287.
26. Bone mineral density in mother-daughter pairs: relation to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements / Urich C.M., Georgiou C.C. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*– 1996.– Vol.63.– P. 72-79.
27. Soroko S.B. Barrett-Connor E. et. al. Family History of Osteoporosis and Bone Mineral Density at Axial Skeleton: The Rancho Bernarndo Study. *J. Bone Min. Res.*, 1994. V.9 № 6. P. 110-114.
28. Family History of Osteoporosis and Bone Mineral Density at Axial Skeleton: The Rancho Bernarndo Study / Soroko S.B. Barrett-Connor E. et. al. // *J. Bone Min. Res.*– 1994.– Vol.9, № 6.– P. 110-114.
29. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture / Fox K.M., Cummings S.R. et al. // *Osteoporosis Int.*– 1998.– Vol.8, № 6.– P. 557-562.
30. Genetic factors in bone turnover / Kelly P.J., Hopper J.I. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1991.– Vol.72.– P. 808-813.
31. Christian J.C., Yu P.L., Slemenda C.W., Johnson C.C. Jr. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins // *Am. J. Hum. Genet.*– 1989.– Vol.44.– P. 429-433.
32. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания // *Остеопороз и остеопатии.*– 1999.– №2.– С. 23-25.
33. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children / Slemenda C.W., Miller J.Z., Hui S.L., Reister T.K., Johnston C.C. Jr. // *J. Bone Miner. Res.*– 1991.– Vol.6.– P. 1227-1233.
34. Adami S., Kanis J.A. Perspectives – Assessment of involutional bone loss: metodological and conceptional problems // *J. Bone Miner. Res.*– 1995.– № 10.– P. 511.
35. Iketani T., Kiriike N., Nakanishi S., Nakasuji T. Effects of weight gain and resumption of menses on reduced bone density in patients with anorexia nervosa // *Biol. Psychiatry.*– 1995.– № 37.– P. 521-527.
36. Meyer H.E., Pedersen J.I., Loken E.B., Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians // *Am. J. Epidemiol.*– 1997.– 145.– P. 117-123.
37. Biewener A.A., Bertrani J.E. Mechanical loading and bone growth in vitro // In: Hall BK, ed. *Bone*. Vol.7: Bone growth-B. Boca Ration, FL: CRC Press, 1992.– P. 1-36.
38. Lam S.Y., Baker H.W.G., Seaman E., Pepperell R.J. Gynaecological disorders and risk factors in premenopausal women predisposing to osteoporosis: a review // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*– 1988.– Vol.95.– P. 953-972.
39. Bone loss during oestriol therapy in postmenopausal women / Lindsay R., Hart D.M., MacLean A. et al. // *Maturitas.*– 1979.– Vol.1.– P. 279-285.
40. Татарчук Т.Ф., Поворознюк В.В. Замісна гормональна терапія у профілактиці та лікування постменопаузального остеопорозу // *Діагностика та лікування.*– 1999-2000.– №4-№1.– С.62-66.
41. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік // *Проблеми остеології.*– 1999.– № 1.– С. 12-27.
42. Hannan M.T., Felson D.T., Anderson J.J. Bone mineral density in elderly men and women: results from the framingham osteoporosis study // *J. Bone Miner. Res.*– 1992.– Vol.7.– P. 547-553.
43. Hanson D.A., Weis M.A.E., Bollen A.–M. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked n-telopeptides in urine // *J. Bone Miner. Res.*– 1992.– Vol.7.– P. 1251-1258.

44. Mosekolde L. Normal aged-related changes in bone mass, structure, and strength: consequences of the remodelling process // *Dan. Med. Bull.*– 1993.– Vol.40.– P. 65-83.
45. Matsushima N., Hikichi K. Age changes in the cristallinity of bone mineral and in the disorder of its crystal // *Biochim. Biophys. Acta.*– 1989.– Vol.992.– P. 155-159.
46. Collagen N-telopeptide excretion in men: the effects of age and intra-subject variability /Orwoll E.S. Osteoporosis in men // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*– 1998.– Vol.27.– P. 349-367.
47. Mann T., Oviatt S.K., Wilson D. Vertebral deformity in men // *J. Bone Miner. Res.*– 1992.– Vol.7.– P. 1259-1265.
48. Burger H., Van Daele P.L.A., Grashuis K. Vertebral deformities and functional impairment in men and women // *J. Bone. Miner. Res.*– 1997.– Vol.12.– P. 152-157.
49. Bone density and fracture risk in men / Melton L.J. III, Atkinson E.J., O'Connor M.K. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1998.– Vol.13.– P. 1915-1923.
50. Andresen R., Wserner H.J., Schober H.–C. Contribution of the cortical shell of vertebrae to mechanical behavior of the lumbar vertebrae with implications for predicting fracture risk // *Br. J. Radiol.*– 1998.– Vol.71.– P. 759-765.
51. Bone size and mechanics at the femoral diaphysis across age and sex / Stein M.S., Thomas C.D.L., Feik S.A. Wark J.D., Clement J.G. // *J. Biomech.*– 1998.– Vol.31.– P. 1101-1110.
52. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications / Gilsanz V., Boechat M.I., Gilsanz R. et al. // *Radiology.*– 1994.– Vol.190.– P. 678-682.
53. Jones G., Nguyen T., Sambrook P. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // *B.M.J.*– 1994.– Vol.309.– P. 691-695.
54. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample / Gotfredsen A., Hadberg A., Garn S.M., Sullivan T.V., Decker S.A. // *Am. J. Hum. Biol.*– 1992.– Vol.4.– P. 57-67.
55. Tobin J.D., Fox K.M., Cejku M.L. Bone density changes in normal men: a 4-19 year longitudinal study // *J. Bone Miner. Res.*– 1993.– Vol.8.– P. 102.
56. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors / Slemenda C.W., Christian J.C., Reed T. et al. // *Ann. Intern. Med.*– 1992.– Vol.117.– P. 286-291.
57. Garn S.M., Sullivan T.V., Decker S.A. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample / *Am. J. Hum. Biol.*– 1992.– Vol.4.– P. 57-67.
58. Mazess R.B., Barden H.S., Drinka P.J. Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in US white men // *J. Bone Miner. Res.*– 1990.– Vol.5.– P. 645-652.
59. Nguyen T.V., Eisman J.A., Kelly P.J., Sambrook P. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men // *Am. J. Epidemiol.*– 1996.– Vol.144.– P. 258-261.
60. Resch A., Schneider B., Bernecker P. Risk of vertebral fractures in men: relationship to mineral density of the vertebral body // *A.J.R.*– 1995.– Vol.164.– P. 1447-1450.
61. Nguyen T.V., Sambrook P., Kelly P. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density // *B.M.J.*– 1993.– Vol.307.– P. 1111-1115.
62. Ross P.D., Lombardi A., Freedholm D. The assessment of bone mass in men. In: E.S. Orwoll (Ed.) *Osteoporosis in men: the effects of gender on skeletal health.*– San Diego, CA: Academic Press, 1999.– P. 505-525.
63. Melton L.J., Atkinson E.J., O'Connor M.K. Fracture prediction by BMD in men versus women // *J. Bone Miner. Res.*– 1997.– Vol.12 (Suppl 1).– S.362.

64. Bone mineral density and bone size in men with primary osteoporosis and vertebral fractures / Vega E., Ghiringhelli G., Mautalen C. et al. // *Calcif. Tissue Int.*– 1998.– Vol.62.– P. 465-469.
65. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men // *Endocr. Rev.*– 1995.– Vol.16.– P. 87-116.
66. Orwoll E.S., Meier D.E. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1986.– 1986.– Vol.63.– P. 1262-1269.
67. Riggs B.L., Melton L.J. Medical progress: Involutional osteoporosis // *N. Engl. J. Med.*– 1986.– Vol.314.– P.1676-1686.
68. Age-related decline of bone mass and intestinal calcium absorption in normal males / Agnusdei D., Civitelli R., Camporeale A. et al. // *Calcif. Tissue Int.*– 1998.– №63.– P. 97-201.
69. Intestinal calcium absorption in men with spinal osteoporosis / Need A.G., Mooris H.A., Horowitz M., Scopacasa F., Nordin B.E.C. // *Clin. Endocrinol.*– 1998.– Vol.48.– P. 163-168.
70. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I. Hypovitaminosis D in medical inpatients // *N. Engl. J. Med.*– 1998.– Vol.338.– P. 777-783.
71. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // *N. Engl. J. Med.*– 1997.– Vol.37.– P. 670-702.
72. Martin R.B., Atkinson P.J. Age and sex-related changes in the structure and strength of the human femoral shaft // *J. Biomech.*– 1997.– Vol.10.– P. 223-231.
73. Collagen N-telopeptide excretion in men: the effects of age and intra-subject variability / Orwoll E.S., Bell N.H., Nanes M.S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1998.– Vol.83.– P. 3930-3935.

## 2. ПАТОГЕНЕЗ

Різноманітні моделі, за допомогою яких дослідники намагалися пояснити взаємозв'язок між різними факторами патогенезу ОП, можна звести до єдиної спрощеної системи. З одного боку, вона включає старіння, менопаузу, локальні та спорадичні фактори, які в поєднанні або кожен зокрема призводять до прискореної втрати кісткової маси. З другого боку, генетично зумовлена неадекватна пікова кісткова маса в поєднанні з вищенаведеним зумовлює низьку щільність кістки, яка при незначній травмі трансформується в перелом [1]. Для розвитку перелому необхідно, щоб травма перевищувала міцність кістки. Міцність кісткової тканини прямо корелює з її масою: чим менша маса кістки, тим слабшою повинна бути травма для виникнення дефекту. Крім того, люди похилого віку мають меншу здатність протистояти травмі, тому що на кістку спричиняється дія з меншим пригніченням сили в м'яких тканинах. Таким чином, збільшення ризику переломів у міру зниження кісткової маси посилюється за рахунок позакісткових фізіологічних та патологічних змін.

Зниження кісткової маси є наслідком порушення ремоделювання кісткової тканини – безперервного процесу, що підтримує стан кісткової тканини дорослої людини. Внаслідок цього відбувається оновлення кісткового матриксу зі швидкістю майже 25 % за рік у губчастій та 2-3 % – в кортикальній зонах кісток. Не враховуючи зрощення переломів, ремоделювання вважають єдиним важливим механізмом утворення нормальної кісткової тканини у дорослих людей. Початок активації цього процесу залежить від злущування покривних клітин, які утворюються з остеобластів та в нормі вистеляють усі поверхні кісток. На оголеній поверхні фіксуються одноядерні попередники остеокластів, які зливаються між собою з утворенням диференційованих остеокластів. Причини та механізми активації ремоделювання у певній ділянці не з'ясовані. Множинні одиниці ремоделювання активуються в різних ділянках скелета у випадковій послідовності. Можливими причинами активації деяких локусів вважають вивільнення місцевих факторів зі старої кістки або сигнали із системи остеоцитів та покривних клітин.

Активовані остеокласти резорбують незначний об'єм кісткової тканини протягом 1-2 тижнів, після чого вони зникають з поверхні та заміщуються моноклеарними клітинами, які сприяють підготовці лакунарних поверхонь до утворення нової кістки та/або міграції попередників остеобластів до ділянок резорбції. Під час цієї так званої “фази перемикання”, коли резорбція змінюється формуванням кісткової тканини, виділяється фактор, що зв'язує ці два процеси. Природа даного сигналу залишається не з'ясованою: ним може бути паракринний фактор або поєднання декількох факторів, які виробляються всередині та ззовні лакун, що знаходяться у стані резорбції або фази перемикання. Ймовірними кандидатами на цю роль є мітогени типу інсуліноподібного фактора росту II або трансформуючого фактора росту b, які виробляються остеобластами і переходять в матрикс. Після вивільнення під впливом активних остеокластів ці фактори можуть стимулювати реплікацію та диференціацію остеобластів у ділянках резорбції. Остеобласти, що з'являються, починають заповнювати порожнину органічним матриксом чи остеоїдом, котрі



мінералізуються через 25-30 днів. Повний цикл ремоделювання відбувається протягом кількох місяців і призводить до утворення нових структурних одиниць у губчастій та кортикальній кістковій тканині. Група клітин, що бере участь у видаленні кісткової тканини та заміні її новою тканиною – остеокласти, що викликають фазу перемикання, та остеобласти, що складають одиницю ремоделювання кістки.

Порушення ремоделювання на будь-якому його етапі веде до зменшення маси кісткової тканини. Підвищення активності декількох одиниць ремоделювання супроводжується тимчасовою втратою кісткової тканини внаслідок того, що процес резорбції передує утворенню кістки, а останній процес завершується лише через кілька місяців. Таке зменшення кісткової маси в більшості випадків є зворотним за умови нормалізації активації ремоделювання. Підвищена функція остеокластів може призвести до утворення дуже глибоких лакун, які не в змозі повністю виповнитися остеобластами. Процес перемикання при цьому сповільнюється, резорбція не супроводжується формуванням нової кісткової тканини. Разом з тим, остеобласти можуть виявитися нездатними заповнювати навіть лакун нормальних розмірів. У всіх випадках, за винятком першого, відбувається втрата кісткової тканини, яка залишається незворотною до того часу, доки в цих ділянках знову не почнеться процес ремоделювання.

Загальну швидкість ремоделювання (частоту активації) та активність клітин в одиницях ремоделювання контролюють багато факторів. Умовно їх можна поділити на чотири групи:

1. Кальційрегулюючі гормони – паратгормон (ПТГ), кальцитонін (КТ) та активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол.
2. Інші системні гормони – глюкокортикоїди (ГК), інсулін, тиреоїдні гормони (тироксин, трийодтиронін), жіночі (естрадіол, естрол) та чоловічі (тестостерон) статеві гормони, соматотропний гормон (СТГ).
3. Паракринні фактори – інсуліноподібні фактори росту (ІПФР-1 та ІПФР-2), тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів та ін.
4. Локальні фактори, що продукуються самими кістковими клітинами – простагландини (ПГ), остеокластактивуючий фактор, інтерлейкіни (ІЛ).

Середня кісткова мінералізація тіла людини складає приблизно 2560 г. Гідроксиапатит, що є основним мінералом кісткової тканини, на 40 % представлений кальцієм (1024 г). Кальцій плазми та екстрацелюлярної рідини (центральний пул кальцію) складає близько 2 % загального кальцію людського тіла. Основна маса кальцію (як і магнію та фосфору) міститься в скелеті у кристалічних молекулах гідроксиапатиту  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , які забезпечують механічну міцність кістки та виконують роль резервуара центрального пула кальцію.

Концентрація іонізованого кальцію ( $\text{Ca}^{++}$ ) регулюється у вузьких фізіологічних межах. Тільки 43 % загального Ca плазми крові (у нормі 2,20-2,55 ммоль/л) знаходиться в іонізованому стані. Ще 10 % з'єднані з аніонами та, більшою мірою, з білками (90 % – з альбумінами). У нормі концентрація іонізованого Ca знаходиться в межах 0,45-0,75 ммоль/л.

Для досягнення пікової кісткової маси та утримання її протягом життя поряд з адекватним надходженням кальцію ззовні необхідна нормальна функція регуляторних механізмів, які беруть участь у його обміні. У дорослої людини в нормі обмін Са між центральним пулом та кісткою не відбувається, а втрати Са з калом і потом компенсуються його всмоктуванням із кишечника. Найчастіше відхилення від нульового балансу Са відбувається в процесі розвитку скелета, старіння кістки, лактації та при деяких захворюваннях.

На системному рівні гомеостаз центрального пула Са підтримується кістками, нирками та кишечником, обмін у яких регулюється і змінюється під впливом кальціотропних гормонів.

Паратгормон (ПТГ), 1,25-дигідроксिवітамін D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) та кальцитонін контролюють, в основному, гомеостаз кальцію й тільки вторинно – ремоделювання кісткової тканини.

ПТГ, один з найважливіших факторів кальцієвого гомеостазу та кісткового метаболізму, виробляється клітинами паращитоподібних залоз і є поліпептидом, до складу якого входять 84 амінокислоти. Механізм його дії включає наступний каскад реакцій: зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами – підвищення рівня цАМФ – активація протеїнкінази – збільшення активності клітин кісткової тканини та 1-гідроксилази в нирках. Органні ефекти ПТГ – це наслідки його регуляторного впливу на кишечник, нирки і кістки. У кишечнику він посилює всмоктування кальцію (непрямий ефект) внаслідок активації перетворення вітаміну D у  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в нирках. Вплив ПТГ на нирки полягає у підвищенні виведення натрію, кальцію, фосфору та бікарбонатів у проксимальних канальцях та стимуляції реабсорбції кальцію в дистальних; сумарний ефект цього впливу зводиться до затримки кальцію нирками. На кістки ПТГ чинить комплексний вплив: висока концентрація ПТГ (кальцієвий стрес) дає переважно катаболічний (остеолітичний) ефект, що супроводжується мобілізацією кальцію, а нормальний рівень ПТГ дає анаболічний (остеопластичний) ефект з посиленням новоутворення та мінералізацією кістки. Слід зазначити, що зниження вмісту іонізованого кальцію в крові стимулює секрецію ПТГ за механізмом зворотного зв'язку. Теоретично високий рівень ПТГ може бути наслідком гіпокальціємії, збільшення паратироїдної клітинної маси, зміщення пускового значення кальційстимульованої секреції ПТГ або зниження кліренсу ПТГ.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  може впливати на секрецію ПТГ шляхом зміни стартового значення кальційстимульованої секреції [2-6] та максимальної секреторної активності. Ймовірно, що навіть незначна гіпокальціємія є важливою причиною підвищення секреції ПТГ.

Кальцитонін – поліпептидний гормон, що містить 32 амінокислоти та виробляється С-клітинами щитоподібної залози у відповідь на підвищення рівня кальцію плазми [7, 8]. Крім того, секреція КТ, мабуть, регулюється гормональними факторами, що секретуються в травній системі, та місцевою концентрацією кальцію в кишечнику. Але поряд з тим, різна добова кількість спожитого кальцію, що виходить за межі нормальної дієтичної потреби, не впливає на КТ [9]. Головною мішенню, на яку діє гормон, є кісткова тканина, а його головним біологічним ефектом вважається гальмування кісткової резорбції за рахунок первинного пригнічення остеокластичної



активності та зменшення кількості остеокластів. Не з'ясовано, чи відіграє фізіологічний рівень КТ якусь істотну роль у регуляції гомеостазу кальцію у людей. Також недостатньо даних щодо тривалості дефіциту КТ після тиреоїдектомії та надлишку його при медулярній карциномі щитоподібної залози. Ці зрушення можуть мати суттєвий вплив на кісткову тканину. Механізм дії КТ в умовах його тривалого надлишку або недостатності пов'язують із дисрегуляцією рецепторів. Таким чином, повністю заперечити існування регуляторних впливів відхилень секреції КТ від норми на ремоделювання кісткової тканини неможливо [10-14].

На сьогодні загальноновизнаним є те, що вітамін D та його активні метаболіти належать до компонентів гормональної системи, які регулюють кальцієво-фосфорний обмін і беруть участь, з одного боку, в мінералізації кісткової тканини, а з другого – в підтриманні гомеостазу кальцію, що, в свою чергу, має вплив на процеси ремоделювання. Вітамін D надходить аліментарним шляхом у вигляді ергокальциферолу – D<sub>2</sub>, а також синтезується у шкірі за допомогою ультрафіолетових променів у формі холекальциферолу D<sub>3</sub>. Через судинне русло вітамін D потрапляє в печінку, де під впливом 25-гідроксилази перетворюється в транспортну форму – гідроксихолекальциферол, тобто 25(OH)D<sub>3</sub>. Ця форма утворюється у великих кількостях і служить депо для формування кінцевих продуктів – активних метаболітів. Наступний етап метаболізму відбувається в епітелії проксимальних каналців з утворенням найактивнішої форми вітаміну D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (D-гормону). Характер його біологічної дії полягає у наступному:

- а) тонкий кишечник – підвищення всмоктування фосфатів та кальцію; після взаємодії D-гормону з цитоплазматичними та ядерними рецепторами слизової індукується Са-зв'язуючий білок, який створює умови для проникнення Са в клітини, звідки він виходить у кров;
- б) кістки – сприяє синтезу колагену та мінералізації остеїду; високі дози в поєднанні з ПТГ є причиною мобілізації Са у зв'язку з утворенням Са-мобілізуючого білка;
- в) нирки – посилення реабсорбції Са (завдяки синтезу Са-зв'язаного білка) та фосфатів.

Більш точний механізм дії D-гормону (за винятком утворення Са-зв'язаного білка) невідомий. Це стосується, насамперед, стимуляції мінералізації, міотропної дії, регуляції розвитку плода, а також взаємодії D-гормону та ПТГ при остеолізі. Існує думка, що він може впливати на кістку незалежно від ПТГ, сприяючи мінералізації та стимуляції остеокластів [15, 16].

СТГ – поліпептид з молекулярною масою 21500, складається з 191 амінокислоти і має два внутрішньомолекулярні дисульфідні містки між цистеїновими залишками в положеннях 53-165 і 182-189. Він синтезується і депонується тільки в гіпофізі, у дорослих там міститься 3-5 мг СТГ. Синергічно зі статевими та тиреоїдними гормонами, а також вітаміном D СТГ сприяє росту скелета, росту та диференціації органів, збільшенню маси тіла. Найважливіші біологічні ефекти СТГ нижчеперераховані:

- створення оптимального рівня субстратів для росту (вуглеводів, жирів, амінокислот, мінеральних речовин);

- збільшення доступності електролітів;
- стимуляція синтезу факторів росту (насамперед соматомедину);
- стимулюючий ефект на проліферацію хондроцитів;
- вплив на проліферацію остеобластів;
- активація перетворення транспортної форми вітаміну D в активний метаболіт – кальцитріол;
- збільшення абсорбції кальцію та фосфатів у кишечнику;
- підвищення резорбції фосфатів у нирках;
- пряма дія на тканини, що містять рецептори до СТГ.

Метаболічна дія СТГ полягає у:

- нарощенні маси білка, заощадженні вуглеводів та стимуляції ліполізу;
- збільшенні синтезу хондроїтинсульфату та колагену;
- регуляції екскреції гідроксипроліну, магнію і кальцію з сечею.

Андрогени мають стеаринову структуру та належать до групи C19-стероїдів. Найважливіший андроген – тестостерон – утворюється в клітинах Лейдіга з ацетату. У чоловіків щоденно виробляється 4-14 мг тестостерону, а концентрація його в плазмі досягає 16-35 нмоль/л. Циркулюючий гормон на 98 % зв'язаний з білками плазми (переважно з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди). Тестостерон піддається різноманітним перетворенням, серед яких найважливішим є синтез 5-дигідротестостерону.

Існують докази, що прямий вплив андрогенів на кістку людини опосередкований через андрогенні рецептори, які знаходяться в людських остеобластоподібних клітинах. Фізіологічні дози тестостерону мають анаболічний вплив на кісткову тканину, а саме:

- стимулюють ріст;
- пригнічують проліферацію та диференціацію остеокластів;
- стимулюють фази формування кісткової тканини шляхом активації біосинтезу білка в остеобластах на етапі формування остеоїду;
- збільшують проліферацію остеобластів та продукцію ними лужної фосфатази;
- посилюють синтез колагену III;
- посилюють продукцію інсуліноподібного фактора росту та СТГ;
- через неароматизований дигідротестостерон збільшують продукцію трансформуючого фактора росту, підвищують активність лужної фосфатази, стимулюють синтез проколагену I типу, підвищують кількість рецепторів до інсуліноподібного фактора росту-2 у кісткових клітинах;
- стимулюють та інгібують широкий спектр ферментів, що беруть участь у синтезі білка;
- стимулюють пубертатний скачок росту;
- стимулюють закриття епіфізарних зон.

Естрогени як найактивніші представники антирезорбентів серед системних гормонів зв'язуються з різним ступенем спорідненості з білками плазми крові – специфічним (глобуліном) та неспецифічним (альбуміном). Лише невелика кількість естрогенів знаходиться в плазмі у незв'язаному стані. Естрогени піддаються швидкому метаболізму в печінці. Близько 50 % їх екскретується з сечею, решта потрапляє

з жовчю в кишечник, звідки більша їх частина повертається в печінку через портальну вену.

Згідно із сучасними уявленнями, як остеобласти, так і остеокласти містять високоспецифічні естрогенні рецептори та є “клітинами-мішенями” для естрогенів. Роль естрогенів полягає в регуляції кісткового метаболізму та збереженні кісткової маси не тільки у жінок, але й у чоловіків. На підставі результатів досліджень останніх років можна окреслити такі механізми біологічної дії естрогенів на кісткову тканину:

- вони безпосередньо впливають на остеобласти шляхом пригнічення їх функціональної активності і зменшують виділення лізосомальних ферментів;
- опосередковано обмежують секрецію остеобластами остеокластстимулюючих факторів – інтерлейкінів (ІЛ-1, -3, -6, -11), пухлинонекротизуючих факторів, макрофагоколонієстимулюючого фактора, стромально-клітинного фактора, гранулоцит-макрофагоколонієстимулюючого фактора, аннексину і простагландинів;
- збільшують виділення остеокластпригнічувальних факторів – інтерферону, трансформуючого фактора росту, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, опсоніну;
- стимулюють проліферацію та диференціацію остеобластів і цим самим активують ендохдральну осифікацію;
- стимулюють секрецію кальцитоніну, модулюючи у такий спосіб кальцієвий гомеостаз;
- знижують чутливість до ПТГ;
- сприяють збільшенню кількості та чутливості кишкових рецепторів до кальцитріолу;
- сприяють виведенню надлишкового кальцію;
- збільшують продукцію матричної РНК та протеїну для інсуліноподібного фактора росту;
- пригнічують кісткову резорбцію.

На кістковий метаболізм значною мірою впливають гестагени, зокрема ендогенний прогестерон, який стимулює інтрамембранну осифікацію і проявляє анаболічний вплив шляхом активації біосинтезу білка в остеобластах.

Гормони щитоподібної залози також мають моделюючий вплив на кістковий метаболізм, який реалізується переважно в період набуття піку кісткової маси. Щоденна секреція щитоподібної залози при достатньому надходженні йоду становить близько 90-110 мкг (0,12-0,14 ммоль/л)  $T_4$ , 10-20 мкг (15,4-30,8 ммоль/л)  $T_3$  та 5-10 мкг (7,7-15,4 ммоль/л)  $rT_3$ . Процес секреції гормону починається з ендоцитозу колоїду, який містить тиреоглобулін. У тиреоцитах відбувається з'єднання колоїдних крапель з лізосомами і утворення фагосом, де здійснюється гідролітичне розщеплення тиреоглобуліну. Вільні  $T_3$  та  $T_4$  виходять у кров. У крові гормони щитоподібної залози зв'язуються з транспортними білками, що, в свою чергу, захищає ці комплекси від інактивації в нирках. Вільні гормони шляхом простої дифузії проникають через мембрану периферичних клітин і проходять крізь цитоплазму до ядра. Загальна кількість клітинних рецепторів до гормонів корелює з біологічною відповіддю тканини на їх дію. Метаболічні ефекти гормонів щитоподібної залози пояснюються,

насамперед, індукцією, синтезом та підвищенням активності багатьох клітинних ферментів, впливом їх на проникність клітинних і мітохондріальних мембран, а також стимуляцією метаболізму в мітохондріях. Крім того, вони контролюють синтез РНК в ядрах клітин, регулюють синтез білка в рибосомах, а також проявляють пермісивний ефект на генетично детерміновані процеси і дію інших гормонів. Наприклад, на остеобластах знайдені ядерні  $T_3$ -рецептори, які стимулюють продукцію інсуліно-подібного фактора росту остеобластами.

Біологічна дія гормонів щитоподібної залози дуже різнобічна [17]:

- в поєднанні з іншими системними гормонами вони впливають на ріст та дозрівання організму, причому це стосується багатьох метаболічних процесів;
- у фізіологічних кількостях стимулюють синтез білка, при надлишку їх починають переважати процеси катаболізму;
- впливають на метаболізм холестерину, ліполітичну активність, синтез гемоглобіну, діурез;
- мають вплив на механізми мобілізації кальцію;
- при взаємодії з інсуліноподібним фактором росту прямо впливають на утворення хряща;
- відіграють важливу роль у лінійному рості;
- стимулюють остеобластичну та остеокластичну активність як трабекулярної, так і кортикальної кісткової тканини;
- збільшують число та активність остеокластів;
- стимулюють кісткову резорбцію.

Надниркові залози людини секретують гормони з властивостями глюкокортикоїдів (ГК) – кортизол та кортикостерон. Швидкість секреції кортизолу в нормі становить 10-30 мг/добу, кортикостерону – 1-4 мг/добу. Секреція ГК підпорядкована циркадним ритмам і має імпульсний характер з числом імпульсів 8-12 на добу. Синтез та вивільнення ГК перебуває під контролем АКТГ, який діє на етапі перетворення холестерину на прогестерон шляхом активації ферментних систем, що регулюють стероїдогенез. Взаємовідносини між АКТГ та ГК реалізуються за законом зворотного зв'язку.

Дія ГК на кісткове ремоделювання зумовлена наявністю цитоплазматичних глюкокортикоїдних рецепторів на остеобластах, що забезпечує пряму дію на кістку. В той час як багато системних гормонів мають антирезорбтивні властивості, ГК сприяють кістковій резорбції, яка в фізіологічних умовах повністю компенсується оновленням кісткової тканини. Експериментальні та клінічні дослідження довели, що ГК:

- сповільнюють протеїновий та колагеновий синтез;
- знижують синтез РНК;
- при надлишку в організмі збільшують остеοїдні порожнини, зменшують товщину остеοїду та темпи його кальцифікації;
- зменшують утворення, виживання та активність остеокластів.

Наукові дані про вплив ГК на кісткову тканину суперечливі. Так, I.R. Reid [18] виявив, що базальна та стимульована ПТГ кісткова резорбція сповільнюється ГК, а P.J. Meunier et al. [19] вказують, що під впливом гідрокортизону відбувається стимуляція остеолізу та підвищення показників резорбції кісткової тканини.

Інсулін – поліпептид, що синтезується  $\beta$ -клітинами острівців підшлункової залози. Регуляція секреції інсуліну – складний процес, що здійснюється за допомогою стимуляторів (глюкози, амінокислот, ентерогормонів), дія яких підсилюється іонами кальцію, а також інгібіторів (соматостатину, простагландинів, адреналіну). Інсулін є важливим системним гормоном, який забезпечує нормальний кістковий ріст. Він:

- стимулює синтез кісткового матриксу та утворення хряща;
- сприяє нормальній кістковій мінералізації;
- має пряму стимулюючу дію на кісткову тканину;
- збільшує продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 в печінці;
- збільшує кількість колагенпродукуючих клітин;
- сприяє диференціації остеобластів.

Особливостями регуляції утворення та функції остеобластів і остеокластів є те, що агенти, які надходять з кров'ю, наприклад, гормони, впливають на них шляхом контролю продукції або дії локальних медіаторів – факторів росту та цитокінів, які завжди є у надлишковій кількості. Вони можуть активувати один одного каскадно або утворювати ланцюги негативного зворотного зв'язку.

До місцевих регуляторів ремоделювання кісткової тканини відносять ростові фактори, які продукуються різними тканинами, в тому числі й кістковою. Більшість цих факторів циркулює в крові, специфічні рецептори до них розташовані на остеобластах. Найважливішу роль серед них відіграють:

- інсуліноподібні фактори росту 1 та 2;
- трансформуючий фактор росту;
- морфогенетичний білок;
- епідермальний фактор росту;
- фактори росту фібробластів;
- тромбоцитарний фактор росту.

Всі ці фактори мають значення для диференціації остеобластів і сприяють утворенню ними органічного матриксу. Епідермальний, тромбоцитарний та трансформуючий фактори росту впливають на резорбцію кісткової тканини.

Серед інших місцевих факторів велике значення для ремоделювання мають простагландини та цитокіни. Першочерговий, але тимчасовий ефект простагландину  $E_2$  – це пригнічення активності остеокластів, а в подальшому – посилення кісткової резорбції. Ця дія опосередкована стимуляцією реплікації попередників остеобластів та збільшенням формування активних остеокластів. Доведено, що простагландини зумовлюють посилення кісткової резорбції при іммобілізації, запаленні та в деяких випадках гіперкальціємії при злоякісних пухлинах. Вплив ППЕ<sub>2</sub> на формування кісток двофазний, він залежить від концентрації, а не від часу. Так, в концентраціях від  $10^{-9}$  до  $10^{-7}$  ммоль/л він має мітогенні властивості для остеобластів і збільшує кістковий синтез колагену, а в концентраціях  $10^{-6}$  ммоль/л і більше, навпаки, сповільнює синтез колагену. Доведено посилення кісткового ремоделювання після парентерального застосування ППЕ<sub>2</sub>. Стимулюючу дію на ППЕ<sub>2</sub> має ПТГ, ГК є інгібіторами скелетного ППЕ<sub>2</sub>. Естрогени також інактивують продукцію ППЕ<sub>2</sub> у кістковій тканині.

До основних цитокінів, які відіграють значну роль в кістковому ремоделюванні, а також у виникненні ОП, належать інтерлейкіни (ІЛ), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМКФ),  $\alpha$ -ФНП та  $\beta$ -ФНП. У розвитку остеокластів беруть участь ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11, ФНП, ГМКФ, які також впливають на розвиток місцевих та системних запальних реакцій. Провідну роль у виникненні ОП надають ІЛ-6, що синтезується в культурах як стромальних, так і остеобластичних клітин у відповідь на деякі гормональні стимули (ПТГ, кальцитріол). Його продукція гальмується естрогенами та андрогенами. Дефіцит цих гормонів призводить до збільшення рівня ІЛ-6 та підвищення експресії рецепторів до нього на клітинах-мішенях, а саме на остеобластах. ІЛ-6 стимулює початкові етапи гемопоєзу й остеокластогенезу і сприяє кістковій резорбції та посиленню остеокластогенезу. Разом з тим, важливу роль в регуляції остеокластогенезу відіграє також ІЛ-11. Існують деякі дані про вплив ІЛ-1 та  $\beta$ -ФНП на розвиток остеопорозу.

Усі ці фактори не можуть вважатися основними, оскільки видалення відповідних генів у нокаутних мишей не призводить до зупинки утворення остеокластів ні в організмі, ні в культурі. За даними Г.М. Бутенко [20], видалення гену колонієстимулюючого фактора-1 викликає зупинку остеокластогенезу на стадії преостеокластів. Цьому дефекту можна запобігти шляхом посилення експресії фактора, який гальмує апоптоз клітин. Отже, колонієстимулюючий фактор-1 важливий лише для виживання попередників остеокластів, але не для їх диференціації. Цей же автор вказує, що недавно були ідентифіковані фактори, які мають специфічний вплив на розвиток та диференціацію остеокластів. Одним із них є білок остеопротегерин з родини факторів некрозу пухлин, який секретується стромальними клітинами кісткового мозку. Він відомий ще під назвою фактора, що гальмує остеокластогенез. Остеопротегерин ефективно пригнічує дозрівання та активність остеокластів. В експерименті на мишах, трансгенних за остеопротегерином, відбувається розвиток остеопетрозу, а в остеопротегериндефіцитних – розвиток ОП зі схильністю до переломів. Експресія остеопротегерину в стромальних клітинах пригнічується такими резорбтивними факторами, як вітамін  $D_3$ , ПГЕ<sub>2</sub>, ГК, та посилюється іонами кальцію і частково естрогенами. Слід мати на увазі, що остеопротегерин є лише частиною складної системи активації остеокластів. Він функціонує як розчинний нейтралізуючий рецептор для іншого білка – остеопротегеринліганда, який і є головним учасником активації остеокластів. Цей білок експресується на поверхні остеобластів та стромальних клітин і має назву фактора диференціації остеокластів. Він визначає остеокластогенез у присутності колонієстимулюючого фактора-1, експресія якого посилюється факторами резорбції кістки – вітаміном  $D_3$ , ІЛ-11, ПГЕ<sub>2</sub>, ПТГ. Остеопротегеринліганд з'єднується на поверхні остеокласта з рецептором і активує  $\kappa$ -В-нуклеарний фактор, що має назву RANK. Ця взаємодія є важливим механізмом для запуску генів, які активують процеси проліферації та диференціації кісткомозкових попередників остеокластів [21].

Разом з тим, виявилось, що у остеопротегеринліганддефіцитних мишей справа не обмежується тільки порушенням кісткоутворення. У них спостерігаються також істотні зміни в розвитку імунної системи у вигляді відсутності лімфатичних вузлів, зменшення розмірів Пейєрових пляшок, зниження вдвічі маси тимуса та розмірів



селезінки. Одночасно порушується дозрівання тимоцитів на початкових стадіях до експресії Т-клітинного рецептора, внаслідок того, що для їх диференціації необхідна взаємодія остеопротегеринліганда, який експресується на претимоцитах, з RANK на стромальних клітинах тимуса. Все це призводить до порушення клітинного імунітету. Хоча наявність Т-клітин не обов'язкова для нормального розвитку та ремоделювання кісткової тканини, але у вогнищах запалення (при інфекції, переломах, артритах) накопичення Т-лімфоцитів, які експресують остеопротегеринліганд, створює умови для активації остеокластів, а це, в свою чергу, веде до розвитку ОП. За відсутності остеопротегеринліганда сповільнюється також перетворення про-В-лімфоцитів у пре-В-лімфоцити, що порушує утворення В-лімфоцитів і гальмує формування гуморального імунітету. Остеопротегеринліганд необхідний для утворення дендритних клітин та їх взаємодії з активованими Т-лімфоцитами в імунній відповіді. Він виступає в єдиному комплексі з такими ко-активуючими механізмами, як взаємодія CD-40 та CD-40L, CD28 та CD80/CD86, забезпечує продукцію ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5,  $\gamma$ -інтерферону [22].

Таким чином, на прикладі системи остеопротегерин-остеопротегеринліганд-RANK доведено існування тісних взаємозв'язків між гемопоезом, імунною системою та остеогенезом. Очевидним є той факт, що порушення співвідношення між продукцією та активацією остеобластів та остеокластів, як і порушення факторів, що їх регулюють, буде призводити до змін ремоделювання кісткової тканини. Поряд з відомими факторами системної гормональної активації, великий вплив на активність остеокластів, забезпечення балансу між остеобластами та остеокластами та резорбцію кістки мають місцеві фактори мікрооточення, в тому числі й клітини імунної системи.

На завершення даного підрозділу слід підкреслити, що кісткова, ендокринна та імунна системи тісно функціонально взаємозв'язані. Їх об'єднує спільність регуляторних механізмів, які діють на системному рівні та в мікрооточенні. Ці механізми тонко скоординовані. Їх зміни при патології і старінні ведуть до порушення рівноваги між остеобластогенезом, з одного боку, і утворенням та активацією остеокластів, з другого боку, тобто між утворенням та руйнуванням кістки.

Найбільш поширені форми остеопорозу, з якими має справу практикуючий лікар – сенільний та постменопаузальний. Ці форми існують на межі між фізіологічною та патологічною втратою кісткової тканини. У поєднанні з іншими факторами ризику ОП та механізмами, що сприяють кістковій резорбції (наявність тривалих хронічних захворювань та патологічних станів), вони завжди підвищують небезпеку виникнення переломів. У даному розділі ми наводимо основні ланки патогенезу сенільного та постменопаузального ОП, а в спеціальній частині будуть детально проаналізовані механізми впливу окремих захворювань на стан кісткової тканини.

Сенільний тип ОП характеризується пропорційною втратою трабекулярної та кортикальної кістки. Кортикальна кісткова маса досягає піку до кінця третьої декади життя і підтримується на даному рівні до періоду менопаузи у жінок та на декаду пізніше у чоловіків. Швидка її втрата починається з моменту припинення статевої

функції. Чоловіки не мають еквіваленту, який відповідав би менопаузі, а вікові зміни у них починаються пізніше, ніж у жінок. Фізіологічна втрата кісткової маси у них становить 15-20 % у кортикальній зоні та 20-30 % – у трабекулярній. Існує теорія двофазного розвитку сенільного ОП: фаза високого кісткового метаболізму змінюється фазою низького кісткового метаболізму.

Основними причинами розвитку сенільного ОП, незалежно від статі, вважають зниження надходження кальцію і порушення його абсорбції в кишечнику, що пояснюється змінами характеру харчування, а також гальмуванням функцій шлунково-кишкового тракту. Зокрема, недостатнє перетравлювання молочних продуктів внаслідок пригнічення секреції лактази веде до зменшення їх засвоєння. Крім того, люди похилого віку уникають м'ясних продуктів, що також обмежує надходження кальцію з їжею. Внаслідок порушення гомеостазу кальцію і дефіциту вітаміну D розвивається гіпокальціємія і вторинний гіперпаратиреоз, що, в свою чергу (з наступним розвитком гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу), прискорює кісткове ремоделювання. Дефіцит вітаміну D може бути також зумовлений зниженням активності ниркової 1 $\alpha$ -гидроксилази, що посилює секрецію ПТГ. У більшості досліджень встановлено, що зниження рівня вітаміну D відбувається однаково як у жінок, так і у чоловіків, причому з віком його дефіцит досягає 50 %. Останні дослідження свідчать про те, що тривале вживання кальцію та вітаміну D достовірно зменшує частоту випадків переломів стегна у літніх людей.

Зі збільшенням віку відбуваються зміни інших гормональних систем, які сприяють розвитку сенільного ОП. Наприклад, зниження рівня гормону росту або системних та місцевих факторів росту призводить до послаблення остеобластичної функції. Як показали гістоморфологічні дослідження, значне зменшення кількості остеобластів веде до сповільнення процесів ремоделювання за типом "лінивої кістки".

Ще одним фактором, який має значення в генезі сенільного ОП, вважають зниження фізичної активності в похилому віці. Ця думка базується на тому, що іммобілізація підсилює гіперкальціємію, яка пригнічує гіперсекрецію ПТГ. Вторинно це призводить до зниження секреції вітаміну D і зменшення абсорбції кальцію в кишечнику. Дана гіпотеза пояснює ті випадки сенільного ОП, коли спостерігається низький кістковий метаболізм при зниженні рівня всіх трьох кальційрегулюючих гормонів.

Інші дані свідчать про важливість підвищення секреції ПТГ, який відіграє значну роль у залежній від віку втраті кісткової тканини. Вважається, що навіть незначна гіпокальціємія є важливою причиною вікоіндукованих змін секреції ПТГ. В експериментах на щурах було продемонстровано, що у старих тварин секреція ПТГ вища *in vivo* та *in vitro* при будь-якому вихідному рівні кальцію [23-25]. У літніх людей стартове значення ПТГ, очевидно, не змінюється в міру старіння, але базальна секреція та максимальна секреторна активність – підвищені [6].

Беручи до уваги значний вплив КТ на кісткове ремоделювання, багато дослідників спрямовували свої пошуки на визначення ролі КТ при сенільному ОП. Деякі з них показали, що у чоловіків похилого віку рівень КТ вищий, ніж у жінок [26, 27]. Вплив віку в даному випадку пояснюють менопаузою, адже відомо, що естрогени



стимулюють секрецію КТ. Проте J. Y. Reginster et al. [28] вважають, що не вік, а менопаузальний статус впливає на рівень КТ. На сьогодні відсутні будь-які переконливі дані про вплив віку на концентрацію КТ в плазмі, кліренс КТ та його зміни у відповідь на гіперкальціємію.

Статус СТГ при розвитку сенільного ОП визначається тим, що на сьомому десятиріччі життя нічні піки СТГ у частини популяції відсутні, а в багатьох – знижені протягом дня. Загальна тенденція полягає у зниженні рівня СТГ з віком [29-31]. Крім того, старіння характеризується низьким вмістом циркулюючого інсуліноподібного фактора росту-1 з одночасним зменшенням його кількості в кортикальній кістці [32]. Це також сприяє порушенню кісткового ремоделювання і веде до виникнення ОП.

Як було сказано раніше, гормони щитоподібної залози істотно впливають на кістковий метаболізм. Але оскільки прямої залежності її функції від віку не виявлено, то можлива роль зональної активності щитоподібної залози як детермінанти мінливості втрати кістки з віком залишається невизначеною.

Таким чином, основними механізмами розвитку сенільного ОП є дефіцит кальцію і вітаміну D, гіперплазія парашитоподібних залоз, первинний дефіцит  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  і резистентність до нього зниження рівня СТГ та інсуліноподібного фактора росту-1. У результаті цих порушень виникає дисбаланс в процесі мінералізації і ремоделювання, розвивається остеомаліяція, кістка стає крихкою. На фоні м'язової слабкості, порушення координації і зниження рухової активності зростає схильність до переломів.

Експериментальними дослідженнями доведено порушення кальцієвого обміну після хірургічної кастрації в постменопаузальному періоді у щурів, що спричиняє трофічні розлади кісткової тканини. Втрата кісткової тканини внаслідок експериментальної оваріоектомії у щурів та постменопаузальна втрата кістки у жінок має багато подібних рис, а саме:

- дефіцит естрогенів;
- висока швидкість кісткового ремоделювання з надлишковою резорбцією;
- зміна початкової фази швидкої втрати кісткової маси на повільну;
- більша втрата губчастої кісткової тканини, ніж компактної;
- остеопротекторна дія надлишкової маси.

Іншим непрямим механізмом розвитку остеопенії вважають обмеження продукції  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , зумовлене низькою активністю  $1\alpha$ -гідроксилази в нирках в умовах дефіциту естрогенів. Сповільнення синтезу активного метаболіту вітаміну D позначається на абсорбції кальцію в кишечнику. Якщо зміни гомеостазу кальцію адаптовані до первинного збільшення кісткового ремоделювання, то це, в свою чергу, може викликати зміни в системі ПТГ/вітамін D. Деякі дані свідчать про зниження концентрацій ПТГ та  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в менопаузі. Одночасно існують наукові повідомлення про зниження чутливості кісткових клітин до ПТГ в умовах гіпоестрогенемії, що, в свою чергу, сповільнює стимульовану ним резорбцію та інгібує колагеназну активність макрофагів, які можуть бути попередниками остеокластів. Вважається, що низький рівень андрогенів внаслідок зниження їх продукції в інволютивних яєчниках і втрата їх стимулюючого впливу на кісткоутворення можуть відігравати роль додаткового механізму у виникненні постменопаузального ОП.

### Література

1. Riggs B.L. Osteoporosis. In: Wyngaarden J.B. Jr., Smith L.H., eds. Cecil textbook of medicine Philadelphia:WB Saunders, 1988.– 1510 p.
2. Cantley L.K., Russell J., Lettieri D., Sherwood L.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture // *Endocrinology*.– 1985.– Vol.117.– P. 2111-2119.
3. Gruson M., Demignon J., Del Pinto Monies J., Miravet L. Comparative effects of some hydroxylated vitamin D metabolites on parathyrin secretion by dispersed rat parathyroid cells in vitro // *Steroids*.– 1982.– Vol.40.– P. 275-285.
4. Russel J., Lettieri D., Sherwood L.M. Suppression by 1,25(OH) D of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene // *Endocrinology*.– 1986.– Vol.119.– P. 2864-2866.
5. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat / Silver L., Naveh-Many T., Mayer H., Schmelzer H.J., Popovtzer M.M. // *J. Clin. Invest.*– 1986.– Vol.78.– P. 1296-1301.
6. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short-term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D / Ledger G.A., Burritt M.F., Kao P.C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1994.– Vol.79.– P. 211-216.
7. Care A.D. The regulation of the secretion of calcitonin // *Bone Miner.*– 1992.– Vol.16.– P. 182-185.
8. Freudenheim J.L., Johnson N.E., Smith E.L. Relationship between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross sectional analysis // *Am. J. Clin. Nutr.*– 1986.– Vol.44.– P. 863-876.
9. Tieggs R.D., Heath H. Effects of altered calcium intake on diurnal and calcium-stimulated plasma calcitonin in normal women // *J. Bone Miner. Res.*– 1989.– Vol.4.– P. 407-412.
10. McDermott M.T., Hofeldt F.D., Kidd G.S. Calcitonin deficiency does not affect the rate of radial bone loss // *J. Bone Min. Res.*– 1986.– Vol.1.– P.352.
11. Hurley D.L., Tieggs R.D., Wahner H.W., Heath H. Axial and appendicular bone-mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin // *N. Engl. J. Med.*– 1987.– Vol.317.– P. 537-541.
12. Sugino K., Kure Y., Iwasaki H., Matsumoto A. Does total thyroidectomy induce metabolic bone disturbance // *Int. Surg.*– 1992.– Vol.77.– P. 178-180.
13. Melvin K.E.W., Tashjian A.H., Bordier P. The metabolic significance of calcitonin secreting thyroid carcinoma // In: Frame B., Parfitt A.M., Duncan H., eds. *Clinical aspects of metabolic bone disease*.– Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.– P. 193-201.
14. Long-term excess of endogenous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density / Webster C., Raue F., Meyer C., Bergmann M., Ziegler R. // *J. Endocrinol.*– 1992.– Vol.134.– P. 141-147.
15. Marie P.J., Lott M., Carba M.–T. Contrasting effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on bone matrix and mineral appositional rates in the mouse // *Metabolism*.– 1985.– Vol.34.– P. 777-783.
16. MeSheehy P.M., Chambers N.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption // *J. Clin. Invest.*– 1987.– Vol.80.– P. 425-429.
17. Martin N.J., Dempster D.W. Bone structure and cellular activity // In: *Osteoporosis* / Edited by J.C. Stevenson and R. Lindsay. – Charman Hall Medical. – London, 1998. – P. 49-55.
18. Reid I. R. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis // *Clin. Endocrinol.*– 1998.– Vol.30.– P. 83-103.
19. Bone gustomorphometry in corticosteroid-induced osteoporosis in Cushing's syndrome

/ Meunier P.J., Dempster D.W., Edouard C. et al. // *Advances in Exper. Med. Biol.*– 1984.– Vol.171.– P. 659-663.

20. Бутенко Г.М. Остеопороз и иммунная система // *Проблемы остеологии.*– 1999.– Том 2, №3.– С. 23-27.

21. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis / Kong Y.-Y., Yoshida Y., Sarosi I. et al. // *Nature.*– 1998.– 397.– P. 315-327.

22. Kong Y.-Y., Boyle W.J., Penninger J.M. Osteoprotegerin ligand a common link between osteoclastogenesis, lymph-node formation, lymphocyte development // *Immun. Cell Biology.*– 1999.– 77.– P. 188-193.

23. Fox J. Regulation of parathyroid-hormone secretion by plasma calcium in aging rats // *Am. J. Physiol.*– 1991.– Vol.260.– P. 220-225.

24. Set-point for parathyroid hormone release increases with postmaturational aging in the rat / Uden P., Halloran B., Daly R., Duh Q.Y., Clarc O. // *Endocrinology.*– 1992.– Vol.131.– P. 2251-2256.

25. Wongsurawat N., Armbrecht H.J. Comparison of calcium effect on in vitro calcitonin and parathyroid hormone release by young and aged thyroparathyroid glands // *Exp. Gerontol.*– 1987.– Vol.22.– P. 263-269.

26. Body J.J., Heath H. III. Estimates of circulating monomeric calcitonin: physiological studies in normal and thyroidectomized man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1983.– Vol.57.– P. 897-903.

27. Estrogen replacement decreases the set point of parathyroid hormone stimulation by calcium in normal postmenopausal women / Boucher A., D'Amour P., Hamel L. et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.*– 1989.– Vol.68.– P. 831-836.

28. Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity, and plasma-levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporotics / Reginster J.Y., Deroisy R., Albert A. et al. // *J. Clin. Invest.*– 1989.– Vol.83.– P. 1073-1077.

29. Rudman D., Rao U.M.P. The hypothalamic-growth hormone-somatomedin C axis the effect of ageing // In: Morley J.E., ed. *Endocrinology and metabolism in the elderly.*– Boston: Blackwell, 1991.– P. 35-55.

30. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity / Rudman D., Kutner M.H., Rogers C.M. et al. // *J. Clin. Invest.*– 1981.– Vol.67.– P. 1361-1369.

31. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals / Zadik Z., Chalew S.A., McCarter R.J., Meistas M., Kowarski A.A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1985.– Vol.60.– P. 513-516.

32. Evidence for a progressive decline of IGF-I in human bone in both males and females as a function of age / Nicolas V., Prewett A., Bettica P. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1992.– Vol.7 (Suppl. 1).– 255 p.

### 3. ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Усі інструментальні методи дослідження МЩКТ основані на використанні променевих методик, що класифікуються залежно від джерела випромінювання. Найпоширеніші з них наведені (табл. 1).

Таблиця 1

Методики, що використовуються для кількісної діагностики змін МЩКТ

Метод	Англомова назва та аббревіатура методу
Однофотонний (радіонуклідний)	Single-energy photon absorptiometry (SPA)
Однофотонний (рентгенологічний)	Single-energy X-ray absorptiometry (SXA)
Двофотонний (радіонуклідний)	Dual-energy photon absorptiometry (DPA)
Двофотонний (рентгенологічний)	Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)
Рентгенокомп'ютерна томографія	Quantitative computed tomography (QCT)
Ультразвуковий	Quantitative ultrasound (QUS)
Радіографічний	Radiographic absorptiometry (RA)

Найбільш поширеним та загальноприйнятим методом діагностики ОП у нашій країні є візуальна оцінка рентгенограм скелета. Слід відзначити, що рентгенологічні ознаки ОП з'являються при дефіциті кісткової маси, що складає 25-30 %, та мають вигляд великопетлистого рисунка внаслідок розсмоктування окремих кісткових балок та збільшення кістковомозкового простору. Поряд із тим, визначається збільшення кістковомозкового каналу (наслідок резорбції кістки), стоншення кортикального прошарку, підкреслення країв кортикального прошарку та його спонгізування.

Існують також інші, менш поширені у практичній діяльності, методи дослідження скелета (магніторезонансна томографія дистальних відділів променевої кістки, мікротомографія з високою роздільною здатністю, синхронна тривимірна радіотомографія з використанням високофотонного монохроматичного рентгівського променя, комп'ютерна кількісна радіографія та ін.), що використовуються в основному для наукових досліджень.

Одним із поширених у нашій країні та за кордоном методом оцінки стану кісткової тканини є кількісний морфометричний аналіз [1], який ґрунтується на вимірюванні трьох висот тіл хребців та їх співвідношень у кожного хребця від Th<sub>4</sub> до L<sub>5</sub>. Зменшення цих показників більше двох стандартних відхилень (SD) від середнього нормального значення розглядається як виражений остеопороз, а зменшення більше 3-х SD – як остеопоротичний перелом [2]. Для оцінки стану хребців вираховують дисковий коефіцієнт (відношення висоти міжхребцевого диска до висоти суміжних з ним хребців), який у людей віком 25-35 років у верхньогрудному відділі дорівнює 1/7-1/6, у середньогрудному – 1/6-1/5, у нижньогрудному – 1/5-1/4 і в поперековому – 1/3.

Перспективний напрямок у рентгенологічній остеології полягає у застосуванні сучасної обчислювальної техніки для кількісної оцінки кісткової структури за рентгенограмами шляхом введення за допомогою TV-камери чи сканера у пам'ять комп'ютера рентгівського зображення, що дозволяє оцінити кількість, ширину, висоту,

площу і щільність трабекул. Також у практиці широко використовують морфометричні індекси, що обчислюються за рентгенограмами кисті та хребта. Найбільш відомими та інформативними є індекси Barnett-Nordin, Exton, Рохліна, “остеопоротичний” індекс.

Індекс Barnett-Nordin, або метакарпальний індекс (МКІ), розраховують за стандартною рентгенограмою кисті. На II метакарпальній кісточці у найвужчому місці медулярної порожнини (або посередині кістки) вимірюють загальну ширину та ширину медулярної частини. МКІ виражається відношенням сумарної товщини кортикального шару до загальної товщини II метакарпальної кістки. Метакарпальний індекс < 0,45 ум. од. свідчить про остеопоротичний процес; < 0,35 ум. од. – про різко виражений ОП.

Індекс Exton надає повнішу інформацію про стан кортикального поля. Його також обчислюють за рентгенограмою кисті за формулою:

$$IE = (TW^2 - MW^2) / 4L \times TW,$$

де TW – ширина (діаметр) II метакарпальної кістки;

MW – ширина (діаметр) медулярної частини;

L – довжина II метакарпальної кістки.

Використовуючи ці параметри, можна розрахувати ще деякі похідні:

1) відсоток кортикального поля (CA):  $\% CA = \pi/4 \times (TW^2 - MW^2)$ ;

2) загальну міцність кістки (WBD):  $WBD = \% CA \times 2,0$  г/мл;

3) загальну золу кістки (WBA):  $WBA = \% CA \times 1150$  мг/мл;

4) загальний кальцій кістки (WBCa):  $WBCa = \% CA \times 450$  мг/мл.

Індекс Рохліна вираховують за боковими проекціями рентгенограм грудного та поперекового відділів хребта за формулою:

$$IP = H/L,$$

де H – висота середньої частини хребця;

L – довжина хребця (від переднього краю до заднього по центру).

Остеопоротичний індекс вираховується за даними рентгенограм поперекового та грудного відділів хребта в боковій проекції за формулою:

$$R = S_1/S_2,$$

де  $S_1$  – площа малого прямокутника, розташованого всередині тіла хребця;

$S_2$  – площа великого прямокутника, розташованого назовні тіла хребця.

У нормі остеопоротичний індекс дорівнює 0,9-1,0 ум. од.; при помірно вираженому остеопорозі – 0,6-0,9 ум. од.; при різко вираженому остеопорозі – < 0,5 ум. од.

Одним з неінвазивних методів вивчення стану кісткової тканини є одинарна та подвійна фотонна абсорбціометрія [3]. Метод ґрунтується на вимірюванні поглинання кісткою фотонів, що випромінюються монохроматичним джерелом. Метод фотонної абсорбціометрії з використанням гамма-випромінювання радіоактивних ізотопів  $^{125}\text{I}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{153}\text{Gd}$  дозволяє визначити в кістках вміст мінеральних речовин ( $\text{г}/\text{см}^3$ ) та щільність кісткової тканини ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) [4]. Найкращі модифікації цього методу

дозволяють виявити 1-3-відсоткове відхилення у мінеральній щільності кістки. Вимірювання проводять у різних ділянках скелета: хребцях, стегновій кістці, п'яткової кістці, кістках передпліччя. Недоліками цієї методики є неможливість окремого визначення щільності кортикальної та трабекулярної кістки, а також досліджень стану кісткової тканини тіл хребців і проксимального відділу стегнової кістки через великий об'єм м'яких тканин. Останній недолік вдалося подолати при створенні методу подвійної фотонної та рентгенівської денситометрії.

Найпоширенішими (серед тих, у яких використовується рентгенівське випромінювання) методами вимірювання МЦКТ є одно- і двофотонна рентгенівська денситометрія для периферичного (променева та п'яткова кістки) і осьового (проксимальний відділ стегнової кістки і хребет) скелета. Вимірювання МЦКТ у проксимальному відділі стегна за технологією DEXA дозволяє прогнозувати появу переломів цієї локалізації з більшою точністю, ніж вимірювання МЦКТ в інших ділянках скелета. Що стосується практичних аспектів денситометрії, то всі вказані методики відрізняються прецизійністю, переліком доступних для вимірювання ділянок скелета, а також вартістю дослідження, яке зростає пропорційно до перелічених технічних параметрів. Разом з тим, у безпосередній клінічній практиці на рівні первинної діагностики придатні будь-які із зазначених методик. Проте для уточнення змін кісткової тканини та моніторингу перевагу слід надавати апаратурі, що працює за технологією DEXA – “золотому стандарту” у визначенні МЦКТ.

В основі принципу аналізу змін МЦКТ, що реалізується на двофотонних рентгенівських абсорбціометрах фірми “Lunar Corp.”, лежить порівняння даних, отриманих при дослідженні конкретного хворого, із базою даних, отриманих при популяційних дослідженнях статистично достатніх за об'ємом масивів практично здорових людей різної раси (білої, негритянської, азіатської), статі, віку, маси тіла та зросту. Програмне забезпечення дозволяє точно локалізувати та вимірювати лінійні розміри хребців, визначати МЦКТ та вміст мінералів окремих хребців та ділянок стегнової кістки. Еталонні показники для української популяції відсутні, тому дані отриманих досліджень порівнюються з популяційними моделями, отриманими при дослідженні білої європейської раси. Проте авторами розділу була встановлена ідентичність вказаних показників таких жителів, зокрема, Тернопільської області. Результуючі дані відображаються на моніторі комп'ютера у вигляді кольорового графіка в цифровій (абсолютній та відносній) формі.

Звіт про дослідження видається у вигляді таблиць на двох сторінках формату А4, кожна з яких включає назву закладу, в якому проведено денситометричне дослідження, прізвище, ім'я, вік, дату народження, зріст, масу тіла, расову належність, стать пацієнта, дату дослідження та аналіз отриманих даних, час їх друку, ім'я файла, в якому зберігаються дані для аналізу (рис. 1, 2, 3, 4 – приклади нормальних денситограм).

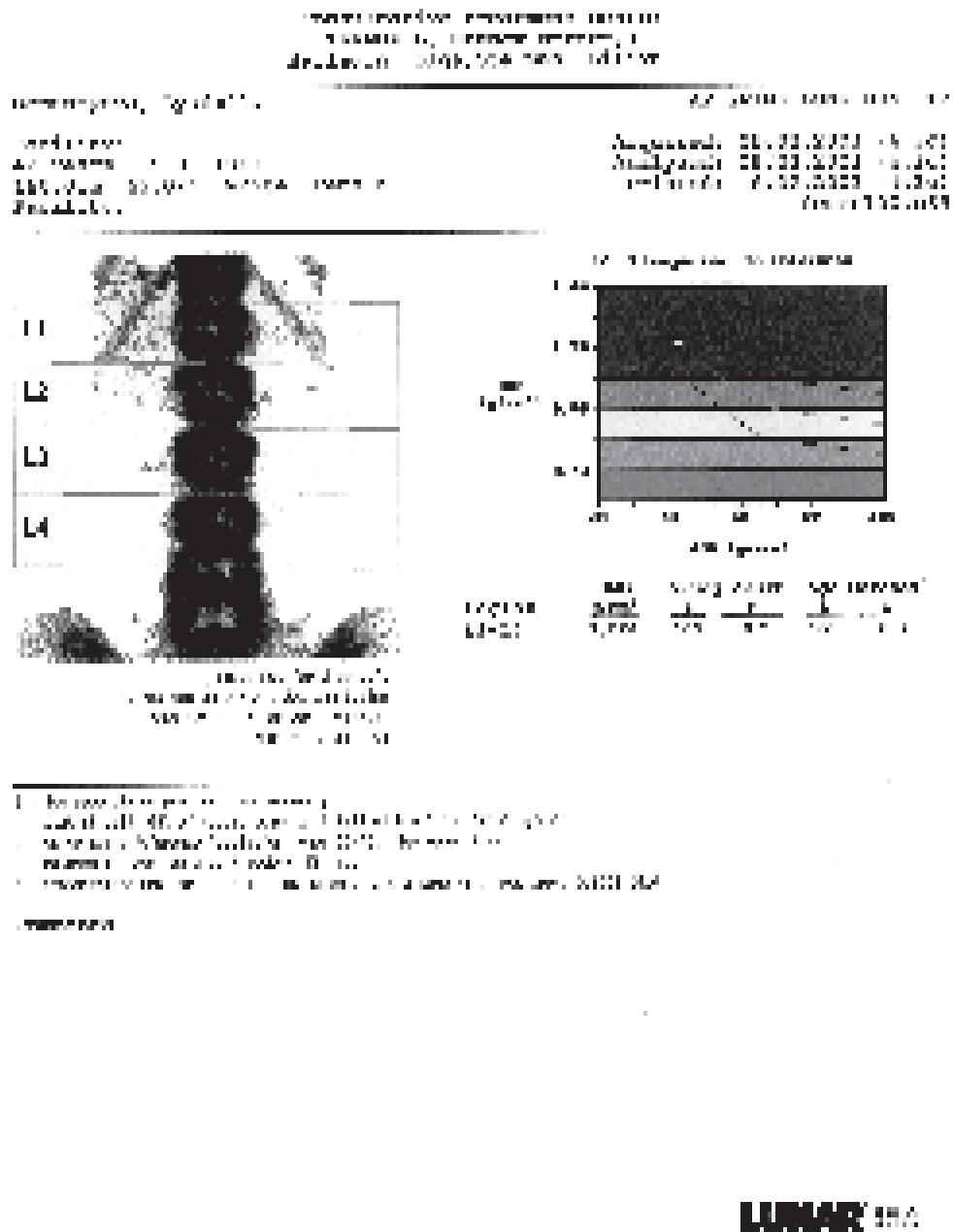


Рис. 1. Денситограма поперекового відділу хребта здорової людини.

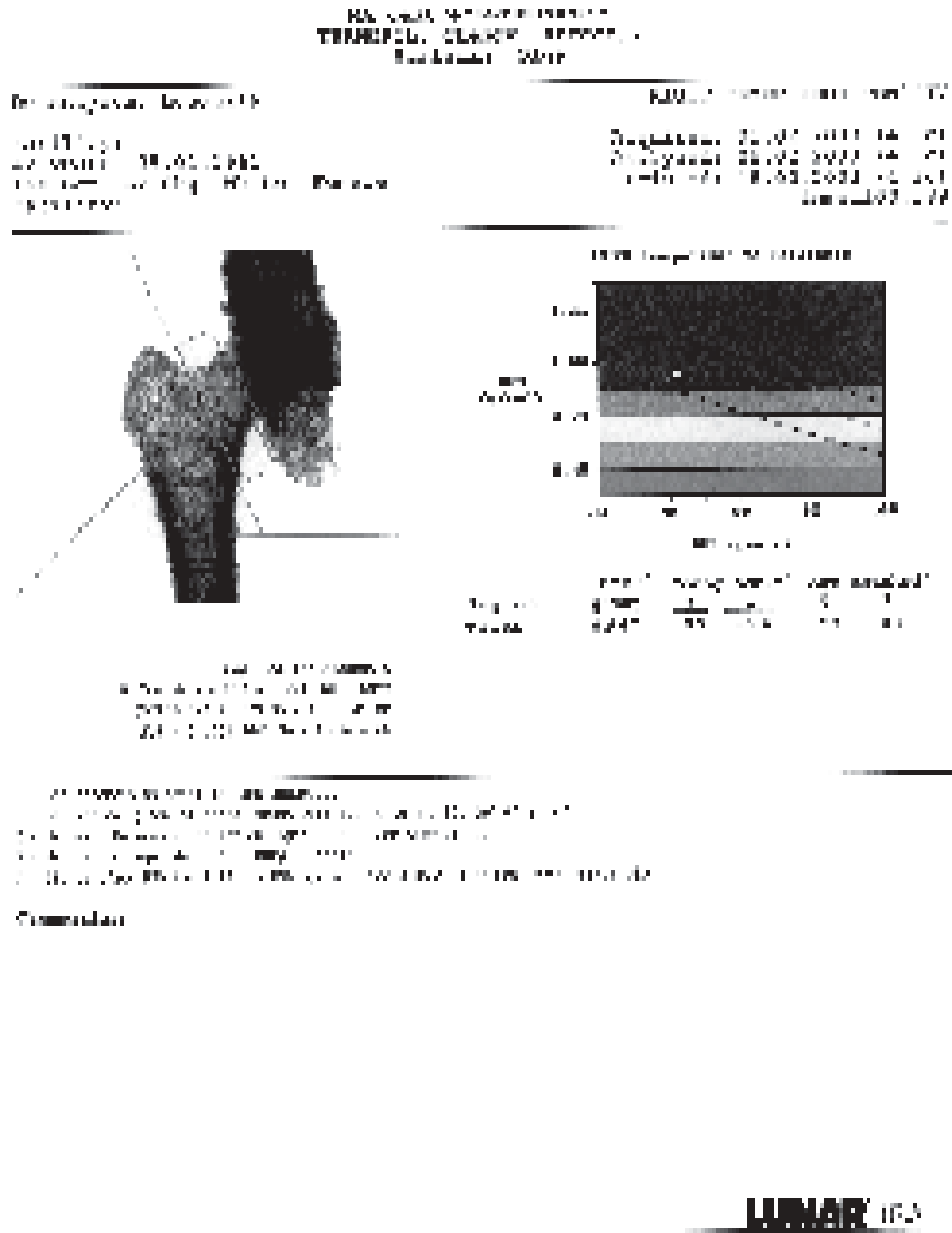


Рис. 2. Денситограма стегна здорової людини.



Consultative-treatment center  
 TERNOPIL, Chehov street, 7  
 Barladin Olga, Stelmah Liliya.

Demontyeva, Lyudmila AP SPINE BONE DENSITY

Facility: Acquired: 05.02.2003 (4.3c)  
 42 years 25.01.1961 Analyzed: 05.02.2003 (4.3c)  
 160.0cm 62.0kg White Female Printed: 18.02.2003 (4.3c)  
 Facility: demen100.z89

Region	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>3</sup>	Young Adult <sup>2</sup> %	Adult <sup>2</sup> T	Age Matched <sup>3</sup> %	Z
L1	1.089	96	-0.3	97	-0.2
L2	1.217	101	0.1	102	0.2
L3	1.219	102	0.2	103	0.3
L4	1.234	103	0.3	104	0.4
L1-L2	1.153	100	0.0	101	0.1
L1-L3	1.177	101	0.1	102	0.2
L1-L4	1.194	101	0.1	102	0.2
L2-L3	1.218	102	0.2	103	0.3
L2-L4	1.224	102	0.2	103	0.3
L3-L4	1.227	102	0.2	103	0.3

Region	ANCILLARY SPINE RESULTS**				
	BMC (grams)	Area (cm <sup>2</sup> )	Width (cm)	Height (cm)	BMC/W (g/cm)
L1	11.09	10.18	3.39	3.00	3.27
L2	12.53	10.30	3.43	3.00	3.65
L3	14.07	11.54	3.56	3.24	3.95
L4	17.05	13.82	3.97	3.48	4.29
L1-L2	23.62	20.48	3.41	6.00	6.92
L1-L3	37.69	32.02	3.47	9.24	10.88
L1-L4	54.73	45.83	3.60	12.72	15.19
L2-L3	26.60	21.84	3.50	6.24	7.60
L2-L4	43.64	35.65	3.67	9.72	11.90
L3-L4	31.11	25.35	3.77	6.72	8.25

Z-SCORE FOR VERTEBRAL HEIGHT (L2-L4)

Compared to young adult: Z = -1.36  
 Adjusted for stature: Z = -1.11

1 See appendix on precision and accuracy  
 Statistically 68% of repeat scans will fall within 1.5% ( $\pm 0.01$  g/cm<sup>3</sup>)

2 UK AP Spine Reference Population, Ages 20-45 See Appendixes.

3 Matched for Age, Weight (25-100kg), Ethnic

\*\*Ancillary results for research purposes, not clinical use.

**LUNAR** МЕДИКАЛЬНІ АПАРАТИ

Рис. 3. Цифрові дані денситограми поперекового відділу хребта здорової людини.

MA, centre "OSTEOPOROS"  
 TERNOPIL, Chehov street, 7  
 Barladin Olga

Dementyeva, Lyudmila RIGHT FEMUR BONE DENSITY

Facility: Acquired: 05.02.2003 (4.3c)  
 42 years 25.01.1961 Analyzed: 05.02.2003 (4.3c)  
 160.0cm 62.0kg White Female Printed: 18.02.2003 (4.3c)  
 Facility: demen100.f89

Region	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>3</sup>	Young Adult <sup>2</sup> %	T	Age Matched <sup>3</sup> %	Z
NECK	0.935	95	0.4	99	-0.1
WARDS	0.768	84	-1.0	90	-0.7
TROCH	0.716	91	0.7	92	-0.6
SHAFT	1.122	.	.	.	.
TOTAL	0.947	95	-0.4	97	0.2

ANCILLARY FEMUR RESULTS\*\*

Region	BMC (grams)	Area (cm <sup>2</sup> )
NECK	5.62	6.01
WARDS	3.08	4.01
TROCH	6.74	9.42
SHAFT	14.39	12.83
TOTAL	26.75	28.25

1 - See appendix on precision and accuracy.

Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD (±0.02 g/cm<sup>3</sup>)

2 - UK Femur Reference Population, Ages 20-45 - See Appendixes

3 - Matched for Age, Weight (25-100kg), Ethnic

\*\*Ancillary results for research purposes, not clinical use

**LUNAR** DPX-B  
#2589

Рис. 4. Цифрові дані денситограми стегна здорової людини.

На першій сторінці зліва наводиться зображення досліджуваного регіону поперекового відділу хребта (рис. 1) або стегнової кістки (рис. 2), аналогічне отриманому на дисплеї комп'ютера, яке не використовується з метою діагностики. Під ним подана службова інформація стосовно режимів сканування та апаратури, на якій виконано сканування. Справа друкується кольоровий графік, на осі X якого відкладається вік пацієнта (в роках), а Y – проекційна МЩКТ (в  $\text{г}/\text{см}^2$ ). Верхня частина графіка забарвлена в зелений (1,2), середня – в жовтий (3), а нижня – в червоний (4,5) кольори, які відповідають нормальному стану, остеопенії та остеопорозу кісткової тканини в регіоні сканування. Перетин осі X (вік хворого) та виявленої МЩКТ (вісь Y) позначений невеликим квадратом. Кольоровий графік перетинають три лінії, середня з яких є графічним зображенням оптимальної етнічної покрокової популяційно-вікової регресійної моделі МЩКТ регіону дослідження. Дві інших лінії, що розташовані паралельно середній зверху та знизу, відображають 10-відсоткове відхилення від норми у напрямку збільшення (верхня) та зменшення (нижня) МЩКТ. При денситометричних дослідженнях багатокомпонентних регіонів (наприклад, поперекового відділу хребта) можна програмно змінити виведення порівняльного графіка для потрібного регіону (наприклад,  $L_1$ , рис. 5) або окремої зони (наприклад, проксимальної ділянки стегна, рис. 6).

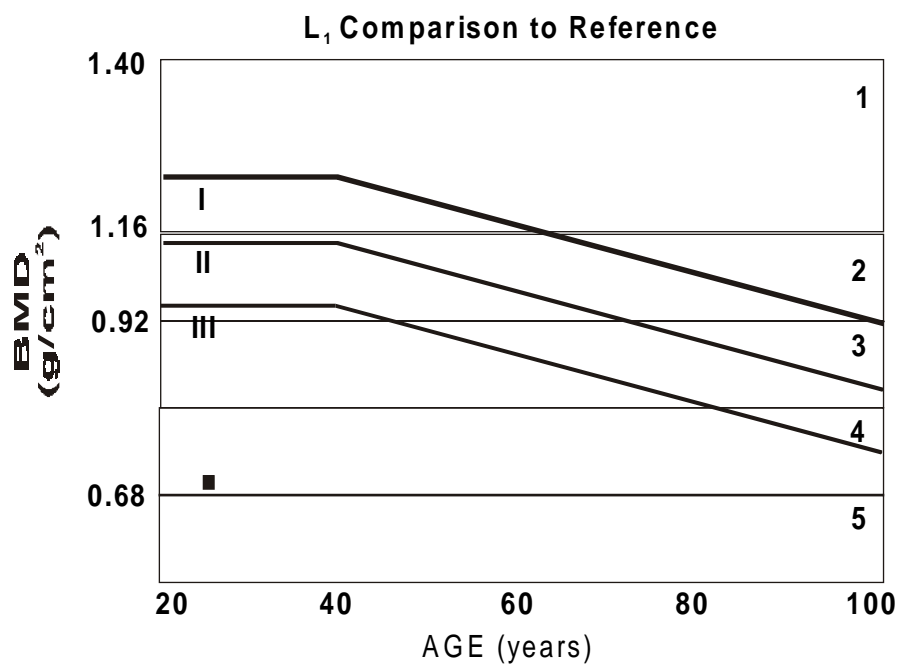


Рис. 5. Графічне зображення МЩКТ першого поперекового хребця

Друга сторінка містить отримані при дослідженні цього ж пацієнта цифрові дані, порівняльні та розрахункові показники, які представлені у вигляді таблиць (рис. 3, 4).

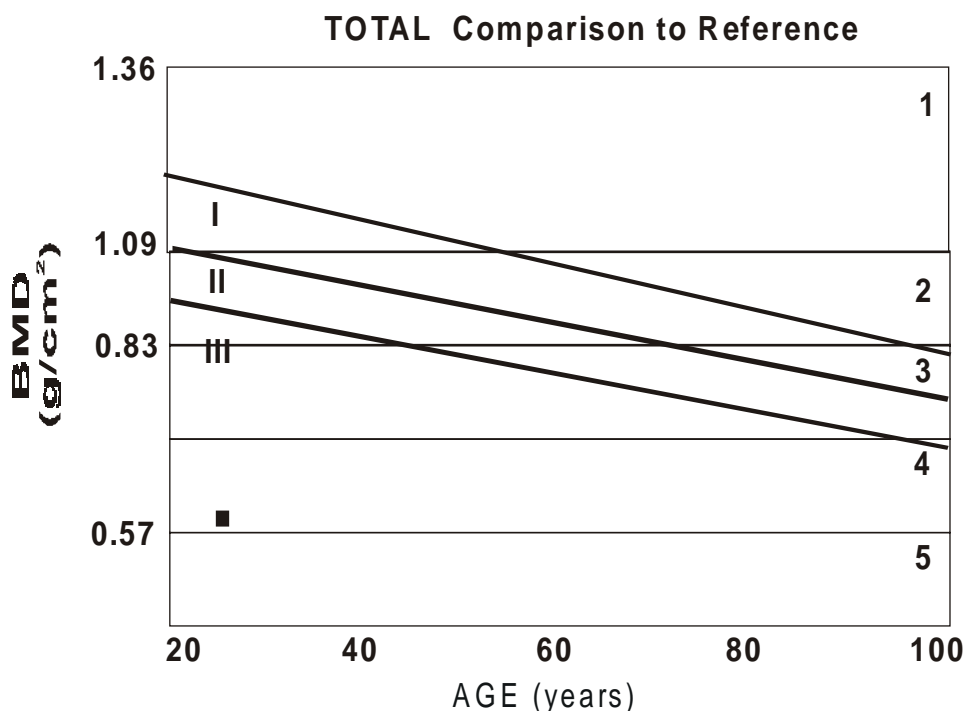


Рис. 6. Графічне зображення сумарної МЩКТ проксимальної ділянки стегна того ж хворого

У денситограмах використані наступні англомовні позначення:

BMC (Bone mineral content) – вміст мінералів у кістковій тканині, який на 95 % обумовлений солями кальцію, г;

Width – ширина хребця, см; при сумарній оцінці висоти 2-4 хребців їх числові характеристики додаються та діляться на кількість хребців;

Height – висота хребця, см; при сумарній оцінці висоти 2-4 хребців їх висотні характеристики додаються та діляться на кількість хребців;

Area – площа досліджуваної ділянки, см<sup>2</sup>; при оцінці хребців вираховується за результатами двох попередніх вимірів; при сумарній оцінці висоти 2-4 хребців їх висотні характеристики додаються;

BMC/W – відношення вмісту мінералів до ширини хребця, г/см;

BMD (Bone mineral density) – мінеральна щільність кісткової тканини, г/см<sup>2</sup> проекційної густини; вираховується за формулою BMC / Area;

Z-SCORE FOR VERTEBRAL HEIGHT (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) – порівняння висоти вказаних хребців досліджуваної особи з аналогічними молодих здорових (Compared to young adult) та із здоровими того ж віку та статури (Adjusted for stature).

У денситограмі проксимального відділу стегна (рис. 4), крім вищезазначених, використані наступні англомовні позначення: NECK – шийка стегна, WARDS – трикутник Варда, TROCH – великий вертлюг, STAFT – стовбур, TOTAL – сумарний показник проксимального відділу стегна.

Показник Young-adult поданий у відсотковому та абсолютному значеннях, з яких перше відображає (у %) відхилення МЩКТ пацієнта від середнього популяційного показника ідентичної раси і статі віком 20-45 років, а другий (Т-рахунок) – стандартизоване відхилення від цього ж показника. Фактично вони характеризують мінеральну щільність кісткової тканини пацієнта відносно “пікової” мінеральної щільності.

Аналогічно подається показник Age-Matched. Перший відображає відсоткове відхилення МЩКТ пацієнта від середнього популяційного показника ідентичної раси, статі і віку; другий (Z-рахунок) – стандартизоване відхилення від цього ж показника. Фактично вони характеризують мінеральну щільність кісткової тканини пацієнта відносно МЩКТ здорових людей тої ж популяції, статі і віку.

Зниження кісткової маси на одне стандартне відхилення відповідає втраті 10 % мінерального вмісту кісткової тканини. Вирахувано, що при цьому ризик переломів зростає в 2,6 раза, при зниженні на два стандартні відхилення – у 6,8 раза.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, прийняті наступні межі коливань МЩКТ (табл. 2).

Таблиця 2

## Денситометричні критерії діагностики стану МЩКТ

Показник Т	Стан МЩКТ
$T > 1,0$	Підвищена кісткова маса (остеосклероз)
$1,0 < T < (-1,0)$	Норма
$(-2,5) < T < (-1,0)$	Остеопенія
$(-1,0) - (-1,5)$	Остеопенія I ступеня
$(-1,5) - (-2,0)$	Остеопенія II ступеня
$(-2,0) - (-2,5)$	Остеопенія III ступеня
$T < (-2,5)$	Остеопороз

Деякі дослідники пропонують розрахунок нових індексів на базі стандартних показників денситограми проксимального відділу стегнової кістки. Так, S.R. Cumming та співавт. [5] ввели в практику кісткової денситометрії обрахунок індексу BMAD (Bone Mineral Apparent Density – дійсна мінеральна щільність шийки стегна), який розраховується за формулою:  $BMAD = BMC / (\text{довжина} \cdot \text{висота}^2)$ , що, на думку дослідників, має більш високий, ніж BMC, ранг у якості предиктора перелому шийки стегна.

Єдиною формою динамічного спостереження за станом кісткової тканини, яка реалізована в методиці фірми “Lunar Corp.”, є хронологічне спостереження за змінами МЩКТ при повторних дослідженнях та обчислення відсотка її змін за проміжок часу між двома дослідженнями, що подається у вигляді окремого графіка з відображенням на осі X віку пацієнта, а на осі Y – МЩКТ (BMD), як зображено на рис. 7. У першій колонці (Scan Data) вказується дата дослідження, у другій (Age) – вік пацієнта, в третій (BMD) – показник МЩКТ, у четвертій (Change, %) – відсоток зміни МЩКТ між двома дослідженнями (обраховується за формулою:  $\text{МЩКТ при першому дослідженні} - \text{МЩКТ при другому дослідженні} / \text{МЩКТ при другому дослідженні} \cdot 100 \%$ ), у п'ятій колонці (Change/SD) – вказуються зміни між двома дослідженнями, виражені в одиницях стандартного відхилення.

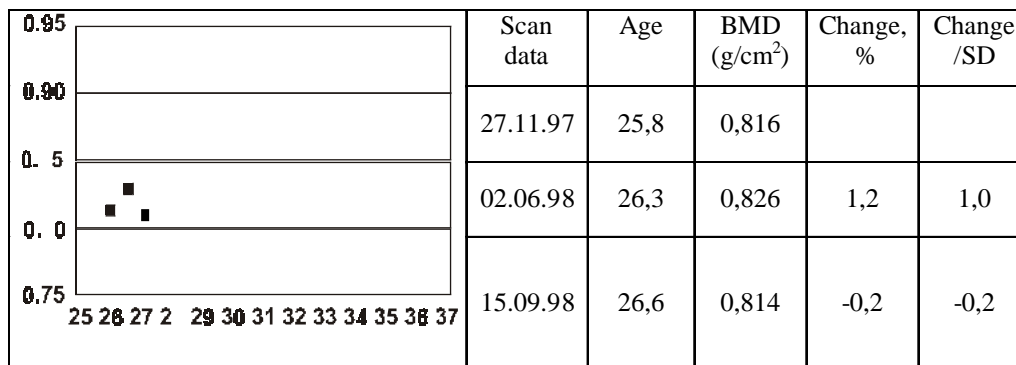


Рис. 7. Дані хронологічного спостереження, реалізовані в стандартній денситограмі

Так, виходячи з наведених на малюнку даних, МЩКТ змінилась між першим (27.11.97 р.) та другим (02.06.98 р.) денситометричними дослідженнями з 0,816 до 0,826 г/см<sup>2</sup>, що становило 1,2 % від початкової МЩКТ; ці ж зміни, виражені в одиницях стандартного відхилення, склали 1,0. Третє денситометричне дослідження (15.09.98 р.) виявило, що МЩКТ у пацієнта склала 0,814 г/см<sup>2</sup>, а відсоток змін між першим та третім дослідженням – 0,2 %.

Такий мінімізований підхід до відображення даних лонгітудинального денситометричного спостереження дозволяє зробити тільки найпростіші висновки про динаміку та спрямованість змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, хоча, на нашу думку, як в даних стандартної денситометрії, так і в лонгітудинальних дослідженнях закладені значно більші можливості щодо оцінки структурно-функціонального стану кістки. Загальновідомо, що можливості вимірювання МЩКТ у динаміці залежать від похибки відтворення виміру та пов'язані з темпами метаболічних процесів у кожній окремій частині скелета. Тому, завдяки мінімальній похибці відтворення результатів (1-1,5 %), технологія DEXA є найкращою порівняно з іншими методикою моніторингу для виявлення темпів змін МЩКТ.

На підставі досвіду проведення денситометрії поперекового відділу хребта на денситометрі DPX-A авторами розділу запроваджено обрахунок двох груп нових показників денситограми – статичних та динамічних.

#### I. Група статичних показників.

1. Абсолютна відмінність від “пікової” мінеральної щільності, розраховується за наступною методикою:

- залежно від отриманих даних стандартної денситограми (колонка Young Adult, %) обраховується належна “пікова” МЩКТ для даної ділянки дослідження;
- від отриманого числа віднімається показник МЩКТ, що характеризує аналогічну ділянку.

Отриманий показник вказує на зміни (зниження чи підвищення) МЩКТ досліджуваного об'єкта порівняно з належною “піковою” МЩКТ в популяції (у г/см<sup>2</sup>).

2. Абсолютна вікова характеристика МЩКТ розраховується за методикою:

- а) залежно від отриманих даних стандартної денситограми (колонка Age Matched, %) обраховується належна вікова МЩКТ даної ділянки дослідження;
- б) від отриманого числа віднімається показник МЩКТ, що характеризує аналогічну ділянку.

Діагностичне значення цього показника полягає в тому, що він вказує на відмінність МЩКТ об'єкта дослідження порівняно з віковою нормою (в г/см<sup>2</sup>).

3. Абсолютний “піковий” показник вмісту мінералів у КТ – після визначення належної “пікової” МЩКТ (див. п. 1а) обраховується належний віковий показник вмісту мінералів у кістці (ВМС у англійській транскрипції) за формулою:

належна “пікова” МЩКТ · площу ділянки дослідження (Area).

За різницею належної “пікової” ВМС та отриманої у обстежуваного обчислюють абсолютний “піковий” показник вмісту мінералів у кістці (у г).

4. Аналогічно обчислюють абсолютний віковий показник вмісту мінералів в кістці.

5. У стандартних денситограмах поперекових хребців обраховується показник ВМС/W, який є відображенням розподілу вмісту мінералів хребця відносно його поперечника. Пропонується розрахунок аналогічного показника (в г/см<sup>2</sup>) відносно його висоти (H) за формулою ВМС/H.

6. Отримавши величини, що характеризують розподіл вмісту мінералів відносно висоти та ширини хребця, розраховується коефіцієнт висотно-поперечного розподілу (ум. од.) за формулою (ВМС/H) / (ВМС/W).

#### II. Група динамічних показників.

Для об'єктивізації оцінки повторних денситограм хворого у процесі спостереження ми пропонуємо оцінювати індекс ремоделювання кісткової тканини (ІРКТ), який, на наш погляд, найбільш точно відображає активність реконструкції кісткової тканини. Наприклад, за даними двох денситографій одного хворого виявлено, що МЩКТ при першому дослідженні склала 60 % від вікової норми, а при другому (через 10 місяців) – 68 %. Хоча приріст складає 8 %, що вказує на позитивні зміни в кістковій тканині, цей показник не відображає швидкості виявлених змін. Якщо 1 % зміни МЩКТ умовно прийняти за 1, а один місяць спостереження за хворим – також за 1, з'являється можливість візуалізувати цей показник, побудувавши трикутник та визначити tg кута  $\alpha$  (0,8098), який і відображає швидкість зміни вмісту мінералів у кістковій тканині. Аналогічно розраховуються наступні види ІРКТ: за відношенням до “пікового” показника; за відношенням до вікового показника; абсолютний ІРКТ. Відповідно до вищенаведеного обчислюється абсолютний індекс мінералізації кісткової тканини (виходячи з показника вмісту мінералів у кістці, де за умовну одиницю осі X прийнятий 1 місяць спостереження, а за умовну одиницю осі Y – 0,01 г зміни вмісту мінералів у кістковій тканині).

Впровадження доповнень до стандартної методики розрахунку даних кісткової денситометрії дозволяє розширити діапазон об'єктивних показників, що характеризують структурно-функціональний стан кісткової тканини, та з високою точністю оцінювати динаміку її реконструкції.



Ультразвукова кісткова денситометрія ґрунтується на визначенні швидкості поширення ультразвуку по кістці. У деяких ортопедичних центрах країн СНД використовується ультразвуковий діагностичний прилад ЗОМ-01Ц, за допомогою якого можна вимірювати час проходження ультразвуку в ділянках скелета. Це дозволяє отримати чіткі дані про швидкість поширення ультразвукових коливань, на підставі яких можна оцінити щільність кісткової тканини (між швидкістю поширення цих коливань і щільністю кісткової тканини існує пряма пропорційна залежність). Метод є високочутливим (точність 5 %) і дозволяє виявляти ранні ознаки рарефікації кісткової тканини. Дослідження швидкості поширення ультразвукової хвилі по кістковій тканині здебільшого проводиться в дистальних ділянках променевих, великогомілкових, п'яткових кісток (переважає губчаста кісткова тканина) і середніх фаланг II-III пальців (переважає компактна кісткова тканина), а також у ділянці нижньої щелепи, груднини тощо. Результати вимірювань висвічуються на цифровому табло приладу, варіація показників якого становить не більше 0,1 мкс. Датчики, що передають та приймають імпульси, фіксують на бічних поверхнях досліджуваних ділянок. Метод дає змогу оцінити стан як кортикальної, так і трабекулярної кістки. Швидкість поширення ультразвуку по кістковій тканині визначають за формулою:

$$V=L/T,$$

де  $V$  – швидкість поширення ультразвуку в м/с;  $L$  – довжина ділянки досліджуваної кістки, м.

Найвідомішим у світі представником ультразвукових денситометрів є прилад “Achilles 5+” (Lunar Corp.), який використовується для діагностики ОП. Він вимірює час проходження ультразвукової хвилі через п'яткову кістку. Щільність і стан трабекулярної структури кістки позначається на швидкості ультразвукової хвилі. За допомогою методу ультразвукової денситометрії можна визначити такі параметри [6]:

- швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) являє собою швидкість проходження ультразвуку крізь кістку, виражається в м/с і залежить від еластичності та щільності кістки;

- широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) – показник, що характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, виражається в дБ/МГц і відображає не тільки кісткову щільність, але і кількість, розміри й просторову орієнтацію трабекулярної кісткової тканини;

- індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %) вираховується за показниками ШПУ та ШОУ ( $ІМ = 0,5 \cdot ((nШОУ + nШПУ)$ , де  $nШОУ = (ШОУ - 50) / 75 \cdot 100$  та  $nШПУ = (ШПУ - 1380) / 180 \cdot 100$ ) і відображає стан губчастої КТ обстежуваного стосовно категорії дорослих людей у віці 20 років (не потрібно плутати з технічним терміном міцність).

Перевагою даного методу є відсутність іонізуючого випромінювання, компактність і портативність, що є важливим при проведенні епідеміологічних досліджень.

### Література

1. Riggs B.L. Practical management of the patient with osteoporosis / In: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management (Riggs B.L., Melton L.J., eds.). – New York: Raven Press, 1988. – P. 481-490.

2. Остеопороз на Украине / Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В. и др. – Ин-т геронтологии АМН Украины, 1995. – 48 с.

3. Sartoris D.J., Resnick D. Digital radiography may spark renewal of bone densitometry // Diagnostic Imaging. – 1988. – January. – P. 145-150.

4. Свешников А.А. Диагностика и профилактика остеопороза: Обзор зарубежной литературы // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – № 4. – С. 65-68.

5. Cummings S.R., Kelsey J.L., Nevitt M.C., O'Dowd K.J. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures // Epidemiol. Rev. – 1985. – Vol. 7. – P. 178-208.

6. Поворознюк В.В. Ультразвуковая денситометрия в оценке структурно-функционального состояния костной ткани / Проблемы остеологии. – 1999. – № 2(3). – С. 35-45.

#### 4. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Сучасний світовий етап розвитку наукових досліджень в галузі медицини характеризується істотним прогресом у розробці нових біохімічних методів діагностики метаболічних порушень кісткової тканини.

Біохімічні маркери дозволяють діагностувати швидку втрату кісткової маси, оцінити ризик переломів кісток, є важливими параметрами для оцінки ефективності лікування та проведення профілактики, можуть бути корисні при проведенні скринінгових досліджень, у тому числі і популяційних.

З основних біохімічних механізмів обміну колагену в кістковій тканині впливає, що найбільш перспективними показниками резорбції кісткового матриксу є визначення: 1) гідроксипроліну (ГП) у сечі; 2) галактозилгідроксилізіну (ГГЛ) у сечі; 3) піридіноліну (П) у сечі; 4) тартратрезистентної кислоти фосфатази (ТКФ) у сироватці.

##### Гідроксипролін

Для оцінки резорбції кістки частіше застосовується показник рівня гідроксипроліну в сечі. Характерною рисою всіх колагенів є присутність у їх первинній структурі гідроксипроліну (ГП) і гідроксилізіну (ГЛ). Хоча кісткова тканина і є основним депо колагену в організмі, проте варто мати на увазі, що ГП і ГЛ присутні у всіх тканинах. Велика частина колагену, що утворюється при розпаді, а саме ГП, піддається реабсорбції в ниркових каналцях і руйнується в печінці. Тільки близько 10 % продуктів розпаду, що містять ГП, екскретується із сечею.

Вміст ГП у сечі відображає як процеси синтезу колагену (пропептиди), так і процеси розпаду (телопептиди). Ситуація дещо полегшується тим, що повторного використання ГП не відбувається.

Рівень ГП у сечі значною мірою залежить від характеру харчування. Споживання желатину або багатого на колаген їжі (наприклад, м'ясних продуктів) підвищує вміст ГП у сечі, причому пептидні продукти розпаду ендогенного колагену не відрізняються від пептидів харчового походження. Тому для визначення ГП перед збором добової сечі необхідно обмежити вживання багатого на колаген їжі протягом 24-48 год. На рівень ГП у сечі впливають наступні чинники: дієта (всі типи м'яса, риба, птиця (особливо сосиски, варена ковбаса, птиця, приготовлена зі шкірою); желатин і желатинізований йогурт, желатинові капсули лікарських препаратів; синтез колагену (всі види сполучної тканини – шкіра, сухожилки, фасції, кістки і т.д., особливо в період росту); розпад колагену (може підвищуватися при хронічних хворобах без безпосереднього ураження кісток (артрити), при втраті ваги); надлишкова маса тіла (відтворює велику масу сполучної тканини; результати аналізу необхідно нормалізувати на вміст креатиніну); добові ритми (екскреція підвищена вночі; для аналізу потрібні або 24-годинна сеча, або збір сечі у визначений час); білок сироватки (деякі білки, наприклад, С1д-компонент комплементу, містять ГП, але їх внесок незначний).

Методи. До теперішнього часу описано багато можливих для використання в клініці методів визначення ГП у сечі [1, 2]. На жаль, більшість із них достатньо трудомісткі, головним чином унаслідок того, що майже 90 % ГП сечі входить до складу пептидів. Тому на першій стадії необхідно провести гідроліз пептидів. Власне аналіз ГП проводиться колориметричними методами або за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Незважаючи на недостатню специфічність, відсутність явних розходжень між утворенням і резорбцією кісткової тканини та наявністю сторонніх впливів, визначення ГП у сечі є показником, який найчастіше використовується для оцінки обміну речовин у кістковій тканині. У ряді досліджень показана кореляція екскреції ГП з обміном кальцію і резорбцією кісткової тканини у хворих з остеопорозом, хворобою Педжета, гіперпаратиреозом, гіпертиреозом і гіпотиреозом.

Вік і стать також впливають на екскрецію ГП. У дорослих рівень ГП залежить від загальної маси кісткової тканини, маси тіла і функції нирок. ГП сечі використовують для діагностики, оцінки ефективності лікування остеопорозу, а також для моніторингу змін обміну в кістці при використанні лікарських препаратів [1, 3].

Водночас цей метод має низьку специфічність й істотно залежить від характеру харчування, тому недостатньо підходить для рутинної діагностики.

#### **Галактозилгідроксилізин (ГГЛ)**

Галактозилгідроксилізин (ГГЛ) – це ще одна характерна для колагену амінокислота. Залежно від типу тканини, вона піддається глікозилюванню по-різному. При цьому утворюються два глікозиди: ГГЛ і глікозилгалактозилгідроксилізин (ГГГЛ). Хоча вміст ГЛ і його глікозидів у колагені кісткової тканини менший за вміст ГП, деякі особливості роблять ГЛ більш цінним лабораторним показником обміну. Після руйнування колагену глікозилювані залишки ГЛ не тільки не використовуються повторно, але і не піддаються катаболізму. Більш того, їх визначення в сечі в нормі практично не залежить від характеру харчування. У людини ГГГЛ переважає у шкірі, а ГГЛ є основним глікозидом кісткової тканини: відношення ГГГЛ/ГГЛ у шкірі – 1,6:1, у кістці – 1:7 [4].

У нормі 80 % загального ГЛ знаходиться в сечі у вигляді глікозидів ГЛ, 10 % – у вільній, не глікозілюваній формі, а інший ГЛ входить до складу пептидів. Таким чином, вільний ГЛ значною мірою піддається катаболізму і не екскретується із сечею. Вміст глікозидів ГЛ у сечі збільшується в період від 6 місяців до настання статевої зрілості з  $7,1 \pm 1,3$  до  $45 \pm 4,7$  мкмоль/добу. У дорослих ГГГЛ переважає над ГГЛ ( $21,5 \pm 1,4$  проти  $13,7 \pm 0,7$  мкмоль/добу). Відношення ГГГЛ/ГГЛ завжди вище в дорослих, ніж у дітей, що вказує на швидкий ріст і ремоделювання кісткової тканини [2].

#### **Піридинолін поперечних зв'язків**

В останнє десятиліття інтенсивно розвивається вивчення перехресно-зв'язаного колагену як найбільш перспективного маркера резорбції кістки. Нові відкладення колагенових волокон у позаклітинному матриксі стабілізуються перехресними зв'язками. Лізилоксидаза окислює залишки гідроксилізіну телопептидів до альдегідів,

що конденсуються з залишками гідроксилізіну або лізіну сусідніх молекул колагену і утворюють поперечні зшивки між двома поліпептидними ланцюгами. При наступній конденсації з новим альдегідом телопептиду формуються два види містків між трьома молекулами колагену – деоксипіридинолін (ДП) і піридинолін (П). ДП формується з двох залишків гідроксилізіну й одного залишку лізіну, а П – із трьох залишків гідроксилізіну [5-7].

Піридинолінові зшивки присутні в колагенах типів I, II і III у всіх сполучних тканинах, крім шкіри, у тому числі в колагені типу I кісток, дентину зубів, фасцій, сухожилків, стінок судин, м'язів, кишечника та ін. В усіх тканинах переважає П, а частка ДП набагато менша. Найбільша кількість ДП виявлена в кістковій тканині і дентині. У кістці людини співвідношення П/ДП складає 3,5:1 (22 % ДП). Піридинолінові зшивки складаються з двох М-телопептидів і двох С-телопептидів.

Наявність молекул із піридиноліновими зшивками в сечі свідчить про активний процес резорбції кісткової тканини. Визначення піридинолінів і пептидів колагену з піридиноліновими зшивками в сечі як показника резорбції має декілька принципових переваг перед тестом на гідроксипролін. На відміну від ГП, піридинолін повністю екскретується і не піддається катаболізму. Зазвичай біля двох третин піридинолінів у сечі знаходяться у вигляді малих пептидів. Ці пептиди зберігають специфічну послідовність амінокислот молекули колагену, що теоретично дозволяє створити високоспецифічні лабораторні методи. Піридиноліни входять до складу їжі, проте на відміну від ГП, вони практично не всмоктуються. Тому їх рівень в сечі не залежить від характеру харчування.

#### **Резистентна до тартрату кисла фосфатаза (РТКФ)**

У процесі активної резорбції кістки остеокласти секретують кислоту і ферменти в простір між клітинною мембраною і поверхнею кістки, що і є активною зоною резорбції кістки [2, 8].

Група кислих фосфатаз, до якої належить РТКФ, широко представлена в організмі, причому рівень цих ферментів найвищий у простаті, печінці, нирках, еритроцитах, тромбоцитах і остеокластах. Фермент РТКФ є неспецифічною гідролазою, що гідролізує фосфомоноєфіри при низьких значеннях рН. Оскільки активність кислої фосфатази в простаті в 1000 разів більша, ніж в інших тканинах, то зростання активності РТКФ у сироватці є клінічно значущим показником при простатитах.

Методом електрофорезу виявлено шість (типи 0-5) ізоферментів РТКФ. Остеобласти виробляють ізофермент, що у плазмі ідентифікований як ізофермент типу 5b [9], проте його продукують й інші тканини. Всі кислі фосфатази смуги 5 резистентні до інгібування солями винної кислоти (тартратом), проте і деякі інші кислі фосфатази (наприклад, еритроцитарного походження) мають цю властивість. У нормі активність РТКФ смуги 5 виявляють остеокласти, макрофаги і плацента [5]. РТКФ є позитивно зарядженим глікопротеїном (масою 30-40 кДа), що містить два атоми заліза [2, 9].

У ряді досліджень була показана цінність визначення РТКФ у сироватці для виявлення резорбції кістки. За допомогою кінетичних методів оцінки активності

РТКФ було виявлено розходження між показниками здорових людей і пацієнтами з захворюваннями скелета (включаючи хворобу Педжета), первинним гіперпаратиреозом, метастатичними пухлинами, гіпопаратиреозом, важкою нирковою недостатністю, остеопорозом і остеомаліцією. Активність РТКФ у всіх випадках була обернено пропорційна щільності кістки.

### **Лужна фосфатаза сироватки (ЛФ) крові**

Визначення загальної ЛФ сироватки крові для оцінки процесу утворення кістки застосовується давно і найбільш часто. Проте цінність цього показника іноді ставиться під сумнів, оскільки активність загальної ЛФ змінюється не тільки при метаболічних захворюваннях кісткової системи, але і при інших патологічних станах [1, 10-12]. Важливо пам'ятати, що джерелом підвищення загальної активності ферменту в сироватці може бути як кістка, так і інші види тканин (насамперед, печінка), тому вивченню ізоформ ферменту приділяється особлива увага.

Загальна ЛФ у сироватці представлена кількома ізоформами. Підвищення її рівня відбувається в результаті активації ферменту при хворобах кишечника, селезінки, нирок, плаценти, печінки, кістки або пухлинах. Молекули ЛФ із різних тканин відрізняються за розміром, зарядом, кінетикою ферментативної реакції, але усі вони каталізують відщеплення неорганічного фосфату.

ЛФ належить до великої групи білків-ектоферментів, що кріпляться на зовнішній поверхні мембран клітин за допомогою глікозил-фосфатидилінозиту. Зв'язаний із мембраною фермент є тетрамером, хоча він циркулює в крові в розчинному стані у вигляді димера. Фосфоліпази, що циркулюють у плазмі, спроможні відщеплювати фермент від мембрани, переводячи його в розчинну форму.

ЛФ була виявлена в більшості біологічних видів – від бактерії до людини, проте її фізіологічна роль недостатньо вивчена. Важливу роль ЛФ у процесі мінералізації кістки доводить порушення мінералізації кісток і зубів при рідкісній вродженій автосомно-рецесивній хворобі гіпофосфатазії, біохімічною ознакою якої є недостатня активність Ш5-ЛФ.

### **Пептид проколагену типу I у сироватці крові**

Протягом багатьох років здійснювалися спроби розробити надійний маркер, що характеризує синтез колагену в кістці.

Специфічні ендопептидази розщеплюють молекулу проколагену у визначених місцях ланцюга, звільняючи як М-, так і С-кінцеві пропептиди. Пропептиди колагену типу I утворюються не тільки в кістках, але й в інших тканинах: шкірі, яснах, клапанах серця, дентині, рогівці.

З(карбокси)-кінцевий пропептид колагену типу I є тримерним глобулярним глікопротеїном із вуглеводними залишками. Мономери його зв'язані дисульфідними містками, і він надходить у кровобіг як єдина молекула.

М(аміно)-кінцевий пропептид колагену типу I містить ділянку із 17 прилеглих триплетів, у яких відносна кількість проліну і гідроксипроліну така ж, як у колагені. Виводиться з крові рецепторами ендотеліальних клітин печінки, а також може відкладатися в кістковому матриці [2, 10, 13].



Дані пропептиди утворюються зі швидкістю, що дорівнює швидкості утворення колагену. Рівень пептидів проколагену типу 1 корелює з кістковою мінералізацією на органному рівні, проте в ряді досліджень доведена помірна кореляція з гістоморфометричними показниками та МЦКТ хребта.

Остеокальцин – білок, що містить карбоксиглутамінову кислоту і складається з 49 амінокислот. Він становить більшу частину неколагенового білкового матриксу (1-2 % від загальної кількості білка кістки). Унікальність остеокальцину полягає в тому, що завдяки трьом залишкам глутамінової кислоти вони карбоксилуються за допомогою вітамін К-залежного процесу в  $\gamma$ -карбоксиглутамінову кислоту. Цим забезпечується висока афінність (здатність до зв'язування) його молекули до гідроксіапатиту. Остеокальцин виробляється в основному остеобластами й одонтобластами і є найбільш специфічним маркером остеобластичної активності. На основі досліджень *in vitro*, а також лабораторних даних, отриманих при дослідженні пацієнтів з остеомаліцією, було висловлене припущення, що цей білок тісно пов'язаний з процесами мінералізації [14]. Він сповільнює преципітацію гідроксіапатиту і може втягуватися в регуляцію мінералізації матриксу. Остеокальцин шляхом хемотаксису притягує попередників остеокластів. Проте резорбція кістки, позбавленої остеокальцину, затримується. На цій підставі припускають, що він може брати участь в регуляції кісткової резорбції [2, 14]. Секреція остеокальцину значною мірою залежить від кальцитріолу, який збільшує транскрипціональну активність. Наявність остеокальцину в сироватці крові є результатом синтезу *de novo*, а не звільнення інтактного остеокальцину при кістковій резорбції. Остеокальцин метаболізується і виводиться нирками, тому його рівень залежить від їх функціонального стану. Період півжиття у нього короткий – 15-17 хв [15].

За останнім повідомленням, підвищений рівень декарбоксильованого остеокальцину може сигналізувати про підвищення ризику переломів стегна при сенільному остеопорозі [16].

Діагностичне значення має визначення рівня остеокальцину в крові при ендокринних хворобах. Показано, що найвищий його рівень (який перевищує нормальні значення в 3-15 разів) спостерігається при первинному гіперпаратиреозі, причому, на відміну від загальної ЛФ, після видалення парааденоми його рівень швидко знижується паралельно до зниження активності паратиреотропного гормону. Підвищені показники остеокальцину, які свідчать про високий рівень кісткового метаболізму, спостерігаються у хворих на гіпертиреоз і акромегалію. При постменопаузальному остеопорозі, гіпогонадізмі і нервовій анорексії він знаходиться у межах нормальних значень. Достовірне зниження його рівня в 1,5-2,0 раза виявлялося при ендогенному гіперкортицизмі і гіперпролактинемічному гіпогонадізмі [17]. Якщо у пацієнтів з хворобою Іценко-Кушинга рідко спостерігається підвищення рівня остеокальцину при ремісії, то при успішному лікуванні гіперпролактинемії визначалось його достовірне підвищення. При остеомаліції і нирковій остеодистрофії вміст остеокальцину зменшений, що обумовлено дефіцитом вітаміну D. Як і загальна ЛФ, остеокальцин відображає рівень кісткового обміну і ступінь вторинного



гіперпаратиреозу. Відмічено, що оцінка продукції остеокальцину при різних метаболічних захворюваннях скелета більш інформативна, ніж дослідження загальної ЛФ і визначення пропептиду колагену I типу (Type I procollagen propeptide – PICP), за винятком випадку остеомалаяції.

З вищевикладеного очевидно, що для метаболічних кісткових захворювань не існує якогось специфічного кісткового маркера. Іншими словами – діагноз будь-якого захворювання кісток не може бути встановлений тільки за результатами визначення кісткових маркерів. Однак біохімічні дослідження відіграють важливу роль для скринінгу остеомалаяції в групах ризику, куди входять особи похилого віку, хворі після операції на шлунку, з синдромом мальабсорбції іншої етіології, пацієнти зі спонтанними переломами. Дослідження загальної ЛФ у цьому відношенні дотепер є найбільш традиційним і широко розповсюдженим методом. Недавнє британське дослідження показало, що визначення загальної ЛФ і паратиреотропного гормону значно інформативніше, ніж окремо загальної ЛФ. Одночасне підвищення обох цих показників дозволило діагностувати остеомалаяцію у 96 % хворих з гістологічним підтвердженням захворювання [18].

Кісткові маркери відрізняються чутливістю до порушень кісткового ремоделювання, що залежить від основного захворювання. Виявлено, що рівень загальної ЛФ і екскреція оксипроліну більше інформативні, ніж вміст остеокальцину, при так званих “структурних” захворюваннях, таких як хвороба Педжета, і при наявності кісткових метастазів, в той час як остеокальцин демонструє високу чутливість при “ендокринних” хворобах (первинний гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, гіперкортицизм, ниркова остеодистрофія) [19].

Дослідження кісткового обміну важливе для інтерпретації результатів вимірювання кісткової маси (наприклад, при двоенергетичній рентгенівській абсорбціометрії), які широко розповсюджені останніми роками.

#### Література

1. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть I. Резорбция кости. // *Клин. лаб. диагностика.* – 1999. – №1. – С. 8-15.
2. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // *Endocrine Rev.* – 1996. – Vol.17, №4. – P. 333-368.
3. Christenson R.H. Biochemical markers of bone metabolism: an overview // *Clin. Biochem.* – 1997. – Vol.30, №8. – P. 573-693.
4. Al-Dehaimi A.W., Blumsohn A., Eastell R. Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol.45. – P. 676-681.
5. Ravin P., Clemmesen B., Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group // *Bone.* – 1999. – Vol.24, №3. – P.237-244.
6. A collection method and high-sensitivity enzyme immunoassay for sweat pyridiniline and deoxypyridiniline cross-link / Sarno M., Powell H., Tjersland G. et al. // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol.45, №9. – P. 1501-1509.

7. Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenopausal osteoporosis / Yilmaz N., Bayram M., Erbagci A.B. et al. // Clin. Chem. Lab. Med.– 1999.– Vol.37, №2.– P. 137-143.
8. Weinstein R.S., Manolagas S.C. Apoptosis and osteoporosis // Am. J. Med.– 2000.– Vol.108, №2.– P.153-164.
9. Tartrate-resistant acid phosphate 5b: a novel serum marker of bone resorption / Hallen J.M., Alatalo S.L., Suominen H et al. // J. Bone and Miner. Res.– 2000.– Vol.15, №7.– P. 1337-1345.
10. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тищенко Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений костной ткани. Часть II. Образование кости. //Клин. лаб. диагностика.– 1999.– №4.– С. 11-17.
11. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // Клин. лаб. диагностика.–1998.– №5.– С.25-32.
12. Rosen C.J., Tenenhouse A. Biochemical markers of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status // Postgraduate Med.– 1998.– Vol.104, №4.– P. 21-30.
13. A detailed assessment of alteration in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy / Black A.J., Toppig J., Durham B. et al. // J. Bone Miner. Res.– 2000.– Vol.15, №3.– P. 557-565.
14. Assessment of bone formation by biochemical markers in metabolic bone diseases: separation between osteoblastic activity at cell and tissue level / Charles P., Hasling C et al. // Calcif. Tissue Int.– 1992.– Vol.51.– P. 406-411.
15. Eriksen E.F., Brixen K., Charles P. New markers of bone metabolism: clinical use in bone disease // Europ. J. of Endocrinol.– 1995.– Vol.132.– P. 251-263.
16. Delmas P.D., Garnero P. Biological markers of bone turnover in osteoporosis / In “Osteoporosis”. Eds. J.Stevenson and R.Lindsay.– Chapman & Hall Medical, London.– 1998.– P. 117-136.
17. Osteocalcin – a marker of bone metabolism in endocrine diseases // Europ. J. of Endocrinol.– 1994.– Vol.130 (suppl.2).– P. 135.
18. Detection of osteomalacia in British Asians: a comparison of clinical score with biochemical measurements / Nisbet J.A., Eastwood J.B., Colston K.W. et al. // Clin. Sci.– 1990.– Vol.78.– P. 383-389.
19. Different behavior of bone turnover markers in endocrine (extrinsic) and structural (intrinsic osteopathies / Napal J., Amado J.A. et al. // Med. Clin. Bars.– 1990.– Vol.94.– P. 294-298.

## 5. МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНІВСЬКОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ

### 5.1. Жінки

Діагностика стану мінеральної щільності кісткової тканини ґрунтується на порівнянні МЩКТ пацієнта із відповідним (нормальним) середньостатистичним показником молодих дорослих здорових осіб аналогічної статі і раси. ВООЗ рекомендує діагностувати остеопороз при показнику МЩКТ менше -2,5 стандартного відхилення (Т) від молодих (20-40 років) здорових осіб [1]. Для того, щоб зазначене порівняння стало валідним, необхідно було попередньо утворити статистично значущий масив показників МЩКТ різних відділів осьового скелета молодих здорових осіб. Наприклад, один із світових лідерів у виробництві денситометрів, у тому числі рентгенівських, "Lunar Corp." (США) затратив чимало зусиль для створення референтної бази нормальних показників МЩКТ, яка сформована на результатах обстеження більше 20 000 здорових жінок з Північної Америки, північної частини Європи, Франції та Японії (табл. 1) [1].

Таблиця 1

Показники мінеральної щільності кісткової тканини референтної бази даних рентгенівських денситометрів "Lunar Corp." (жінки)

Вік, роки	Денситометрія поперекового відділу хребта			
	передньо-задня		бокова	
	n	BMD	n	BMD
20-29	672	1,200	236	0,790
30-39	916	1,214	202	0,964
40-49	1630	1,180	312	0,718
50-59	2472	1,096	277	0,628
60-69	1942	1,016	184	0,522
70-79	1273	0,988	107	0,502
Всього у групі	8905		1318	

База даних показників денситометрії не менш відомої компанії "Hologic" утворена за результатами 650 аналогічних спостережень. Незважаючи на великі масиви нормальних показників МЩКТ у обох світових лідерів виробництва денситометрів, при їх зіставленні середньостатистичних даних виявлено співпадання показників МЩКТ поперекового відділу хребта (ПВХ) та значущі відмінності у визначенні норми за даними МЩКТ шийки стегна [2]. Так, закладена у базу даних денситометрів "Hologic" нормальна величина мінеральної щільності шийки стегна складала 0,89 г/см<sup>2</sup> проти 0,83 г/см<sup>2</sup> у базі "Lunar Corp.", тому в цьому випадку показник Т був на 0,8 більше належної величини (з цієї причини спостерігалась значна гіпердіагностика остеопорозу при використанні денситометрів "Hologic"). При звірці з стандартами NHANES (Національна інспекція здоров'я та харчування США) встановлено, що норми МЩКТ шийки стегна відповідали показникам, закладеним у базу даних

денситометрів “Lunar Corp”, водночас перевищували денситометрів “Hologic” приблизно на  $0,05 \text{ г/см}^2$ , що змусило фірму у 1997 році внести корективи у базу даних [3].

На сьогодні в Україні функціонують два (м. Тернопіль, м. Дніпропетровськ) рентгенівські денситометри фірми “Lunar Corp.”, у яких використовується технологія DEXA – загально визнаний світовий еталон у визначенні МЩКТ [4]. Проте немає відомостей про можливість екстраполяції закладеної у них бази даних на жителів України внаслідок, зокрема, етнічних особливостей (відомо, наприклад, що жінки Саудівської Аравії мають на 5 % меншу МЩКТ [5]).

Тому метою нашої роботи стала розробка стандарту МЩКТ хребта та шийки стегна здорових жінок та чоловіків – жителів України для порівняння їх зі стандартами, закладеними у базу даних денситометрів “Lunar Corp.”. У даній роботі наведено результати визначення МЩКТ ПВХ жіночого населення України. Денситометричні характеристики стегнової кістки жінок, а також обох відділів осьового скелету чоловіків у контексті поставленої мети будуть повідомлені пізніше.

Нами обстежено 169 здорових жінок – жителів Тернопільської області, обсяг вибірки визначався за принципами Steiger та Lind [6]. Віковий склад обстежених жінок відображено на рис. 1.

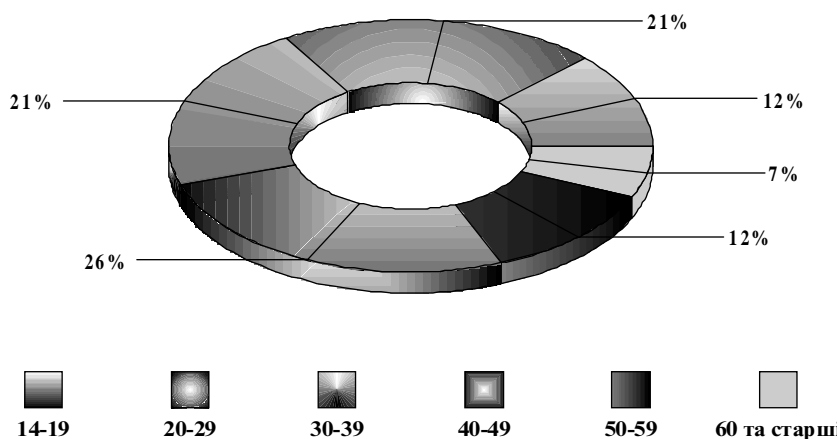


Рис. 1. Віковий склад обстежених жінок

У дослідження включали осіб, які не проживали у заражених радіонуклідами зонах та без наявних хронічних захворювань та станів, які могли б вплинути на величину МЩКТ (гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, гіперсекреція гормонів кори надниркових залоз, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, мастоцитоз тощо), без патологічних змін в аналізі периферичної крові та з відсутніми факторами ризику (ендогенними та екзогенними) остеопенії та остеопорозу. Ендогенними факторами ризику вважали: 1) пізнє менархе; 2) передчасну менопаузу (до 45-річного віку); 3) аменорею, яка тривала не менше 6 місяців у віці до 45 років; 4) гіпогонадізм; 5) індекс маси тіла  $< 18$ ; 6) неврогенну анорексію в анамнезі; 7) переломи в анамнезі; 8) генетичні фактори (переломи у батьків). Екзогенними факторами ризику вважали: 1) куріння (за критеріями ВООЗ); 2) зловживання алкоголем (за критеріями ВООЗ);

3) зловживання кавою; 4) лікування бензодіазепінами та антиконвульсантами протягом двох і більше місяців до проведення денситометрії; 6) тривале регулярне лікування глюкокортикоїдами, послабловальними засобами, петльовими діуретиками, снодійними, гонадотропіном, антацидами, які містять алюміній, хіміотерапевтичними засобами, гормонами щитоподібної залози, антикоагулянтами; 7) застосування гормональних протизаплідних засобів; 8) низький рівень фізичної активності (за критеріями ВООЗ); 9) несприймання молочних продуктів, вегетаріанське харчування.

Визначали наступні антропометричні показники: зріст (в сантиметрах з точністю до 0,5 см); масу тіла (в кілограмах з точністю до 0,1 кг); абсолютну площу поверхні тіла (в сантиметрах квадратних за Benerjes та Sen (цитовано за Б.О. Никитюк [7]); відносну площу поверхні тіла (в  $\text{см}^2/\text{кг}$ ); біомас-індекс (у відносних одиницях за Keys і співавт. [8]); знежирену масу тіла (в кг за Hume [9]).

Денситометрія ПВХ проводилась за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DPX-A ("Lunar Corp.", США) за стандартною методикою [10]. Візуалізація графічних даних здійснена за допомогою пакету AXUM. Статистичний аналіз отриманих даних виконаний з використанням пакетів "Statistica 5.0" (StatSoft, США) та "SSPS" для Windows.

Клініко-інструментальна характеристика дослідженої групи жінок представлена у табл. 2. Застосування графічної візуалізації [11] отриманих даних дозволило передбачити множинні та багатокомпонентні взаємозв'язки між ними. Наприклад, на представленому сплайні візуалізуються взаємозв'язки між МЦКТ ПВХ  $L_1-L_4$  (Y), віком (X) та біомас-індексом (Z) обстежених жінок (рис. 2).

Таблиця 2

## Біологічні, антропометричні та денситометричні показники досліджуваних жінок

Показник	M±m
Вік, роки	36,94±13,92
Маса тіла, кг	64,82±11,85
Зріст, см	162,48±5,43
Вік настання менархе, роки	12,04±0,95
Вік настання менопаузи, роки	50,22±1,94
Біомас-індекс, $\text{кг}/\text{м}^2$	24,56±4,26
Абсолютна поверхня тіла, $\text{см}^2$	17554,32±1487,66
Відносна поверхня тіла, $\text{см}^2/\text{кг}$	275,30±26,03
Відносна маса тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	36,66±3,60
Знежирена маса тіла, кг	43,81±4,62
Вміст мінералів в I поперековому хребці ( $L_1$ )	13,17±0,82
Вміст мінералів в II поперековому хребці ( $L_2$ )	14,57±1,21
Вміст мінералів в III поперековому хребці ( $L_3$ )	17,17±1,49
Вміст мінералів в IV поперековому хребці ( $L_4$ )	18,86±2,02
BMD $L_1$ , $\text{г}/\text{см}^2$ *	1,16±0,04
BMD $L_2$ , $\text{г}/\text{см}^2$	1,17±0,05
BMD $L_3$ , $\text{г}/\text{см}^2$	1,19±0,04
BMD $L_4$ , $\text{г}/\text{см}^2$	1,18±0,06

Примітка: \*показник проекційної МЦКТ.

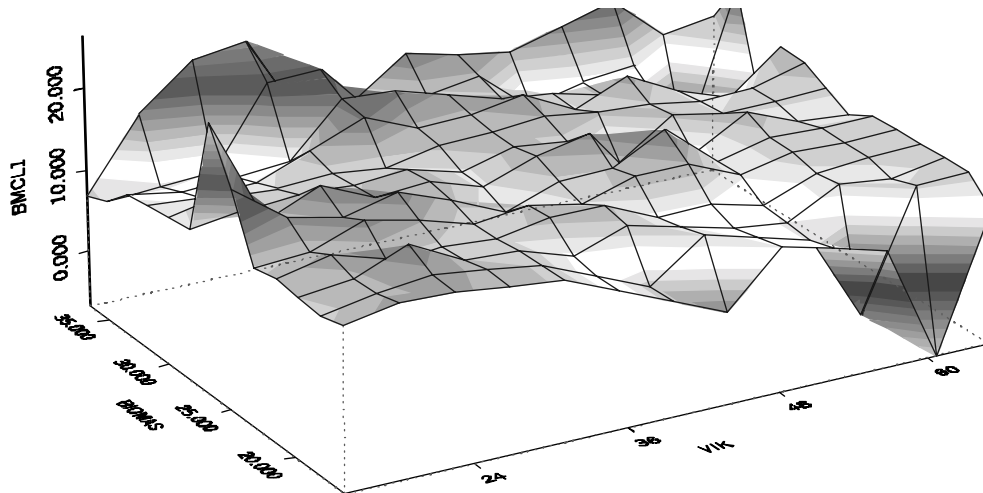


Рис. 2. Сплайн просторового взаємозв'язку між мінеральною щільністю кісткової тканини, віком обстежених жінок та біомас-індексом

Графічне виявлення складних зв'язків вікових змін МЦКТ ПВХ спонукало нас до статистичного підтвердження цих, а також пошуку інших можливих взаємозв'язків вивчених параметрів. Тому у групі обстежених жінок нами було обраховано коефіцієнти парної кореляції (табл. 3), при аналізі яких виявлено достовірний рівень негативною кореляції між віком обстежених та МЦКТ поперекових хребців, що дозволило нам спробувати описати отримані дані методами лінійних регресійних моделей залежності МЦКТ ПВХ від віку жінок. При цьому нами отримано наступні дані (табл. 4).

Таблиця 3

#### Коефіцієнти парної кореляції в загальній групі жінок

	Абсолютна поверхня тіла	Відносна поверхня тіла	Відносна маса тіла	Знежирена маса тіла	BMD			
					L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
Вік	0,32*	-0,52*	-0,53*	0,20*	-0,35*	-0,37*	-0,31*	-0,38*
Маса тіла	0,96*	-0,95*	0,97*	0,88*	-0,09	-0,04	-0,07	0,01
Біомас-індекс	0,80*	-0,98*	0,99*	0,64*	-0,04	0,03	-0,02	0,04
Зріст	0,50*	0,03	0,01	0,68*	-0,18*	-0,17	-0,14	-0,12
Дійсний об'єм тіла	0,96*	-0,95*	0,97*	0,88*	-0,05	-0,07	-0,03	0,06

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

#### Залежність мінеральної щільності кісткової тканини окремих хребців поперекового відділу від віку в загальній групі обстежених жінок

	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
$r \pm m$	$r = -0,36 \pm 0,04$	$r = -0,37 \pm 0,04$	$r = -0,34 \pm 0,04$	$r = -0,31 \pm 0,05$
$R^2$	$R^2 = 13,11$	$R^2 = 13,9$	$R^2 = 11,94$	$R^2 = 9,72$
BMD	$1,209 - 0,001 \cdot \text{вік}$	$1,217 - 0,001 \cdot \text{вік}$	$1,232 - 0,001 \cdot \text{вік}$	$1,219 - 0,001 \cdot \text{вік}$

Примітка: всі лінійні рівняння статистично достовірні в межах  $0,05 > p > 0,001$

Хоча отримані регресивні моделі були статистично достовірними, вони мають невелику прогностичну цінність і неспроможні пояснити зміни МЦКТ ПВХ здорових жінок з двох причин: а) критерій значущості коефіцієнта лінійної кореляції базується на допущенні нормальності розподілу залишків (дослідження з використанням методу Монте-Карло доводять абсолютну критичність для такого підходу [12]), б) відсутність однорідності досліджуваної загальної групи за критерієм віку. Іншим джерелом труднощів у даній ситуації є форма залежності – коефіцієнт кореляції Пірсона, що ідеально підходить для опису лінійної залежності; в нашому дослідженні згаданий коефіцієнт демонструє значне збільшення суми квадратів відстаней від регресивної прямої. Тому, спираючись на вищенаведене, ми дійшли висновку про неможливість застосування лінійних методів моделювання до загальної групи обстежених нами жінок та звернулись до пошуку інших адекватних математичних методів аналізу [13].

Застосована нами процедура графічного аналізу отриманих даних (рис. 3) дозволила описати МЦКТ ПВХ у загальній групі обстежених жінок залежно від віку обстежених за допомогою поліномних рівнянь п'ятого порядку (табл. 5).

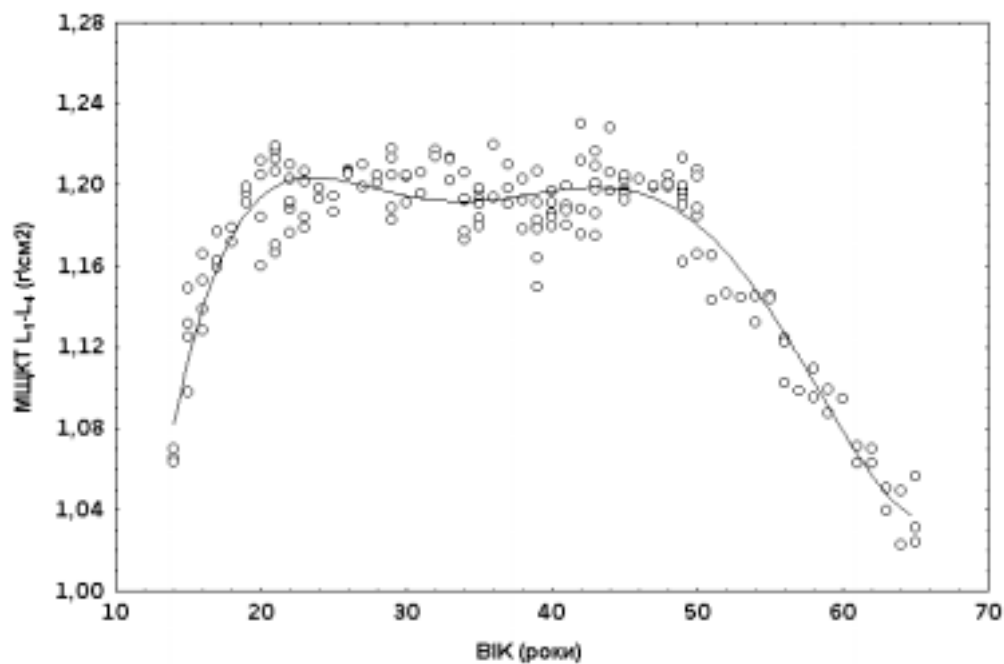


Рис. 3. Вікова динаміка мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта ( $L_1-L_4$ )

Однак, незважаючи на істотний об'єм вибірки, за допомогою цього методу не вдалося статистично точно підтвердити вікозалежну динаміку МЦКТ ПВХ в загальній групі обстежених жінок, до того ж отримані рівняння громіздкі, що утруднює їх використання в практичній діяльності.



Таблиця 5

**Залежність мінеральної щільності кісткової тканини окремих хребців  
поперекового відділу від віку жінок**

	Поліноміальні рівняння вікової динаміки МЩКТ в обстеженій групі	P
1	МЩКТ $L_1 = -0,882 + 0,304 \cdot x - 0,017 \cdot x^2 + x^3 - 6,112e^{-6} \cdot x^4 + 3,064e^{-8} \cdot x^5$	>0,05
2	МЩКТ $L_2 = -0,691 + 0,27 \cdot x - 0,015 \cdot x^2 + x^3 - 4,759e^{-6} \cdot x^4 + 2,25e^{-8} \cdot x^5$	>0,05
3	МЩКТ $L_3 = -1,253 + 0,357 \cdot x - 0,02 \cdot x^2 + 0,001 \cdot x^3 - 6,347e^{-6} \cdot x^4 + 3,01e^{-8} \cdot x^5$	>0,05
4	МЩКТ $L_4 = -0,194 + 0,198 \cdot x - 0,011 \cdot x^2 + 0 \cdot x^3 - 3,578e^{-6} \cdot x^4 + 1,69e^{-8} \cdot x^5$	>0,05
5	МЩКТ $L_1 - L_4 = -0,755 + 0,282 \cdot x - 0,016 \cdot x^2 + 0 \cdot x^3 - 5,199e^{-6} \cdot x^4 + 2,503e^{-8} \cdot x^5$	>0,05

Примітка: коефіцієнти представлені в науковому вигляді; x – вік (повні роки).

Наявність двох вершин перегину кривої (рис. 2) вікової залежності МЩКТ ПВХ обстежених жінок змусила використати інтервальний підхід для оцінки динаміки змін МЩКТ (табл. 4). Для цього дослідна група була розбита на три вікові підгрупи: I – до 19 років, II – 20-49 років та III – більше 50 років. Такий вибір вікових інтервалів обумовлений отриманими нами графічними даними в загальній групі жінок (рис. 3) та даними інших дослідників про вікову специфічність перебігу процесів ремоделювання кісткової тканини у жінок [14, 15].

Завдяки інтервальному підходу за методом лінійної регресії отримано рівняння, що достовірно точно ( $p < 0,05$ ) відображають вікову динаміку МЩКТ у здорових жінок в різні вікові періоди (табл. 6).

Таблиця 6

**Коефіцієнти кореляції та лінійні рівняння вікової динаміки мінеральної щільності кісткової тканини окремих хребців поперекового відділу у різних підгрупах обстежених жінок**

I (до 19 років)	$r = 0,86 \pm 0,02$	$r = 0,47 \pm 0,04$	$r = 0,80 \pm 0,03$	$r = 0,71 \pm 0,03$
	$R^2 = 74,31$	$R^2 = 47,54$	$R^2 = 65,29$	$R^2 = 51,25$
	МЩКТ = $0,83 + 0,018 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $0,82 + 0,019 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $0,79 + 0,022 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $0,88 + 0,016 \cdot \text{вік (роки)}$
II (20-49 років)	$r = -0,22 \pm 0,01$	$r = -0,04 \pm 0,02$	$r = -0,22 \pm 0,02$	$r = 0,14 \pm 0,03$
	$R^2 = 5,06$	$R^2 = 0,22$	$R^2 = 5,01$	$R^2 = 2,01$
	МЩКТ = $1,21 - 0,004 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,193 - 0,01 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,22 - 0,01 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,17 - 0,01 \cdot \text{вік (роки)}$
III (50 років і старші)	$r = -0,78 \pm 0,02$ ; $R^2 = 66,01$	$r = -0,78 \pm 0,02$ ; $R^2 = 88,68$	$r = -0,92 \pm 0,02$ ; $R^2 = 82,92$	$r = -0,86 \pm 0,02$ ; $R^2 = 78,72$
	МЩКТ = $1,38 - 0,005 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,68 - 0,01 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,69 - 0,01 \cdot \text{вік (роки)}$	МЩКТ = $1,77 - 0,012 \cdot \text{вік (роки)}$

Примітка: усі лінійні рівняння статистично достовірні в межах  $0,05 > p > 0,001$ .

При зіставленні даних, представлених у табл. 5 та 6, виникає зацікавленість у порівнянні абсолютних показників МЩКТ у різні вікові періоди. Для цього нами проаналізовано середні величини МЩКТ обстежених жінок у 14 років (група А), 20 років (група В), 50 років (група С) та 65 років (група D) (табл. 7).

Таблиця 7

**Середні вікові показники мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у різних групах обстежених жінок**

Група А	BMD (г/см <sup>2</sup> )	Група В	BMD (г/см <sup>2</sup> )	р між А та В
L <sub>1</sub>	1,04±0,01	L <sub>1</sub>	1,18±0,01	<0,01
L <sub>2</sub>	1,05±0,01	L <sub>2</sub>	1,17±0,02	<0,003
L <sub>3</sub>	1,05±0,01	L <sub>3</sub>	1,21±0,03	<0,012
L <sub>4</sub>	1,11±0,01	L <sub>4</sub>	1,21±0,06	<0,004
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,07±0,03	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,19±0,02	<0,001
Група С	BMD (г/см <sup>2</sup> )	Група D	BMD (г/см <sup>2</sup> )	р між С та D
L <sub>1</sub>	1,18±0,02	L <sub>1</sub>	1,06±0,01	<0,025
р між В та С	>0,05	порівняно з групою А		>0,05
L <sub>2</sub>	1,21±0,02	L <sub>2</sub>	1,03±0,016	<0,002
р між В та С	<0,025	порівняно з групою А		<0,05
L <sub>3</sub>	1,21±0,03	L <sub>3</sub>	1,06±0,01	<0,032
р між В та С	>0,05	порівняно з групою А		>0,05
L <sub>4</sub>	1,17±0,02	L <sub>4</sub>	1,00±0,03	<0,004
р між В та С	>0,05	порівняно з групою А		<0,05
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,19±0,01	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,04±0,02	<0,001
р між В та С	>0,05	порівняно з групою А		>0,05

Примітка: р розраховане за критерієм Фішера.

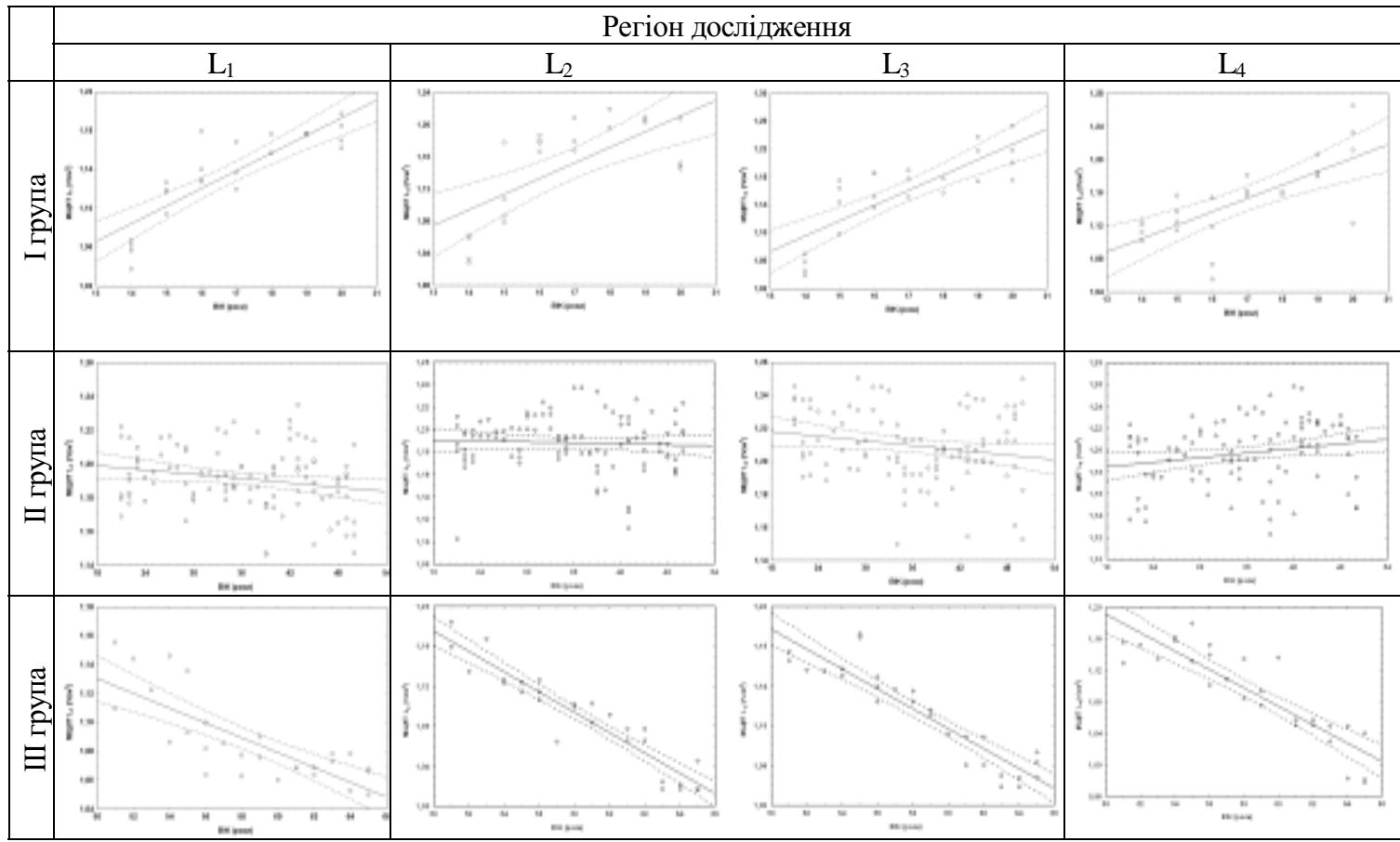
На підставі вищенаведених рівнянь (табл. 6, рис. 4) та даних табл. 7 можна стверджувати, що у жінок віком 14-20 та 50-65 років спостерігаються протилежні за своєю спрямованістю зміни в МЩКТ ПВХ, а саме: у віці 14-20 років спостерігається достовірне зростання, а в 50-65-річному віці, навпаки, – достовірне зменшення МЩКТ ПВХ.

Враховуючи зазначену протилежну спрямованість змін МЩКТ у різних вікових періодах життя жінки, нами обрахована відносна величина динаміки [16, 17] змін МЩКТ ПВХ та похідні цієї величини у обстежених жінок віком 14-20 та 50-65 років, а також річний приріст МЩКТ за формулою:  $\Delta \text{МЩКТ} / \text{кількість років, за який він виник}$  (табл.8).

Таблиця 8

**Порівняльна характеристика показників динаміки мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у обстежених жінок віком 14-20 та 50-65 років**

Вік, роки	Показник	Регіон дослідження				
		L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
14-20	Відносна величина динаміки BMD, %	1,13	1,11	1,15	1,09	1,11
	Темп росту, %	113	111	115	109	111
	Темп приросту BMD, %	13	11	15	9	13
	Середньорічний коефіцієнт росту BMD	1,021	1,017	1,023	1,014	1,017
	Середньорічний темп приросту BMD, %	2,05	1,75	2,35	1,44	1,75
	Річний приріст BMD, г/см <sup>2</sup> на рік	0,023	0,020	0,026	0,016	0,020
50-65	Відносна величина динаміки BMD, %	0,89	0,85	0,87	0,85	0,87
	Темп росту, %	89	85	87	85	87
	Темп приросту BMD, %	-11	-15	-13	-15	-13
	Середньорічний коефіцієнт росту BMD	0,99	0,98	0,99	0,98	0,99
	Середньорічний темп приросту BMD, %	0,78	1,08	0,92	1,08	0,92
	Річний приріст BMD, г/см <sup>2</sup> на рік	-0,009	-0,012	-0,010	-0,011	-0,010



З представленої таблиці очевидно, що спостерігаються неоднакові за швидкістю та різноспрямовані зміни МЩКТ ПВХ.

Після визначення основних показників, напрямків та тенденцій змін МЩКТ ПВХ обстежених здорових жінок нами проведено порівняння МЩКТ з даними референтної бази фірми “Lunar Corp.” [18]. Оскільки у референтних даних фірми подано абсолютні величини МЩКТ (табл. 1), що робить неможливим статистичне порівняння з отриманими нами (табл. 7) аналогічними показниками, ми використали рекомендації ВООЗ щодо 5% коливання від середнього показника норми МЩКТ [1]. Стосовно МЩКТ ПВХ у віковій групі жінок 14-19 років офіційні дані фірми “Lunar Corp.” в доступній нам літературі не зустрічались, однак отримані нами дані співпадають з даними дослідження [19], проведеному в 574 здорових жінок у віці 10-24 роки, які навчалися в середніх навчальних закладах та університеті Каен (Нижня Нормандія, Франція).

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна сформулювати наступні висновки:

1. Зміни МЩКТ поперекового відділу хребта залежать від віку.
2. Виявлено наявність трьох вікозалежних періодів змін МЩКТ ПВХ у здорових жінок – жителів України: а) періоду підвищення МЩКТ; б) періоду стабілізації МЩКТ; в) періоду зменшення МЩКТ.
3. Періоди підвищення і зменшення МЩКТ ПВХ характеризуються різними темпами змін МЩКТ.
4. МЩКТ ПВХ у популяції здорових жінок України відповідає референтній базі рентгенівських денситометрів фірми “Lunar Corp.”.

## 5.2. Чоловіки

У попередньому розділі нами були описані особливості вікозалежних та інших змін МЩКТ у здорових жінок – жителів України. Не менший науковий і практичний інтерес мають аналогічні дані для чоловічого населення, тим більше, що відповідних робіт у вітчизняній науковій літературі немає, а у світовій літературі даних про параметри МЩКТ у здорових чоловіків різних вікових груп значно менше, ніж для жінок. Одна з причин цього знаходиться винятково у економічній площині, адже, наприклад, переломи стегна, одне із найбільш вагомих у медико-соціальному відношенні ускладнення ОП, у жінок трапляються втричі, а хребта – у шість разів частіше, ніж у чоловіків. Так, за даними E.S. Orwoll [20], ризик перелому внаслідок мінімальної травми (тобто внаслідок ОП) становить 25 % у 60-річного чоловіка – жителя Австралії, а економічні витрати для лікування даних ускладнень ОП у чоловіків складають лише 20 % від загальних витрат на лікування ОП [21]. За даними В.В. Поворознюка [14], в Україні у 13,4 та 2,9 % відповідно жіночого та чоловічого населення діагностують ОП. Приблизно до сорокарічного віку поширеність переломів у чоловіків вища, що зумовлено більшою частотою суттєвих травм [22]. У проміжку 40-50 років вказана різниця нівелюється щодо переломів взагалі, проте переломи тазових кісток, плеча, передпліччя та стегна набувають значно більшого поширення у жінок. Разом з тим, і у чоловіків у цей період починає зростати частота остеопоротичних переломів хребта та стегна [22]. Важливе значення у виникненні переломів відіграють, поряд із показником МЩКТ, і морфометричні параметри кісток. Оскільки середньорічна втрата трабекулярної кістки у жінок та чоловіків однакова і становить 1 %, менша частота переломів у останніх обумовлена меншою втратою компактною кістки і більшими розмірами кісток [23, 24]. Наприклад, в середньому у чоловіків розмір перерізу хребця більший, ніж у жінок, на 25 %, що значно краще захищає від переломів [25]. У проксимальному відділі стегна вікозалежна швидкість втрати МЩКТ дещо більша у жінок [26], ніж у чоловіків, а у гребені здухвинної кістки – однакова. В обох статевих групах темпи падіння МЩКТ зростають зі збільшенням віку [27]. Вікозалежна втрата кортикальної кістки також підвищує ризик перелому. У молодих чоловіків маса кортикальної кістки набагато більша, ніж у жінок, з чим, вірогідно, пов'язана менша частота кортикальних переломів. Численними дослідженнями встановлено, що у процесі старіння спостерігається лінійне зменшення маси кортикальної кістки [26, 28]; у ряді досліджень стверджується, що у чоловіків після 50 років визначається більш інтенсивне зменшення МЩКТ [29, 30], проте не таке інтенсивне, як у жінок [31]. Встановлено, що темпи втрати кортикального шару кістки у чоловіків значно більші (5-10 % за десятиріччя), ніж вважалось раніше (1-3 % за десятиріччя) [32].

Таким чином, вікозалежні зміни МЩКТ у чоловіків мають суттєві відмінності від таких у жінок, що потребує особливого підходу до клінічної інтерпретації результатів денситометричних досліджень. Разом із тим, закономірності цих процесів можуть мати певні популяційні відмінності, що може впливати на висновки денситометрії.

У зв'язку із вищезазначеним та відповідно до рекомендацій робочої групи ВООЗ з обстеження та лікування хворих на ОП, метою нашої роботи став пошук основних закономірностей змін кісткової тканини (КТ) та характеристика стандартів денситометричних показників поперекового відділу хребта здорових чоловіків – жителів України та визначення відповідності даних, закладених у референтну базу рентгенівських денситометрів “Lunar”, таким у обстежених нами чоловіків.

Нами обстежений 281 здоровий чоловік – житель Тернопільської області. У дослідження включали осіб без наявних хронічних захворювань та станів, які могли б вплинути на величину МЩКТ (гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, гіперсекреція гормонів кори надниркових залоз, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, мастоцитоз, ураження кровотворної системи тощо), без патологічних змін в аналізі периферичної крові та з відсутніми факторами ризику (ендогенними та екзогенними) остеопенії та ОП. Ендогенними факторами ризику вважали: 1) гіпогонадізм; 2) індекс маси тіла більший ніж 19; 3) неврогенну анорексію в анамнезі; 4) переломи в анамнезі; 5) генетичні фактори (переломи у батьків). Екзогенними факторами ризику вважали: 1) куріння (за критеріями ВООЗ); 2) зловживання алкоголем (за критеріями ВООЗ); 3) зловживання кавою; 4) лікування бензодіазепінами та антиконвульсантами протягом двох і більше місяців до проведення денситометрії; 6) тривале лікування глюкокортикоїдами, проносними засобами, петльовими діуретиками, снодійними, гонадотропіном, антацидами, які містять алюміній, хіміотерапевтичними засобами, гормонами щитоподібної залози, антикоагулянтами; 7) низький рівень фізичної активності (за критеріями ВООЗ); 8) несприймання молочних продуктів, вегетаріанське харчування.

Визначали наступні антропометричні показники: зріст (в сантиметрах з точністю до 0,5 см); масу тіла (в кілограмах з точністю до 0,1 кг); абсолютну поверхню тіла (в см<sup>2</sup> за Venerjес та Sen (цитовано за Б.О. Никитюк [7])); відносну поверхню тіла (в см<sup>2</sup>/кг); біомас-індекс (у відносних одиницях за А. Keys і співавт. [8]); знежирену масу тіла (в кілограмах) за R. Nume [9]. Денситометрія поперекового відділу хребта (ПВХ) проводилась з використанням двофотонного рентгенівського денситометра DPX-A (“Lunar Corp.”, США). Візуалізацію та статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням вільно розповсюдженого статистичного пакета “OpenStat” (Ver.3.5.5).

Основні біологічні, антропометричні та денситометричні показники обстежених чоловіків наведено у табл. 9.

Таблиця 9

**Біологічні, антропометричні та денситометричні показники досліджуваних чоловіків**

Показник	M±m
1	2
Вік, роки	42,17±16,64
Маса тіла, кг	74,84±12,48
Зріст, см	173,55±7,23
Біомас-індекс, кг/м <sup>2</sup>	24,88±0,24
Абсолютна поверхня тіла, см <sup>2</sup>	19586,80±98,86
Відносна поверхня тіла, см <sup>2</sup> /кг	265,34±1,41

Продовження табл. 9

1	2
Відносна маса тіла, кг/м <sup>2</sup>	37,99±0,20
Знежирена маса тіла, кг	51,40±0,33
Вміст мінералів в L <sub>1</sub> , г	15,85±2,11
Вміст мінералів в L <sub>2</sub> , г	17,98±2,33
Вміст мінералів в L <sub>3</sub> , г	20,27±2,54
Вміст мінералів в L <sub>4</sub> , г	21,86±2,69
Мінеральна щільність кісткової тканини в L <sub>1</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,14±0,09
Мінеральна щільність кісткової тканини в L <sub>2</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,23±0,09
Мінеральна щільність кісткової тканини в L <sub>3</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,24±0,09
Мінеральна щільність кісткової тканини в L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,21±0,10

При комплексній графічній оцінці взаємозв'язків між отриманими показниками, як це було зроблено в раніше проведеному нами дослідженні у жінок, виявлявся негативний взаємозв'язок між віком обстежених чоловіків та показниками МЩКТ поперекового відділу хребта. Найбільш вдало, із статистичної точки зору, цей взаємозв'язок описувався поліномом п'ятого порядку ( $y=0,392+0,111*x-0,006*x^2+0x^3-1,802E^{-6}x^4+8,504E^{-9}x^5$ ,  $p>0,05$ ), проте 5-відсотковий інтервал достовірності моделі в даному випадку не був витриманий (рис. 5).

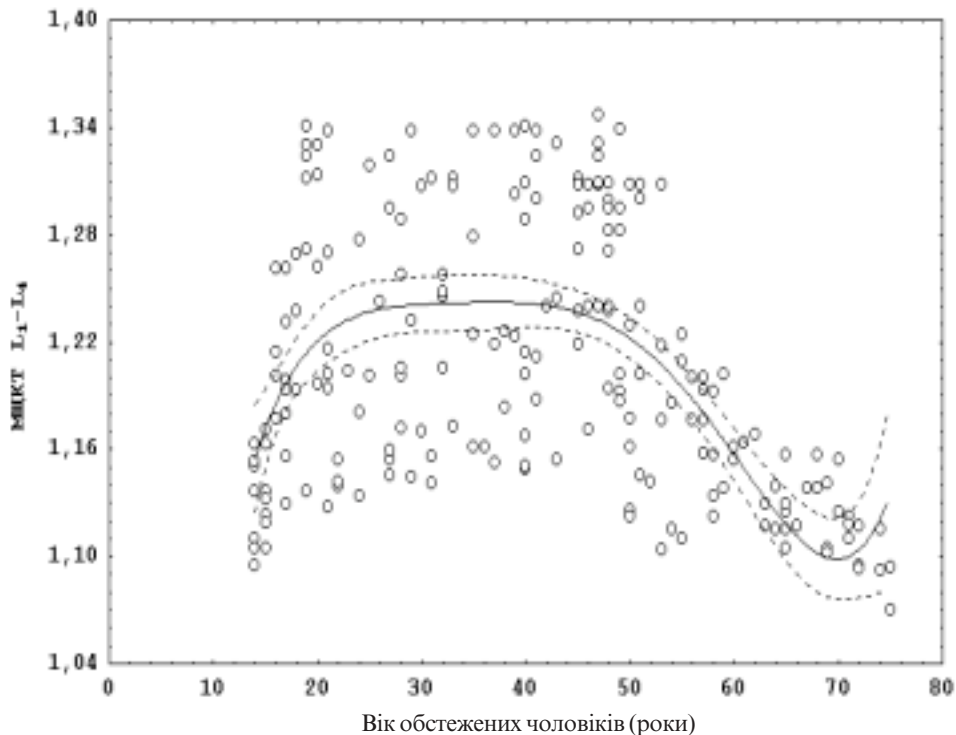


Рис. 5. Взаємозв'язок віку та мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта обстежених чоловіків



Хоча нелінійна статистична оцінка є універсальною апроксимуючою процедурою, яка описує будь-які залежності між змінною та рядом незалежних змінних, недостовірність отриманої моделі, можливо, можна пояснити як фактично математично недійсним третім членом отриманого рівняння, так і складністю математично-графічного відображення і аналізу нелінійних процесів [33], що змусило нас підійти до даного дослідження з використанням лінійних інтервальних оціночних методів. Для цього загальну групу обстежених поділили на вікові підгрупи, основні денситометричні характеристики яких подано у табл. 10.

Таблиця 10

**Денситометричні показники поперекового відділу хребта досліджуваних чоловіків залежно від віку**

Вікові групи	Вік, роки	Площа $L_{1-4}$ , $cm^2$	Вміст мінералів у кістковій тканині $L_{1-4}$ , г	Мінеральна щільність кісткової тканини $L_{1-4}$ , г/ $cm^2$
Загальна група	42,17±16,64	63,12±5,66	75,97±8,34	1,20±0,07
14-19 років, n = 42	16,55±1,74	65,12±6,10	72,87±7,76	1,19±0,07
20-49 років, n=131	36,84±9,44	62,34±4,38	79,12±7,60	1,24±0,06
50 років і старші, n=108	58,61±7,07	64,19±3,74	73,56±8,20	1,16±0,05*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з попередньою віковою групою.

Із таблиці видно, що лише вік 50 років і більше асоціювався із достовірним зменшенням МЦКТ, проте не вмісту мінералів у КТ (ВМКТ) поперекового відділу хребта. Це змусило нас здійснити спробу використати модельний підхід для пошуку взаємозв'язків між віком та структурно-функціональними характеристиками КТ обстежених чоловіків (табл. 11).

Таблиця 11

**Коефіцієнти кореляції і лінійні моделі взаємозв'язку вмісту мінералів у кістці, мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта та віку обстежених чоловіків**

Вікові групи	Вміст мінералів у кістці		Мінеральна щільність кісткової тканини	
	Коефіцієнт кореляції	Модель	Коефіцієнт кореляції	Модель
Загальна група	-0,07	77,511 - 0,037 · вік	-0,29*	1,255 - 0,001 · вік
до 20 років	0,57*	30,878 + 2,538 · вік	0,73*	0,714 + 0,029 · вік
20-49 років	0,25	71,412 + 0,209 · вік	0,25	1,1798 + 0,002 · вік
50 років і старші	-0,44*	103,570 - 0,510 · вік	-0,56*	1,393 - 0,004 · вік

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Із табл. 11 видно, що існують достовірні різноспрямовані корелятивні взаємозв'язки вивчених параметрів у межах вікових груп. Так, у загальній групі МЦКТ обернено залежить, а показник ВМКТ не виявляє жодної залежності від віку чоловіків. Якщо у групі до 20 років обидва показники збільшуються з віком, то у наступній групі (20-49 років), навпаки, жодного корелятивного зв'язку не спостерігалось. В

останній віковій групі (50 років та старші) як показник МЦКТ, так і ВМКТ суттєво обернено корелюють з віком. Враховуючи те, що в обрахунку показника МЦКТ використовуються морфометричні параметри хребців (довжина, ширина, площа), ми вважали за доцільне визначити можливий вплив вікообумовленої динаміки розмірів хребців на закономірності змін кісткової маси поперекового відділу хребта (табл. 12).

Таблиця 12

**Взаємозв'язок морфометричних показників поперекового відділу хребта та віку здорових чоловіків**

Вікові групи	Площа, см <sup>2</sup>	Коефіцієнт кореляції	Ширина, см	Коефіцієнт кореляції	Висота, см	Коефіцієнт кореляції
Загальна група	63,13±5,67	0,07	4,46±0,30	0,18*	14,09±1,11	0,10
до 20 років	60,87±4,88	0,20	4,29±0,25	0,27	14,18±0,56	0
20-49 років	63,82±5,75	0,13	4,49±0,26	0,08	14,27±0,69	0,05
50 років і старші	63,25±5,67	-0,32*	4,51±0,33	-0,20	13,98±0,78	-0,24*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

При співставленні даних, наведених у табл. 11 та 12, очевидним виявився висновок, що МЦКТ  $L_1$ - $L_4$  у групі чоловіків віком понад 50 років лінійно залежить від геометричних показників хребців ПВХ – площі та висоти – та не залежить від ширини. Найбільш виражений достовірний негативний взаємозв'язок між ВМКТ та висотою хребців виявлений у цій же групі чоловіків. Виявлені закономірності спонукали нас до пошуку лінійної моделі взаємозв'язку віку обстежених, ВМКТ та МЦКТ у групі чоловіків віком понад 50 років (табл. 13).

Таблиця 13

**Лінійні моделі мінеральної щільності кісткової тканини та вмісту мінералів у кістковій тканині хребців поперекового відділу хребта у групі чоловіків віком 50 років і старше**

Хребці поперекового відділу	Модель ВМС, г	r	Модель ВМД, г/см <sup>2</sup>	r
$L_1$	22,066 - 0,114 · вік	-0,39*	1,343-0,004 · вік	-0,36*
$L_2$	24,422 - 0,120 · вік	-0,34*	1,411-0,004 · вік	-0,37*
$L_3$	27,580 - 0,137 · вік	-0,39*	1,365-0,003 · вік	-0,33*
$L_4$	29,669 - 0,143 · вік	-0,37*	1,430-0,004 · вік	-0,32*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Аналізуючи отримані лінійні моделі, ми дійшли до висновку, що у чоловіків віком понад 50 років зі збільшенням віку достовірно зменшуються ВМКТ та МЦКТ в кожному окремо взятому хребці.

Оскільки виявлені взаємозв'язки носять виражений віково-антропометричний характер (див. табл. 12 та 13), нами зроблено спробу математично описати

комплексні взаємозв'язки рівня МЩКТ в регіоні  $L_1-L_4$  у чоловіків старшої вікової групи залежно від віку, маси тіла, зросту, ВМКТ та геометричних показників – висоти та ширини  $L_1-L_4$ . Для цього нами застосовано метод покрокового регресійного аналізу за Пірсоном [34], що полягає в аналізі зв'язків між декількома незалежними змінними (регресори: вік, маса тіла, зріст; геометричні показники – висота та ширина  $L_1-L_4$ ) та залежною змінною (МЩКТ). Даний метод базується на наступних припущеннях: а) лінійності, що при аналізі статистичних даних не завжди може бути доведена, хоча математична частина множинного регресійного аналізу незначно залежить від малих відхилень від цього припущення; б) нормального розподілу залишків (передбачені значення мінус дійсні дані). У той же час використаний нами оціночний тест Фішера – робастний відносно відхилення від останнього припущення. Проте основне концептуальне обмеження методу покрокового регресійного аналізу дозволяє знайти тільки математичні залежності, а отримані дані – лише наблизитись до виявлення причинних зв'язків.

Однією з умов побудови моделі стало обмеження критерію Фішера числом 2, тому що при більших його значеннях в модель могли бути включені тільки такі показники, які корелювали зі значенням МЩКТ на рівні достовірності  $P < 0,05$ . За рахунок дотримання даної умови ми передбачали розширення значущості введених даних до рівня 0,2, що, на думку R.A. Fisher [35], збільшує коефіцієнт детермінації та розширює інформаційну цінність моделі. В результаті такого підходу побудована модель мала вигляд:

$$\text{МЩКТ } L_{1-4} = 0,0033 \cdot \text{вік} + 0,006 \cdot \text{ВМКТ} + 0,035 \cdot \text{висота } L_{1-4}$$

Інші обрані нами параметри (площа та ширина хребців  $L_{1-4}$ ) були виключені з моделі на різних стадіях її побудови як показники, що знижували її інформаційну цінність.

Внаслідок дисперсійного аналізу отриманої моделі ( $R^2 = 0,9969$  при рівні значимості коефіцієнта Фішера 0,00 та статистики Дарбіна-Ватсона – 1,57) можна зробити висновок, що побудована модель має високу інформаційну цінність, а з медичної точки зору демонструє залежність МЩКТ ПВХ в регіоні  $L_{1-4}$  від віку, початкового (досягнутого на час 50-річчя) значення МЩКТ, ВМКТ та висоти  $L_{1-4}$ , на що і вказує кореляційна матриця побудованої моделі (табл. 14).

Таблиця 14

Кореляційна матриця моделі покрокового регресійного аналізу

Показник	Вік, роки	ВМС, г	Висота $L_{1-4}$ , см
Вік, роки	1,0000	0,2846	-0,7059
ВМС, г	0,2846	1,0000	-0,8768
Висота $L_{1-4}$ , см	-0,7059	-0,8768	1,0000

Після визначення основних показників та тенденцій змін МЩКТ ПВХ обстежених здорових чоловіків нами проведено порівняння МЩКТ з даними референтної бази фірми “Lunar Corp.” [18] (табл. 15).

Таблиця 15

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта  
референтної бази даних рентгенівських денситометрів “Lunar Corp.” для чоловіків  
та отримані нами показники**

Вікові групи, роки	Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	
	дані “Lunar Corp.”	наші дані
14-19	немає даних	1,197
20-29	1,241	1,221
30-39	1,215	1,235
40-49	1,180	1,256
50-59	1,145	1,177
60-69	1,157	1,135
70-79	1,173	1,108

Оскільки у референтній базі даних фірми “Lunar Corp.” подано абсолютні середні величини МЩКТ, що робить неможливим статистичне порівняння з отриманими нами відповідними показниками, ми використали рекомендації ВООЗ щодо 5-відсоткового коливання від середнього показника норми МЩКТ [1]. Стосовно МЩКТ ПВХ у віковій групі чоловіків віком 14-19 років, то офіційні дані фірми “Lunar Corp.” в доступній нам літературі не зустрічались. Проте результати досліджень з цього питання, що проводяться в Україні науковим колективом під керівництвом проф. В.В.Поворознюка з використанням методу ультразвукової денситометрії [14, 36, 37], дозволяють твердити про аналогічність основних тенденцій показників вікової динаміки змін КТ серед здорових чоловіків України, у тому числі і в цій віковій групі.

### Висновки

1. МЩКТ поперекового відділу хребта здорових чоловіків є вікообумовленим показником.
2. У групі чоловіків віком 50 років і старше спостерігалася залежність вікоіндукованої втрати МЩКТ від ВМКТ та висоти хребців.
3. МЩКТ ПВХ у популяції здорових чоловіків – жителів України відповідає референтній базі рентгенівських денситометрів фірми “Lunar Corp”.

### Література

1. Kanis J.A. the WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report // Osteoporosis Int.– 1994.– Vol.4.– P. 368-381.
2. Genant H.K., Grampp S., Gluer C.C. et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results // J. Bone Miner. Res.– 1994.– Vol.9.– P. 1503-1514.
3. Chen Z., Maricic M., Lund P. et al. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis // Osteoporosis Int.– 1998.– Vol. 8.– P. 423-427.
4. Blake G.M., Herd R.J.M., Fogelman I. A longitudinal study of supine lateral DEXA of the lumbar spine: a comparison with posteroanterior spine, hip and total-body DEXA // Osteoporosis Int.– 1996.– Vol.6.– P. 462-470.

5. Ghannam N.N., Hammami M.M., Bakheet S.M., Khan B.A. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy and lactation / *Calcif. Tissue Int.*– 1999.– Vol.65.– P. 23-28.
6. Steiger, J. H., Lind, J. C. Statistically-based tests for the number of common factors. Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. May 30, 1980.
7. Никитюк Б. А., Пашкова В.И. Антропометрия / Под ред. Б.В.Петровского.– БМЭ, т. 2.– изд. третье.– М.: Советская энциклопедия, 1975.– С. 61-64.
8. Keys A., Fidmann F., Karnoven M.J. Indices of relative weight and obesity // *J. Chron. Dis.*– 1972.– Vol.25, № 6/7.– P. 329-343.
9. Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight // *J. Clin. Path.*– 1966.– Vol.19.– P. 389-391.
10. Жулкевич І.В., Ковальчук О.Л. Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини методом двофотонної рентгенівської денситометрії // *Шпитальна хірургія.*– 1999.– № 2.– С. 124-129.
11. Box, G. E. P., Draper, N. R. Empirical model-building and response surfaces. – New York, Wiley, 1987.– P. 238.
12. Akaike, H. Information measures and model selection. *Bulletin of the International Statistical Institute: Proceedings of the 44th Session.*– 1983.– Vol.1.– P. 277-290.
13. Bagozzi, R. P., Yi Y., Singh, S. On the use of structural equation models in experimental designs: Two extensions // *International Journal of Research in Marketing.*– 1991.– № 8.– P. 125-140.
14. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік // *Проблеми остеології.*– 1999.– Т.2, №1.– С. 12-27.
15. Поворознюк В.В., Фіщенко В.О., Костюк В.А. Показники ультразвукової денситометрії у жінок з переломом Коліса у постменопаузальному періоді // *Проблеми остеології.*– 1998.– Т.1, № 1.– С. 4-10.
16. Глинский В.В., Ионин В.Г. Статистический анализ.– Москва: “Филин”, 1998.– 258 с.
17. Almon, S. The distributed lag between capital appropriations and expenditures // *Econometrica.*– 1965.– Vol.33.– P. 178-196.
18. Lunar Announces Availability of World’s Largest Database of Reference Data // *Lunar News.*– August 1997.– P. 10.
19. Sabatier J.–P., Guaydier-Souquieres Laroche D. Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A Study in 574 Healthy Female 10-24 Years of Age // *Osteoporosis Int.*– 1996.– Vol.6, № 2.– P. 141-148.
20. Orwoll E.S. Osteoporosis in men // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*– 1998.– Vol.27.– P. 349-367.
21. Ebeling P.R. Osteoporosis in Men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention, and management // *Drugs Aging.*– 1998.– Vol.13.– P. 421-434.
22. Donaldson L.J., Cook A., Thomson R.G. Incidence of fractures in a geographically defined population // *J. Epidemiol. Community Health.*– 1990.– Vol.44.– P. 241-245.
23. Andresen R., Wserner H.J., Schober H.–C. Contribution of the cortical shell of vertebrae to mechanical behavior of the lumbar vertebrae with implications for predicting fracture risk // *Br. J. Radiol.*– 1998.– Vol.71.– P. 759-765.
24. Bone size and mechanics at the femoral diaphysis across age and sex / Stein M.S., Thomas C.D.L., Feik S.A. et al. // *J. Biomech.*– 1998.– Vol.31.– P. 1101-1110.
25. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications / Gilsanz V., Boechat M.I., Gilsanz R. et al. // *Radiology.*– 1994.– Vol.190.– P. 678-682.
26. Hannan M.T., Felson D.T., Anderson J.J. Bone mineral density in elderly men and women: results from the framingham osteoporosis study // *J. Bone Miner. Res.*– 1992.– Vol.7.– P. 547-553.

27. Jones G., Nguyen T., Sambrook P. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // *B.M.J.*– 1994.– Vol.309.– P. 691-695.
28. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample / Gotfredsen A., Hadberg A., Garn S.M. et al. // *Am. J. Hum. Biol.*– 1992.– Vol.4.– P. 57-67.
29. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors / Slemenda C.W., Christian J.C., Reed T. et al. // *Ann. Intern. Med.*– 1992.– Vol.117.– P. 286-291.
30. Tobin J.D., Fox K.M., Cejku M.L. Bone density changes in normal men: a 4-19 year longitudinal study // *J. Bone Miner. Res.*– 1993.– Vol.8.– P. 102.
31. Garn S.M., Sullivan T.V., Decker S.A. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample // *Am. J. Hum. Biol.*– 1992.– Vol.4.– P. 57-67.
32. Mazess R.B., Barden H.S., Drinka P.J. Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in US white men // *J. Bone Miner. Res.*– 1990.– Vol.5.– P. 645-652.
33. Peressini, A.L., Sullivan, F. E., Uhl, J.J. The mathematics of nonlinear programming. New York: Springer.– 1988.– 320 p.
34. Pearson K. On the generalized probable error in multiple normal correlation // *Biometrika.*– 1908.– №6.– P. 59-68.
35. Fisher, R.A. *Statistical Methods for Research Workers* (6th ed.).– Edinburgh: Oliver and Boyd.– 1936.– 536 p.
36. Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В. и др. Остеопороз на Украине.– *Ин-т геронтологии АМН Украины*, 1995.– 48 с.
37. Поворознюк В.В. Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії // *Журн. АМН України.*– 1997.– Т. 3, № 1.– С. 127-133.

## 6. КЛАСИФІКАЦІЯ

У зв'язку із усе ширшим застосуванням інструментальних методів дослідження кісткової тканини (денситометрів) у нашій країні, прецизійна діагностика даного захворювання вже не є рідкістю, достатньо глибоко та всебічно вивчена поширеність різних форм ОП та його ускладнень серед населення України [1-3], зусиллями науковців із різних країн світу під егідою ВООЗ було затверджено денситометричні критерії змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [4]. На сьогодні достатньо чітко окреслена етіологічна класифікація ОП [5] з поділом на первинні та вторинні (перелік останніх, очевидно, буде доповнюватися) форми. Діюча міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10 [6] доповнена суттєвими рубриками, що дозволяють обліковувати практично увесь спектр змін МЩКТ, у тому числі остеопороз (шифр М80-82), остеомаліцію (шифр М83), незавершений остеогенез (шифр Q78.0) та остеопетроз (шифр Q78.2). Разом із тим, потреби клінічної практики вимагають більш широкої оцінки стану і наслідків (у першу чергу – функціональних) зміни МЩКТ у конкретного хворого. Вказана потреба зумовлюється необхідністю клінічної об'єктивізації статичної та динамічної оцінки перебігу змін МЩКТ при спостереженні за хворим, а також потребами ЛТЕ, що, усе разом, виключає спекулятивний характер цієї проблеми.

У традиціях вітчизняної медицини завжди було присутнє прагнення до якомога ширшої клінічної характеристики нозологічної форми в усіх її проявах у окремого хворого, що реалізувалося у наступній схемі клінічного діагнозу при хронічному перебігу захворювання, а саме:

1. Назва захворювання.
2. Стадія.
3. Фаза.
4. Клінічна форма прояву.
5. Клінічна форма перебігу.
6. Функціональна недостатність.

Наш досвід діагностики та лікування хворих на вторинний ОП показав невизначеність у формулюванні клінічного діагнозу у таких хворих із змінами МЩКТ, що негативно впливає на діагностично-лікувальні аспекти діяльності лікарів. На нашу думку, даний “шаблон” клінічного діагнозу хронічного захворювання з певними застереженнями, цілком може бути адаптований для характеристики проявів змін МЩКТ, що підтверджується наступними міркуваннями.

Дефініція спектру змін МЩКТ давно затвердилася і включає остеомаліцію, остеосклероз (остеопетроз), остеопенію та остеопороз. Два останніх терміни за денситометричними критеріями передбачають поділ за ступенями тяжкості. Остеопенія поділяється на I (Т – (-1,0)-(-1,5) ум. од.), II – (-1,5)-(-2,0) ум. од.), та III – (-2,0)-(-2,5) ум. од.) ступені тяжкості. Для характеристики ОП користуються поняттями саме ОП (Т < (-2,5) ум. од. від молодих дорослих) та тяжкий ОП (крім того, ще один або більше переломів внаслідок ламкості кісток) [6]. Що стосується



остеосклерозу (остеопетрозу), то градація його за денситометричними критеріями у доступній нам літературі не пропонувалася, на нашу думку, в зв'язку із його відносно незначною поширеністю і, внаслідок цього, малою клінічною вагомістю. Видається доцільним у клінічному діагнозі розширити поняття ОП із виділенням “первинного ОП” (включаючи ідіопатичний ювенільний, ідіопатичний у середньому віці та інволютивний типу 1 або 2) та “вторинного ОП”. Оскільки у останньому випадку діагноз ОП встановлюється як ускладнення основного захворювання, повторно зазначати причину його розвитку не потрібно. Рациональною буде адаптація вищевказаної клінічної класифікації ОП до остеопенії, оскільки остання, по суті, є явищем, що при прогресуючому перебігу передує ОП. Клінічна актуальність остеопенії з позиції призначення превентивного щодо ОП лікування величезна. На жаль, відсутність у діючій класифікації МКХ-10 даної патології унеможливило її використання у діагнозі, що може негативно вплинути на прогноз захворювання.

Ми розглядаємо стадію як етап у порівняно повільно прогресуючому розвитку змін МЩКТ. Суто з клінічних позицій, у будь-якому хронічному захворюванні можна виділити початкову (доклінічну) стадію, розгорнутих проявів та термінальну. Стосовно ОП, також доцільно виділяти доклінічну (I), коли навіть за наявності денситометричних критеріїв ОП фізикальні та суб'єктивні його прояви відсутні, стадію розгорнутих проявів (II), коли поряд із денситометричними є клінічні ознаки (зменшення зросту, деформація хребта тощо) та III – стадію інвалідизуючих ускладнень, коли наявні один або декілька остеопоротичних переломів кісток.

Фазовий характер перебігу хронічного захворювання передбачає чергування загострень та ремісії. Змінам МЩКТ як малодинамічному прогресуючому (або регресуючому) процесу не властивий фазовий перебіг, тому цей аспект клінічної характеристики захворювання слід ігнорувати.

Клінічна форма прояву передбачає зазначення регіону, у якому спостерігаються найбільш виражені зміни МЩКТ, та їх характер. Вказується системність та ділянка переважного ураження (осьового або периферичного скелета).

Характеристика клінічної форми перебігу захворювання передбачає характеристику перебігу у часі (швидко-прогресуючий, повільно-прогресуючий, стаціонарний, регресуючий). Вважаємо за доцільне використання денситометричних критеріїв змін МЩКТ, а саме критерію Z, що відображає відхилення МЩКТ пацієнта від аналогічного показника у осіб тієї ж статі та віку. На підставі даних літератури та власних спостережень пропонуються наступні критерії клінічної форми перебігу захворювання: при показнику Z від 0 до (-1,0) – як легкий, а при <(-1,0) – як середньотяжкий.

Очевидно, що в оцінці функціональної недостатності внаслідок змін МЩКТ слід базуватися на функціях кістки, зокрема опорно-руховій, каркасній та біохімічній. Як з медико-соціальної, так і з клінічної точки зору перші дві функції кістки – найвагоміші. Проте виникають утруднення при оцінці функціональної недостатності внаслідок власне порушення МЩКТ (за винятком випадків переломів кісток) без урахування вторинних змін з боку функціонально пов'язаних органів та систем.

Тому при оцінці функціональної недостатності кісткової системи необхідно враховувати і ті наслідки з боку інших органів та систем, що виникли внаслідок первинних змін МЩКТ. Як градації функціональної недостатності (ФН) варто, на нашу думку, використовувати наступні:

ФН<sub>0</sub> – порушення функції немає, хворий працездатний;

ФН<sub>1</sub> – мінімальне порушення функції, працездатність обмежена;

ФН<sub>2</sub> – помірне порушення функції, хворий непрацездатний, проте може себе обслуговувати;

ФН<sub>3</sub> – максимальне порушення функції, хворий непрацездатний, потребує стороннього догляду.

Практичний досвід впровадження вказаної класифікації в клініку ревматичних захворювань вказує на підвищення інформованості практичних лікарів стосовно ОП, що значно покращує показники якості лікування та діагностики. Так, за нашими даними, системне зменшення МЩКТ спостерігається майже у 85 % хворих на ревматоїдний артрит, у 82 % при анкілозуючому спондилоартриті, у 30 % при остеоартрозі та у 86 % пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини. Внесення ОП в структуру розгорнутого клінічного діагнозу таких хворих відтворює динамічні процеси відновлення кісткової тканини або прогресування втрати кісткової маси при переході з одного в інший функціональний клас, при зміні ступеня тяжкості процесу. Слід відзначити, що тільки формулювання діагнозу ОП вже потребує певних модулюючих дій з боку лікаря, що дозволяє своєчасно призначити раціональне лікування з усіма позитивними наслідками для хворого.

### Література

1. Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В. и др. Остеопороз на Украине.– Ин-т геронтологии АМН Украины. 1995.– 48 с.
2. Поворознюк В.В. Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії //Журн. АМН України.– 1997.– Т. 3.– № 1.– С. 127-133.
3. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік// Проблеми остеології.– 1999.– Т. 2, № 1.– С. 12-27.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report Series № 843.– Geneva, World Health Organization, 1994.– 48 p.
5. Khosla S., L.J. III. Secondary osteoporosis/ In: B.L. Riggs, L.J. Melton III (Eds.). Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management.– 2<sup>nd</sup> ed.– Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.– 1995.– p. 183-204.
6. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. Короткий адаптований варіант для використання в Україні (в трьох розділах). Київ.– 1998.– 307 с.

## 7. МАТЕМАТИЧНІ ТЕОРІЇ ТА АЛГОРИТМИ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ РЕКОНСТРУКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Перші успішні математичні теорії стосовно зв'язку адаптації кісток з механічними стимулами з'явилися у 1970-х роках. Основні концепції їх адаптації ґрунтуються на рівнянні, що описує еволюцію кісткової структури, використовуючи поточну кісткову структуру та існуючий механічний стан [1,2]:

$$\rho(t + \Delta t) = f(\rho(t), \sigma(t), \varepsilon(t)),$$

де  $\rho(t + \Delta t)$  – міра кісткової структури (найчастіше береться кісткова щільність) в поточний момент часу  $t + \Delta t$ ,  $\rho(t)$  – попередня кісткова щільність в момент часу  $t$ ,  $\sigma(t)$  – стиснення кістки в момент часу  $t$ ,  $\varepsilon(t)$  – розтяг кістки в момент часу  $t$ . Коли кісткова структура змінюється, то змінюються й механічні властивості кістки, що характеризуються наступною структурно-функціональною залежністю:

$$c^{eff} = c^{eff}(c^{micro}, M(\rho(t + \Delta t))),$$

де  $c^{eff}$  – ефективна міцність, що залежить від мікроструктурної міцності і від міри впорядкованості матеріалів різної міцності, що задається матрицею  $M$ , яка є функцією структури в момент  $t + \Delta t$ . Оскільки властивості матеріалу змінюються, то поля стиснення та розтягу кістки теж змінюватимуться, навіть коли навантаження буде постійним. В такому разі поля стиснення і розтягу будуються у вигляді

$$\sigma(t), \varepsilon(t) = f(c^{eff}, t, b), \quad (1)$$

де  $\sigma(t)$  – стиснення кістки в момент часу  $t$ ,  $\varepsilon(t)$  – розтяг кістки в момент часу  $t$ ,  $c^{eff}$  – ефективна міцність.

Вони можуть бути знайдені із рівнянь

$$\frac{\partial}{\partial x_i} (c_{ijkl}^{eff} \varepsilon_{kl}(t + \Delta t)) + b = 0. \quad (2)$$

Рівняння (1) і (2) імітують фізіологічний процес адаптації кістки. Тут  $b$  – механічні сигнали, що фільтруються через тканини аж до рівня кісткових клітин. Кісткові клітини відчують механічні сигнали і визначають через спеціальні механізми, чи ці сигнали належать до діапазону гомеостатичного сприйняття.

Для математичного моделювання адаптації кістки більшість розрахунків середовища стиснення-розтягу ґрунтуються на методі кінцевих елементів. Найбільше, що відрізняється при цьому, це припущення про те, яким чином змінюється структура кістки в поточному механічному середовищі.

Далі будуть представлені різні теорії про механічне середовище кісткової структури, що пропонувалися для моделювання адаптації кістки.

### Алгоритм С. Ковіна

Перша визначна теорія була розроблена С. Ковіном у 1976 році. Результатом її стала наступна залежність між змінами структури кісткової тканини та механічною напругою [1]:

$$\dot{e} = \frac{de}{dt} = a(e) + A_{ij}(e)\varepsilon_{ij} + \frac{1}{2}B_{ijkl}(e)\varepsilon_{ij}\varepsilon_{kl},$$

де  $e$  – це міра структури кістки (переважно щільність кістки),  $a$ ,  $A_{ij}$ ,  $B_{ijkl}$  – тензори реконструкції, які слід визначити експериментально,  $\varepsilon_{ij}$  – розтяг. Зазначимо, що тензори реконструкції залежать від поточної структури кістки. Також теоретично можливо, що вони враховують стан скелета, тобто чи можливі моделювання, чи реконструкція. Для передбачення змін в кістковій структурі, використовуючи моделювання адаптації, необхідно об'єднати рівняння, що вже обговорювалися, а саме структурно-функціональні взаємозв'язки, з рівняннями еластичності. Далі слід здійснювати ітерації між:

- рівняннями реконструкції, щоб отримати показники структури на основі полів стиснення-розтягу;
- структурно-функціональними взаємозв'язками для отримання показників міцності на основі структури;
- рівняннями еластичності для отримання полів стиснення-розтягу, використовуючи міцність.

Використовуючи програму на основі методу кінцевих елементів та попередні рівняння, було встановлено, що дуже важко встановити константи реконструкції, хоча якісні результати хороші.

Отже, остаточно алгоритм Ковіна для моделювання адаптації кістки має вигляд:

1. Змінити структуру кістки

$$e(t + \Delta t) = e(t) + \Delta t \left[ a(e(t)) + A_{ij}\varepsilon_{ij}(t) + \frac{1}{2}B_{ijkl}\varepsilon_{ij}(t)\varepsilon_{kl}(t) \right]$$

Змінити ефективну міцність кістки на основі зміненої структури кістки:

$$c^{eff} = f(e(t + \Delta t), c) \Rightarrow E = a\rho^b$$

Розв'язати рівняння рівноваги з новою міцністю, щоб визначити нові поля стиснення-розтягу:

$$\frac{\partial}{\partial x} (c^{eff}(t + \Delta t)\varepsilon(t + \Delta t)) = 0$$

Повернутися на крок 1 і змінити структуру кістки. Повторювати до досягнення збіжності.

### Алгоритм Фіґрі

Наступний підхід до визначення адаптації кістки був запропонований Фіґрі і Картером у 1984 році. Згідно з цим підходом, мета адаптації кістки – оптимізувати її структуру так, щоб міра стиснення була обмежена зверху деяким фіксованим числом. Цю оптимізаційну задачу можна записати так:

$$\rho \rightarrow \min$$

$$Q(\rho, \sigma, \theta) \leq Q_{\max},$$

де  $\rho$  – щільність кістки,  $Q$  – міра стиснення кістки, така як стиснення Мізеса,  $Q_{\max}$  – межа прийнятного стиснення в кістковій тканині. У підході Фіґрі до моделювання адаптації кістки чисельний алгоритм матиме наступний вигляд:

1. Змінити структуру кістки

$$\rho_{n+1} = \left( \frac{\sigma_p^T F_n \sigma_p}{Q_{\max}} \right)^{\frac{1}{B}}$$

Тут

$$F_n = \begin{bmatrix} 1 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & 1 & -\frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix},$$

де  $\sigma_p$  – принципове стиснення,  $B$  – коефіцієнт із структурно-функціонального взаємозв'язку.

Змінити ефективну міцність кістки на основі зміненої структури кістки:

$$c^{eff} = f(\rho(t + \Delta t), c) \Rightarrow E = a\rho^b$$

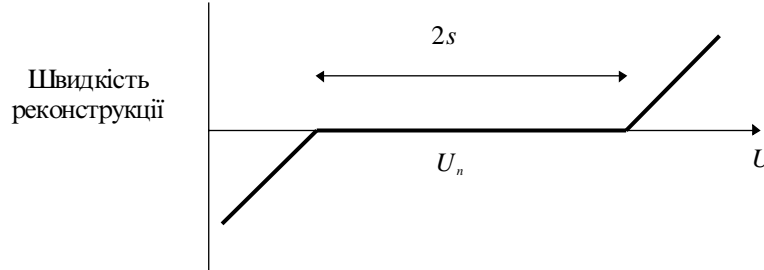
Розв'язати рівняння рівноваги з новою міцністю, щоб визначити нові поля стиснення-розтягу:

$$\frac{\partial}{\partial x} (c^{eff}(t + \Delta t) \varepsilon(t + \Delta t)) = 0$$

Повернутися на крок 1 і змінити структуру кістки. Повторювати до досягнення збіжності.

Третій підхід до моделювання кісткової адаптації було запропоновано Гюйскесом у 1987 р. Цей підхід знову ж є продовженням підходу Ковіна, але він включає щільність енергії розтягу як механічний стимул та “зону бездіяльності”. Зона

бездіяльності – це інтервал щільностей енергії розтягу, для яких не відбувається жодної адаптації кістки. Поняття зони бездіяльності може бути графічно проілюстровано наступним чином:



З використанням поняття зони бездіяльності рівняння еволюції структури тканини набудатиме вигляду:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho}{dt} &= K(U - (1+s)U_n) \text{ if } U \geq (1+s)U_n \\ \frac{d\rho}{dt} &= 0 \text{ if } (1-s)U_n \leq U \leq (1+s)U_n \\ \frac{d\rho}{dt} &= K(U - (1-s)U_n) \text{ if } U \leq (1-s)U_n \end{aligned}$$

де  $\rho$  – щільність кістки,  $U$  – поточна щільність енергії розтягу,  $U_n$  – цільова щільність енергії розтягу,  $s$  – ширина зони бездіяльності,  $K$  – стала реконструкції. Отже, Гюйскес запропонував такий алгоритм для моделювання адаптації кістки:

1. Змінити структуру кістки, враховуючи потрапляння щільності енергії розтягу у зону бездіяльності:

$$\begin{aligned} \rho(t + \Delta t) &= \rho(t) + \Delta t K(U - (1+s)U_n) \text{ if } U \geq (1+s)U_n \\ \rho(t + \Delta t) &= \rho(t) \text{ if } (1-s)U_n \leq U \leq (1+s)U_n \\ \rho(t + \Delta t) &= \rho(t) + \Delta t K(U - (1-s)U_n) \text{ if } U \leq (1-s)U_n \end{aligned}$$

Змінити ефективну міцність кістки на основі зміненої структури кістки:

$$c^{eff} = f(\rho(t + \Delta t), c) \Rightarrow E = a\rho^b$$

Розв'язати рівняння рівноваги з новою міцністю, щоб визначити нові поля стиснення-розтягу:

$$\frac{\partial}{\partial x} (c^{eff}(t + \Delta t) \varepsilon(t + \Delta t)) = 0$$

Повернутися на крок 1 і змінити структуру кістки. Повторювати до досягнення збіжності.

### Врахування біологічних чинників у математичному моделюванні кісткової адаптації

Теорії, що розглядалися вище, враховують лише вплив механічних факторів на адаптацію кістки. Проте не менш значущою є роль біологічних чинників.

Із врахуванням моделювання кісткової адаптації у 1995 році Фіґрі та Шафлером була розроблена нова концепція. Автори зауважили, що кісткова тканина повністю не руйнуватиметься навіть за відсутності впливу механічних факторів. Попередні ж моделі прогнозували повну втрату кістки, якщо немає жодних діючих механічних сил:

$$\frac{d\rho(t)}{dt} = B(\phi(\sigma, \rho(t)) - F),$$

де  $B$  – коефіцієнт реконструкції,  $F$  – цільовий стан,  $\phi$  – функція цільового стану, що залежить від стиснення та попередньої щільності. Фіґрі та Шафлер запропонували замість адаптації до механічних стимулів використати адаптацію кістковими клітинами тканинного матриксу до певного рівня щільності, що є функцією від біологічних впливів та механічного стимулювання. Згідно з цим припущенням рівняння еволюції структури тканини повинно мати вигляд:

$$\frac{d\rho(t)}{dt} = B(\rho(t) - M(E)),$$

де  $B$  – стала реконструкції,  $M$  – функція, що залежить від прикладеного механічного стимулу, але яка не обов'язково дорівнює нулю при його відсутності.

#### Моделі на основі рівнянь логістичного типу

Переважає більшість процесів в організмі людини носить складний нелінійний характер. Сюди доцільно долучати складності, пов'язані з ефектами післядії, а також враховувати різноманітні випадкові збурення (шуми), які роблять їх стохастичними. Самі ж формулювання медичних проблем за своєю суттю є задачами дослідження стійкості, чутливості, керованості динамічних систем. На сьогодні це складні обчислювальні задачі, якими займаються науковці в галузі фундаментальних досліджень.

У даному розділі ми розглянемо лише спосіб побудови детермінованої динамічної системи для вивчення однієї із важливих проблем медицини. Даний алгоритм може бути застосований для розв'язання загальних задач.

Мета дослідження – побудова математичної моделі стану кісткової тканини у хворих з патологією гемопоетичного апарату. Для її реалізації на абсорбційному рентгенологічному денситометрі фірми “Lunar Corp” (США) досліджено стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у 300 гематологічних хворих [4].

#### Побудова логістичного рівняння

Підходи до побудови математичної моделі ґрунтуються на попередній статистичній оцінці отриманих денситограм і дослідженнях [6-9] відносно характеру зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).



У деякий достатньо малий проміжок часу  $\Delta t$  швидкість зміни МЦКТ:

$\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t}$  пропорційно залежить:

– від величини МЦКТ у даний момент часу  $t$ , тобто  $BMD(t)$ , що відповідає експоненціальному характеру росту  $BMD(t)$  з віком, притаманному більшості кількісних показників стану організму;

– від величини  $BMD^2(t)$ .

Останнє припущення вказує на досягнення з віком деякого граничного значення  $BMD^*$ .

Отже, для зміни  $BMD(t)$  пропонується різницеве рівняння:

$$\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t} = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)),$$

що переходить при  $\Delta t \rightarrow 0$  у диференціальне рівняння:

$$BMD'(t) = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)).$$

Тут  $\alpha$  і  $\beta$  – невідомі параметри моделі, які потрібно визначити на основі експериментальних даних. Зазначимо, що дана модель, яка не враховує інших показників стану кісткової тканини, може бути застосована для опису зміни  $BMD(t)$  у віці 15-70 років.

#### Алгоритм знаходження невідомих параметрів $\alpha, \beta$

Аналіз даних денситометричних досліджень становить певну складність через наступні причини:

- великий розкид показників стану через особливості формування кісткової тканини у різних прошарків населення в певному віці;
- вплив різних захворювань на МЦКТ;
- неможливість прослідкувати зміну МЦКТ пацієнта, оскільки процес формування кісткової тканини займає тривалий час.

Тому пропонується такий алгоритм знаходження невідомих параметрів  $\alpha, \beta$  на основі даних із досліджень.

1. Усереднення. При цьому на основі реальних показників МЦКТ обчислюються середні значення  $\overline{BMD}_n$ . Тут  $n$  – вік пацієнтів в роках.

2. Згладжування. На основі ряду значень  $\overline{BMD}_n$  будуються згладжені значення  $\overline{BMD}_n$  за правилом:

$$\overline{BMD}_n = \frac{\overline{BMD}_n + \overline{BMD}_{n+1} + \dots + \overline{BMD}_{n+4}}{5}, \quad \overline{BMD}_{n_0} = \overline{BMD}_{n_0}, \quad (3)$$

$$\overline{BMD}_N = \overline{BMD}_N$$

де  $n_0, N$  – мінімальне та максимальне значення віку пацієнтів, що досліджуються.

3. Лінеаризація. Запропоноване різницеве рівняння має вигляд:

$$\frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2} = \alpha \overline{BMD}_n (\beta - \overline{BMD}_n), n = n_0 + 1, N - 1 \quad (4)$$

Зробивши припущення, що  $\overline{BMD}_n \neq 0$  (що узгоджується з експериментальними даними), приходимо до рівняння лінійної регресії відносно  $\alpha$  та  $\beta$

$$\frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2\overline{BMD}_n} = \alpha\beta - \alpha\overline{BMD}_n \quad (5)$$

4. Розв'язок регресійного рівняння (5) відносно  $\alpha$  та  $\beta$ . Ми приходимо до системи рівнянь:

$$\alpha\beta \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{BMD}_n - \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{BMD}_n^2 = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2}, \quad (6)$$

$$\alpha\beta(N - n_0 - 1) - \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{BMD}_n = \frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2\overline{BMD}_n}$$

#### Зв'язок кісткової щільності та висоти хребців

Висуваються такі припущення. Нехай у деякий досить малий проміжок часу

$\Delta t$  швидкість зміни МЩКТ  $\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t}$ :

– пропорційно залежить від сумарної висоти хребців L1 - L4  $H(t)$ ;

– пропорційно залежить від величини  $\frac{BMD(t)}{H(t)}$ .

Останні два припущення вказують на залежність змін в МЩКТ від стану хребців L1-L4. Встановлено [2], що саме висота хребців L1-L4 суттєво впливає на процеси старіння людського організму.

Нехай у деякий досить малий проміжок часу  $\Delta t$  швидкість зміни сумарної

висоти хребців L1 - L4  $\frac{\Delta H^{-1}}{\Delta t}$ :

– пропорційно залежить від  $H^{-1}$  в момент часу  $t$ ;

– пропорційно залежить від  $BMD(t)$ .

Отже, для опису змін  $BMD(t)$  і  $H^{-1}$  пропонується система диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dBMD(t)}{dt} &= \alpha BMD(t) + \nu BMD(t)H^{-1}(t) + \gamma H^{-1}(t), \\ \frac{dH^{-1}(t)}{dt} &= \delta H^{-1}(t) + \mu BMD(t) \end{aligned} \quad (7)$$

де  $\alpha, \nu, \gamma, \delta, \mu$  - невідомі параметри. Алгоритм знаходження параметрів  $\alpha, \nu, \gamma, \delta, \mu$  моделі використовує кроки вищеприданого алгоритму знаходження параметрів  $\alpha, \beta$  моделі, а саме:

Усреднення.

Згладжування.

Лінеаризація.

Розв'язок регресійних рівнянь.

Зазначимо лише, що згладжування та лінеаризація здійснюються окремо для  $BMD(t)$  та  $H^{-1}(t)$ .

Система рівнянь, що отримується для визначення коефіцієнтів, має вигляд:

$$\gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \left( \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} \right)^2 + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\left( \overline{H^{-1}_n} \right)^2}{\overline{BMD}_n} + \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n} (\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1})}{2 \overline{BMD}_n^2},$$

$$\gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} + \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}^2 (\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1})}{2 \overline{BMD}_n^2},$$

$$\gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} + \alpha (N - n_0 - 1) = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2 \overline{BMD}_n^2},$$

$$\mu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \left( \frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} \right)^2 + \delta \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n (\overline{H^{-1}_{n+1}} - \overline{H^{-1}_{n-1}})}{2 (\overline{H^{-1}_n})^2},$$

$$\mu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} + \delta (N - n_0 - 1) = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_{n+1}} - \overline{H^{-1}_{n-1}}}{2 (\overline{H^{-1}_n})^2}$$

#### Якісний аналіз точок рівноваги

Рівняння (2) має два стаціонарних стани  $P_1 = 0$  та  $P_2 = \beta$ . Вивчимо стійкість стану  $P_2$ .

Далі буде показано, що стан  $P_2$  рівняння (2) є асимптотично стійким при  $\alpha \geq 0$ .

Дійсно, скористаємося функцією Ляпунова

$$V(BMD(t)) = (\beta - BMD(t))^2$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = 2\alpha BMD(t)(\beta - BMD(t))^2$$

Маємо, що  $V(P_2) = 0$ , а її повна похідна

$$\frac{dV(t)}{dt} = 2\alpha BMD(t)(\beta - BMD(t))^2$$

Далі твердження випливає з теорем Ляпунова.

Припустимо, що модель (7) оцінює МЦКТ і висоту хребців з достатньою ступінню точності. Вивчимо структуру точок рівноваги системи (7). Точки рівноваги нашої системи одержуються для таких значень  $BMD(t)$  та  $H^{-1}(t)$ :  $P_1(0,0)$  та  $P_2(\underline{BMD}, \underline{H}^{-1})$ . Тут

$$\underline{BMD} = \frac{\alpha\delta}{v\mu} - \frac{\gamma}{v}, \quad \underline{H}^{-1} = -\frac{\mu}{\delta} \left( \frac{\alpha\delta}{v\mu} - \frac{\gamma}{v} \right),$$

Вивчення стійкості розв'язку зведемо до недоводатньої визначеності матриці:

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a\gamma}{2} \\ 0 & -b\mu & 0 & -\frac{1}{2}(a\alpha + b\delta) & \frac{1}{2} \left( \frac{a\gamma}{\underline{BMD}} - av + \frac{b\delta}{\underline{H}^{-1}} \right) \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \left( \frac{a\alpha}{\underline{BMD}} + \frac{b\mu}{\underline{H}^{-1}} \right) & \frac{av}{2\underline{BMD}} \\ 0 & -\frac{1}{2}(a\alpha + b\delta) & \frac{1}{2} \left( \frac{a\alpha}{\underline{BMD}} + \frac{b\mu}{\underline{H}^{-1}} \right) & 0 & 0 \\ -\frac{a\gamma}{2} & \frac{1}{2} \left( \frac{a\gamma}{\underline{BMD}} - av + \frac{b\delta}{\underline{H}^{-1}} \right) & \frac{av}{2\underline{BMD}} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Покажемо справедливість наступного твердження. Нехай коефіцієнти  $\alpha, v, \gamma, \delta, \mu$  системи рівнянь (7) такі, що існують додатні константи  $a$  і  $b$ , при яких матриця недоводатньо визначена. Тоді стаціонарний стан  $P_2$  системи (7) стійкий.

Для цього скористаємося другим методом Ляпунова. Виберемо функцію Ляпунова у вигляді:

$$V(BMD(t), H^{-1}(t)) = a \left( \frac{BMD(t)}{\underline{BMD}} - \ln \frac{BMD(t)}{\underline{BMD}} - 1 \right) + b \left( \frac{H^{-1}(t)}{\underline{H}^{-1}} - \ln \frac{H^{-1}(t)}{\underline{H}^{-1}} - 1 \right)$$

Зазначимо, що

$$V(\underline{BMD}, \underline{H}^{-1}) = 0$$

Повна похідна в силу системи (7) має вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= \frac{1}{BMD(t)H^{-1}(t)} \left[ \left( \frac{a\alpha}{BMD} + \frac{b\mu}{H^{-1}} \right) BMD^2(t)H^{-1}(t) + \right. \\ &+ \left( \frac{a\gamma}{BMD} - Av + \frac{b\delta}{H^{-1}} \right) BMD(t)H^{-2}(t) + \\ &+ \frac{av}{BMD} BMD^2(t) - a\gamma H^{-2}(t) - b\mu BMD^2(t) - \\ &\left. - (a\alpha + b\beta) BMD(t)H^{-1}(t) \right] = \\ &= \frac{1}{BMD(t)H^{-1}(t)} \xi^T C \xi \end{aligned}$$

Тут

$$\xi = \begin{pmatrix} 1 \\ BMD(t) \\ BMD^2(t) \\ H^{-1}(t) \\ H^{-2}(t) \end{pmatrix}$$

Далі твердження випливає з першої теореми Ляпунова.

#### Програмна реалізація системи реконструкції кісткової тканини

Вищезгадані методи побудови рівнянь (2) і (7) використовуються при розробці комп'ютерної програми прогнозування стану кісткової тканини. В основу покладено об'єктно-орієнтований підхід. При цьому динамічній системі кісткової тканини у відповідність ставиться спеціально розроблений клас `TVoneTissueSystem`.

Його декларація в термінах мови `Object Pascal` має вигляд:

```
const
n = 2; //dimension of system
```

```

points_number = 5000;
TBoneTissueSystem = class(TObject)
x0,x1: double;
solution_storage: array[0..points_number] of TSolution_Point;
// Parameters of model
alpha: double;
nu: double;
gamma: double;
delta: double;
mu: double;
{*****}
function fcn(x: double; y: TnArray): TnArray;
function phi(i: integer; x: double): double;
{*****}
public
constructor Create(arg_alpha, arg_nu, arg_gamma, arg_delta,
arg_mu: double; arg_n: integer;
arg_x0: double; arg_x1: double;
dDelay: double; hmax: double);
end;

```

Тут  $x_0$ ,  $x_1$  – початковий та кінцевий моменти досліджуваного проміжку часу; `solution_storage` – масив для збереження наближених значень розв’язків системи;  $\alpha$ ,  $\nu$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\mu$  – параметри моделі (для рівнянь (7)); `fcn` – функція для обчислення значень правих частин рівнянь системи; `phi` – функція для обчислення початкових значень системи; `Create` – конструктор класу, що виконує ініціалізацію динамічної системи, а також обчислення коефіцієнтів системи.

Зазначимо, що розроблений клас може використовуватися для комп’ютерної реалізації складніших динамічних систем (наприклад, функціонально-диференціальних рівнянь). Тоді для наближеного обчислення розв’язку слід використовувати метод Дормана-Принса, що підтримує щільну видачу графіка.

Розроблена програма підтримує два режими роботи (рис. 1):

- 1) робота з базою даних денситометричних досліджень пацієнтів;
- 2) моделювання змін стану кісткової тканини пацієнта з віком.

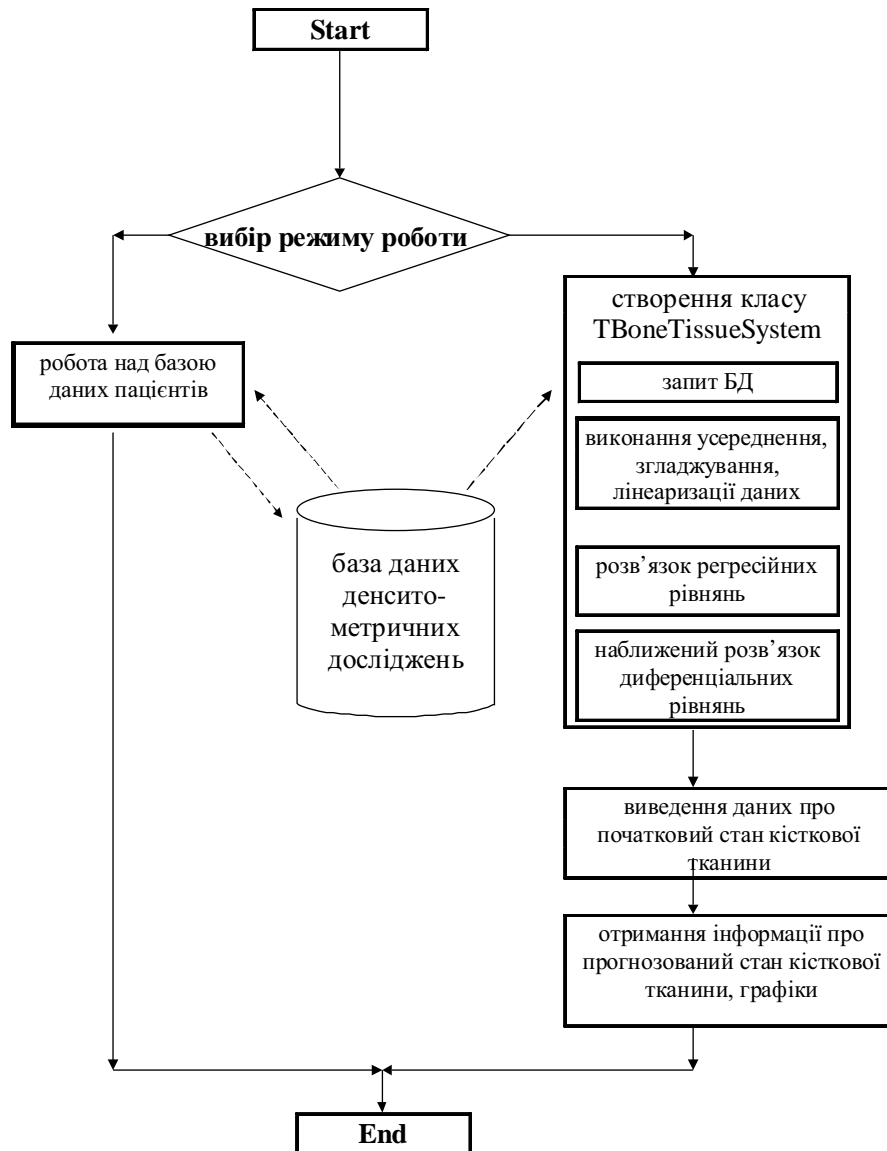


Рис. 1. Блок-схема програми BoneTissueSimulation. Пунктирними лініями позначено передачу даних.

### Порядок розробки проекту з використанням компонента TBoneTissueSystem

Необхідне програмне забезпечення:

- інструментальна система Delphi із встановленим компонентом TBoneTissueSystem;
- база даних денситометричних досліджень, зареєстрована у системі під визначеним псевдонімом (для визначеності BMCdBase).



Основні кроки:

1. Створіть каталог для збереження проекту.
2. Запустіть Delphi і створіть новий проект командою File – New Application.
3. Знайдіть на сторінці Data Access Палітри Компонентів компонент Query та компонент DataSource і розмістіть їх у вікні форми. За припущенням, вони отримають імена Query1 і DataSource1 відповідно.


4. Встановіть властивості у наступні значення

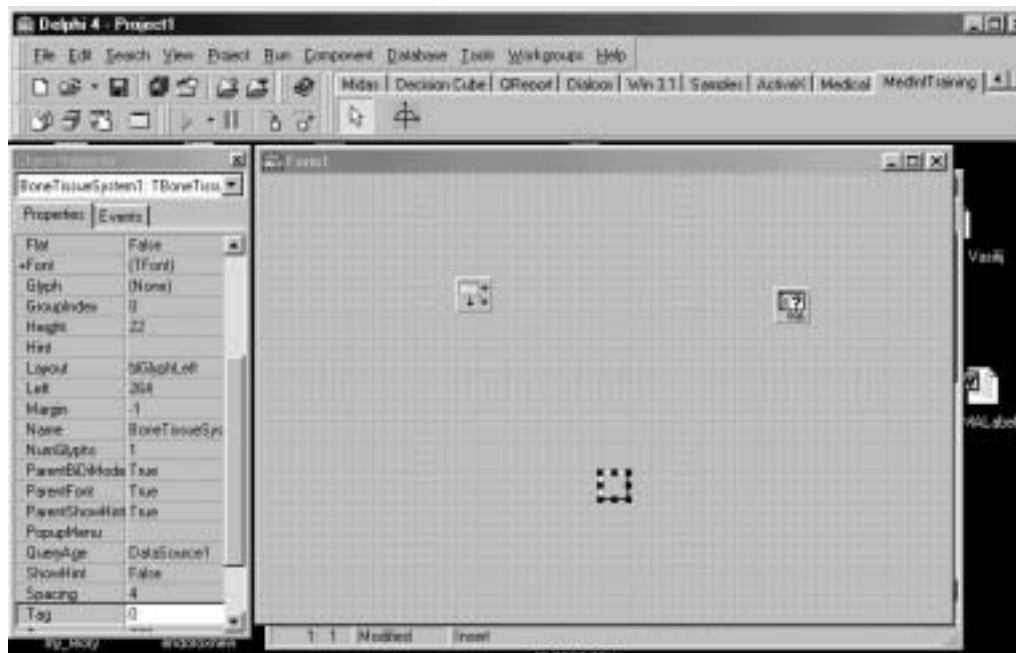
для компонента Query1

Database Name            BMCdBase

для компонента DataSource1

DataSet                    Query1

5. Виберіть на сторінці MedInfTraining Палітри Компонентів компонент BoneTissueSystem  і розмістіть його у вікні форми.



6. Встановіть властивості у наступні значення

для компонента BoneTissueSystem1

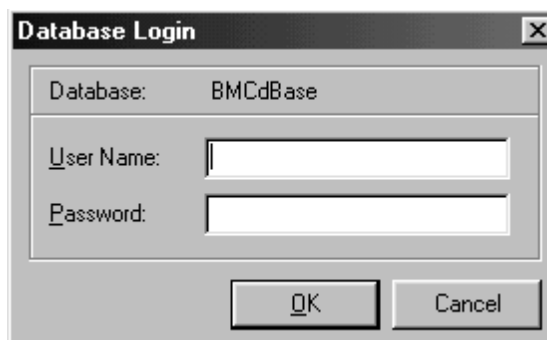
QueryAge                DataSource1

7. Збережіть проект у каталозі, створеному на кроці 1.

8. Скомпілюйте і запустіть проект. Перед Вами з'явиться головне вікно на зразок:



9. Для запуску компонента BoneTissueSystem клацніть на ньому мишкою. З'явиться вікно для з'єднання із базою даних денситометричних досліджень.

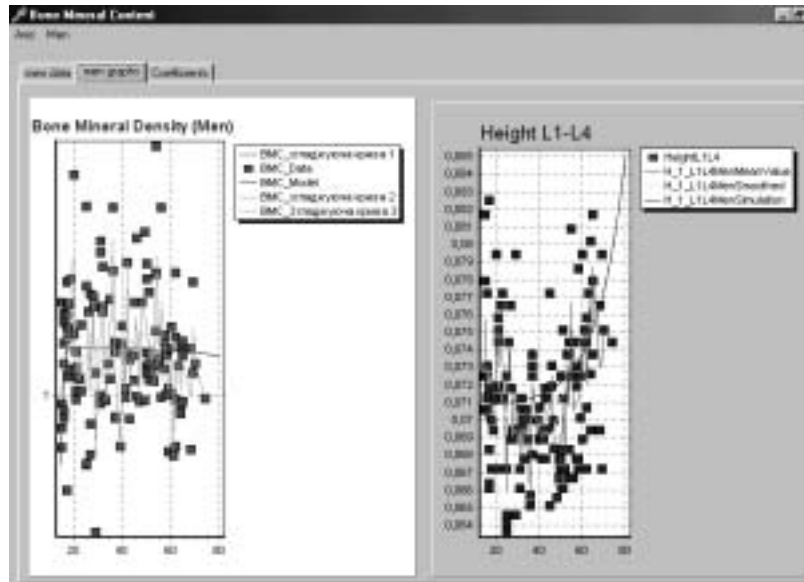
A screenshot of a "Database Login" dialog box. The dialog has a title bar with the text "Database Login" and a close button (X). Inside the dialog, there are three input fields: "Database:" with the value "BMCdBase", "User Name:" with an empty text box, and "Password:" with an empty text box. At the bottom of the dialog, there are two buttons: "OK" and "Cancel".

Введіть ім'я та пароль, після чого натисніть Ok.

10. З'являється вікно для проведення дослідження вже збудованої моделі



Тут сторінка Coefficients вказує значення коефіцієнтів моделі. Сторінка men\_graph показує побудовані графіки

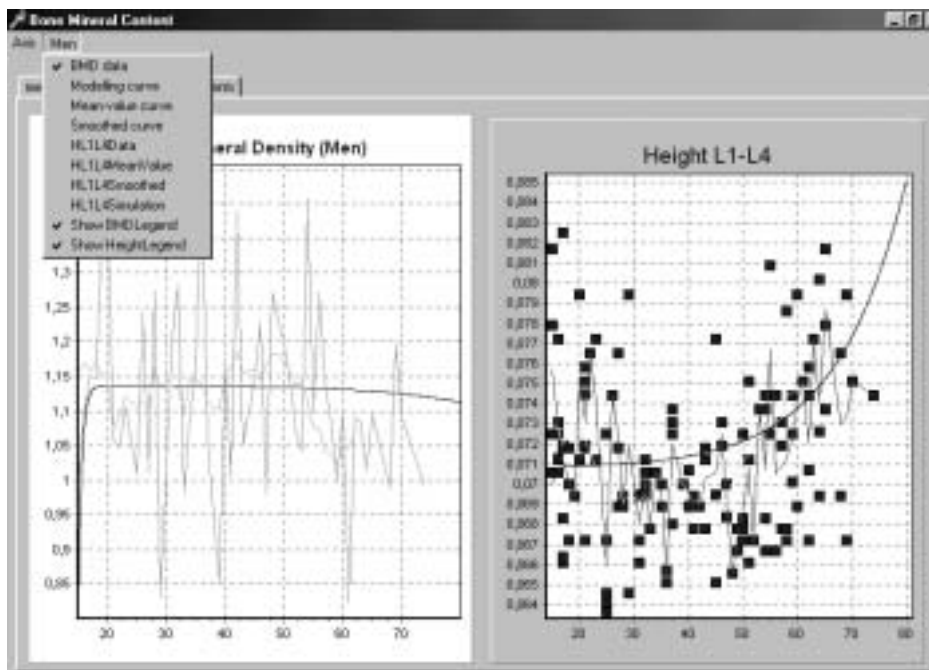


Сторінка men\_data показує табличні дані

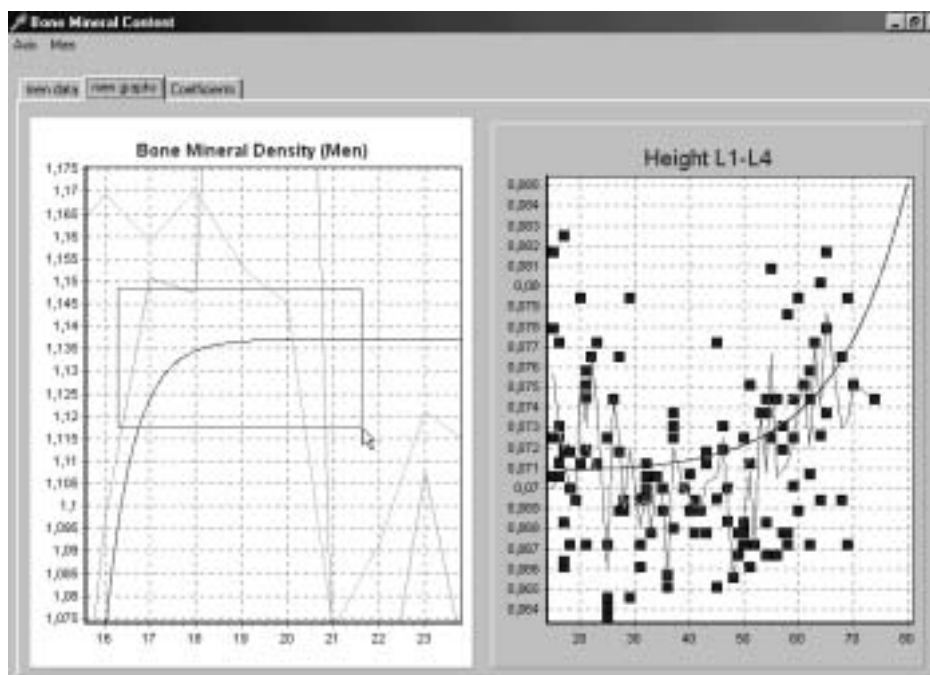
The screenshot shows a table with the following columns: NAME, SEX, MR, VAGA, RST, BMCL1, BMCL2, BMCL3, and BMC. The data is as follows:

NAME	SEX	MR	VAGA	RST	BMCL1	BMCL2	BMCL3	BMC
Федорови Л.	н	62	80	172	1.237	1.314	1.488	
Павлик Й	н	62	78	187	0.824	0.972	0.965	
Бурка Ю Іван	н	63	76	164	0.946	1.03	1.184	
Ковалюк С.	н	64	72	154	0.875	0.968	0.978	
Парчук Володимир Мико	н	64	80	170	0.966	0.964	0.985	
Гавриш М	н	64	74	169	1.096	1.137	1.076	
Дорош П.	н	65	78	167	1.177	1.220	1.188	
Бобик В.	н	65	72	174	0.846	0.997	1.061	
Бурка Ю.	н	65	75	170	1.125	1.11	1.134	
Гавриш М.	н	65	74	168	1.011	1.064	1.121	
Жуков І.	н	68	68	170	1.007	1.148	1.189	
Савко В.	н	68	66	166	0.763	0.779	0.687	
Старошан І.	н	68	74	182	0.957	1.048	1.14	
Мельничук П.	н	68	83	159	1.194	1.382	1.388	
Митласко Г.	н	78	84	176	0.974	1.132	1.188	
Мельник Й.	н	74	78	188	0.821	1.034	0.967	

Пункти головного меню Axis та Men дозволяють проводити маніпуляції над різними кривими графіків та їх легендами.



Крім того, для точнішого вивчення графіків на певних вікових інтервалах можна скористатися виділенням мишкою.



### Висновки

Отже, в даному розділі запропоновано метод побудови нелінійних рівнянь, що описують зміни в кістковій тканині на основі інформації денситометричних досліджень. Даний метод ґрунтується на припущеннях про кількісний зв'язок між змінами МЩКТ та висоти хребців. Вивчено точки рівноваги отриманих нелінійних систем. Запропонований метод програмно реалізовано в класі моделювання динамічної системи TBoneTissueSystem.

### Література

1. Cowin S.C., Hegedus D.H. Bone remodeling 1: theory of adaptive elasticity // J. Elasticity. – 1976. – Vol. 6. – P. 313-326.
2. Hegedus D.H., Cowin S.C. Bone remodeling 2: small strain adaptive elasticity // J. Elasticity. – Vol. 6. – P. 327-352.
3. Комплексне експериментальне дослідження іммобілізаційної моделі остеопорозу / Ковальчук Л.Я., Гнатюк М.С., Сміян С.І., Жулкевич І.В., Масик О.М., Гудима А.А., Лісничук Н.С. // Вісник наукових досліджень. – 2000. – №1. – С. 81-84.
4. Жулкевич І.В., Ковальчук О.Л. Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини методом двофотонної рентгенівської денситометрії // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 2. – С. 124-129.
5. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, №1. – С. 12-27.
6. Поворознюк В.В., Фіщенко В.О., Костюк В.А. Показники ультразвукової денситометрії у жінок з переломом Коліса у постменопаузальному періоді // Проблеми остеології. – 1998. – Т.1, № 1. – С. 4-10.
7. Bagozzi, R.P., Yi Y., Singh, S. On the use of structural equation models in experimental designs: Two extensions // International Journal of Research in Marketing. – 1991. – № 8. – P. 125-140.
8. Blake G.M., Herd R.J.M., Fogelman I.A. A longitudinal study of supine lateral DEXA of the lumbar spine: a comparison with posteroanterior spine, hip and total-body DEXA // Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6. – P. 462-470.
9. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis / Chen Z., Maricic M., Lund P. et al. // Osteoporosis Int. – 1998. – Vol. 8. – P. 423-427.
10. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results / Genant H.K., Grampp S., Gluer C.C. et al. // J. Bone Miner. Res. – 1994. – Vol. 9. – P. 1503-1514.
11. Ghannam N.N., Hammami M.M., Bakheet S.M., Khan B.A. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy and lactation / Calcif. Tissue Int. – 1999. – Vol. 65. – P. 23-28.
12. Kanis J.A., the WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report // Osteoporosis Int. – 1994. – Vol. 4. – P. 368-381.
13. Sabatier J.-P., Guaydier-Souquieres Laroche D. Bone Mineral Acquisition During Adolescence and Early Adulthood: A Study in 574 Healthy Female 10-24 Years of Age // Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6, № 2. – P. 141-148.
14. Argyris J., Faust G., Haase M., An Exploration of Chaos, North-Holland, 1994.
15. Faust G. (1999); Bone remodeling: An approach of phase transition in saturated porous solids, CD-ROM of the ECCM'99, European Conference on Computational Mechanics, Aug.31 - Sept. 3, 1999, Munich.

## 8. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика ОП має велике медико-соціальне значення, оскільки це захворювання не є зворотне. Вважається, що запобігти ОП реально та практично можливо, адже лікування не завжди досягає бажаної мети, а його ефективність залежить від терміну розвитку. Слід також зважати на економічні аспекти, адже запобігти втраті кісткової маси простіше та дешевше, ніж лікувати вже наявний ОП та його грізні ускладнення (переломи).

Кінцевою метою профілактики є усунення або зменшення впливу на людей відомих причин, яких можна уникнути, а також корекція перебігу захворювання завдяки своєчасному виявленню і лікуванню на ранніх доклінічних стадіях розвитку. До основних завдань профілактики ОП належать:

1. Досягнення якомога більшого піку кісткової маси в період статевого дозрівання, формування скелета з максимальними характеристиками міцності.
2. Запобігання негативному впливу екзогенних та ендогенних чинників на кісткову тканину.
3. Підтримання та, по можливості, підвищення щільності кісткової тканини на доклінічній стадії розвитку ОП.

Дотепер існують протиріччя між кількістю споживання кальцію населенням і розвитком ОП. Так, доведено, що раніше прийнята у деяких країнах норма (800 мг/добу) є недостатньою. Це підтверджується наявністю у 34 % обстежених негативного балансу кальцію, який сприяє розвитку ОП з відповідними ускладненнями. При збільшенні надходження кальцію до 1200 мг/добу баланс стає позитивним, водночас при подальшому збільшенні (до 2300 мг/добу) покращення в кальцієвому балансі не спостерігається. Норми добового вживання кальцію для жителів розвинутих країн наведено в табл. 1 [1].

Таблиця 1

**Норми добового споживання кальцію у різні вікові періоди та при фізіологічних навантаженнях**

Вікові періоди	Доза, мг
Діти та молоді люди (2-24 роки)	1000
Чоловіки старше 24 років	10000
Жінки віком від 24 років до менопаузи	1000
Вагітні та годувальниці: до 19 років	1600
старші 19 років	1200
Жінки в постменопаузальному періоді:	
без замісної гормональної терапії	1500
із замісною гормональною терапією	1000

Основним джерелом надходження даної кількості кальцію є продукти харчування (табл. 2), які мають певні переваги порівняно з фармакологічними засобами. В першу чергу до них відносяться молочні (молоко, сир, тверді сири та ін.) та рибні продукти, лісові горіхи, цвітна та морська капуста. Засвоєнню кальцію можуть перешкоджати щавлева кислота, яка міститься в шпинаті, смородині, ревені,

захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гепатит та ін.). У табл. 2 подані дані про вміст кальцію в продуктах (у мг на 100 г) та продукти з високим вмістом кальцію.

Таблиця 2

## Вміст кальцію в деяких продуктах харчування

Продукт	мг/100 г	Продукт	мг/100 г
Молоко:		Овочі:	
• 3 % жирності	100	• салат-латук:	82
• 1 % жирності	120	• цибуля	60
Сири:		• кольрабі	40
• тверді	600-1000	• квасоля	40
• плавлені	300	• зелені оливки	77
Сир	95	• селера	240
Сметана	100	Риба:	
Йогурт	120	• в'ялена з кістками	3000
М'який сир 0,5 % жирності	100	• сардини з кістками	350
Пудинг	85	Насіння	
Горіхи:		• соняшника	100
• мигдаль	254	• гарбуза	60
• арахіс	70	Шоколад	
• лісові	290	• молочний	200
• грецькі	83	• напівгіркий	60
		Яйця	54

Добре засвоюються ті продукти, які містять достатню кількість білків (м'ясо, бобові) та, що особливо важливо, вітаміну D, що знаходиться у великій кількості в морській рибі, яйцях, какао, вершках.

Дані з фактичного харчування свідчать про те, що майже в усіх економічно розвинених країнах люди літнього віку вживають значно менше кальцію, ніж того вимагають фізіологічні норми. Так, дослідженнями співробітників лабораторії гігієни харчування Інституту геронтології АМН України встановлено, що у харчовому раціоні населення старших вікових груп спостерігається різкий дефіцит мінералу кальцію (42 % стосовно рекомендованих величин) [2].

Гомеостаз кальцію в організмі залежить не тільки від його кількості у раціоні харчування, але й від всмоктування у кишечнику. Наприклад, жінки після 35 років у 75 % випадків мають дефіцит кальцію, незважаючи на його підвищене вживання.

Тактика лікування хворих на ОП обґрунтовується патофізіологічним процесом виникнення захворювання із врахуванням індивідуальних особливостей і відсотка сумарних факторів ризику. Ефективними та ідеальними програмами терапії вважаються ті, які призводять до збільшення кісткової маси, відновлення нормальної архітектури кістки і попередження виникнення нових остеопоротичних переломів. Існуючі на даний час неінвазивні денситометричні методи дослідження мінеральної щільності кісткової тканини дозволяють визначати реакцію кістки на застосування різноманітних лікарських засобів, що має значення для удосконалення сучасного лікування.



**Кальцій і вітамін D.** Зважаючи на те, що кальцій є важливим мінеральним компонентом кістки, його вживання та обмін знаходилися у центрі вивчення з метою встановлення шляхів профілактики та лікування втрати кісткової маси. Виявлено, що солі кальцію самостійного значення в лікуванні та профілактиці ОП не мають, але жодна терапевтична програма терапії ОП не планується без їх призначення. Це зумовлено, з одного боку, гіпокальціємічним впливом деяких антирезорбентів, з іншого – можливим порушенням мінералізації кісткової тканини при використанні фторидів та біфосфонатів I-го покоління.

Головним фактором, що сприяє всмоктуванню кальцію в кишечнику, є активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол, за відсутності якого може бути абсорбовано лише 10% кальцію, що надійшов в організм. У Франції було проведено дослідження людей віком понад 75 років, мешканців будинків престарілих (контингент, в якого значно виражений дефіцит кальцію та вітаміну D), яке показало ефект призначення 600-800 од вітаміну D та солей кальцію для зменшення ризику виникнення переломів стегнових кісток.

У Бюлетені медичних наук, опублікованому Асоціацією фармацевтичної інформації США (1994), було проаналізовано 43 дослідження, які проводилися з 1988 року та присвячені взаємозв'язкам між кількістю вживання кальцію, масою кістки та її втратами. У 19-ти з них чітко контролювалося вживання кальцію. Встановлено, що в 16-ти дослідженнях призначення солей кальцію сповільнювало швидкість кісткової втрати.

Ефективність абсорбції кальцію зменшується при збільшенні дози вживання, а такий захисний механізм сприяє уникненню кальцієвої інтоксикації. Але адаптивний процес може не спрацювати при дозі кальцію більше 4000 мг на добу. За такої умови виникають гіперкальціємія, гіперкальціурія, утворюються конкременти в органах. Разом із тим, у всіх дослідженнях доведено, що доза кальцію, яка не перевищує 1500 мг на добу, не спричиняє побічних проявів та не сприяє утворенню конкрементів.

Для профілактики і лікування ОП перевага надається раціональному харчуванню та препаратам кальцію. Кальцієві добавки використовуються як у вигляді окремих солей, так і в формі комбінованих препаратів (кальцемін, кальцій D<sub>3</sub>-Нікомед, кальцій Сандоз). У табл. 3 поданий вміст кальцію у різних його солях.

Таблиця 3

Вміст кальцію в різних його солях

Солі кальцію	Вміст елементарного кальцію у мг на 1 г солі кальцію
Карбонат кальцію	400
Хлорид кальцію	270
Глюконат кальцію	90
Цитрат кальцію	211
Гліцерофосфат кальцію	191
Лактат кальцію	130
Фосфат кальцію двохосновний ангідрит	290
Фосфат кальцію двохосновний дигідрит	230
Фосфат кальцію триосновний	400

Поширення в даний час набули водорозчинні комбіновані препарати, що містять карбонат кальцію. Вони випускаються як у формі антацидних таблеток, так і з добавкамівітаміну D, що найбільш перспективно стосовно профілактики ОП. Прикладом такого препарату є кальцій-D<sub>3</sub>-Нікомед, в одній таблетці якого міститься 1250 мг карбонату кальцію (500 мг кальцію) та 200 МО вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу), що покращує всмоктування кальцію. Дві таблетки кальцій-D<sub>3</sub>-Нікомеду повністю задовольняють фізіологічну потребу у названих елементах, що сприяє оптимальному задоволенню потреби в кальцію в різні періоди життя людини, що, в свою чергу, важливо для профілактики остеопорозу.

Теорія лікування остеопорозу вітаміном D ґрунтується на його здатності збільшувати абсорбцію кальцію в шлунково-кишковому тракті і таким чином запобігати викликаній ПТГ кістковій резорбції. На сьогодні в клінічній практиці застосовуються два синтетичні метаболіти вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) і альфакальцидол (альфа-D<sub>3</sub>-Тева). Альфакальцидол (1α – гідроксихолекальциферол) – біохімічний попередник кальцитріолу, що швидко трансформується в печінці у 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Перевага альфакальцидолу перед кальцитріолом полягає в тому, що для прояву специфічної дії в організмі він потребує гідроксилування в печінці з утворенням вже натуральної для організму форми 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Альфакальцидол суттєво не впливає на абсорбцію кальцію до перетворення його на кальцитріол, а швидкість даної реакції регулюється фізіологічними потребами організму, що запобігає розвитку гіперкальціємії і кальціурії.

Вивчено ефективність метаболітів вітаміну D у лікуванні остеопорозу [3]. Кальцитріол у дозі 0,25 мкг двічі на день більшою мірою, ніж кальцій (1000 мг), знижує частоту нових хребцевих переломів упродовж другого (9,3 проти 25,0 переломів на 100 пацієнт-років) і третього років (9,9 проти 31,5 переломів на 100 пацієнт-років) спостереження. Кількість периферичних переломів була також нижчою у групі хворих, що приймали кальцитріол (11 проти 24 переломів). Токсичність, пов'язана з аналогами вітаміну D, проявляється гіперкальціємією і гіперкальціурією, однак частота несприятливих впливів є низькою (5%). Вона може бути зведена до мінімуму шляхом контролю споживання кальцію, кальцієвих добавок, визначенням екскреції кальцію з сечею, збільшення споживання води і застосування даних препаратів двічі на день. Звичайна доза препаратів – 0,25 мкг двічі на день.

### **Замісна гормональна терапія (ЗГТ)**

Виходячи з основної ролі дефіциту естрогенів у розвитку постменопаузального остеопорозу в жінок, лікувальні програми, спрямовані на зменшення кількості переломів, зосередилися на замісній терапії гормонами яєчників [4-7].

Естрогенозамісна терапія (ЕЗТ) для лікування постменопаузального ОП широко використовується в світі. Наприклад, в США 5 млн жінок застосовують естрогени за рекомендацією гінекологів та терапевтів з метою запобігання серцево-судинним розладам та профілактики остеопорозу [8-14].

Ретельні дослідження з використанням денситометрії показали, що ЕЗТ має позитивний вплив на МЩКТ та запобігає виникненню переломів [15-16] за рахунок

нормалізації кісткового ремоделювання, стимуляції D-гормону, збільшення всмоктування кальцію [17-19], а також покращення реабсорбції кальцію в нирках [20].

Доведено, що не на всі скелетні ділянки ЕЗТ впливає однаково. Так, дворічна терапія збільшує МЦКТ хребта на 5-10 %, стегна – на 2-4 %, всього скелету – на 1 %, передпліччя – більше ніж на 1 % [21]. Вважається, що найбільший ефект досягається на першому році вживання ЕЗТ.

Деякі автори підкреслюють, що ЕЗТ у жінок в постменопаузі має на 30 % більший вплив на МЦКТ, ніж біфосфонати [22].

Існують дані про ефективність ЕЗТ щодо зменшення втрати кісткової тканини, особливо у жінок похилого віку, коли МЦКТ збільшується на 5-10 %, а в одному повідомленні продемонстровано результати приросту кісткової маси при постменопаузальному ОП, що становили 19 % після 6-місячного курсу великих доз естрогенів [23-27].

Механізм скелетних ефектів ЕЗТ, спрямований на гомеостаз цитокінів та факторів росту, активно вивчається [28-29]. Втрата кісткової маси, викликана дефіцитом естрогенів, пов'язана з високою швидкістю резорбції та сповільненням ремоделювання [30]. ЕЗТ призводить до потовщення компактною кістки, що є основним антипереломним фактором [31], але разом з тим не змінює структуру кістки.

Приблизно 20 % жінок в США і 10 % – в Європі використовують ЕЗТ в перші роки менопаузи. У недавньому проведеному дослідженні показано, що 60 % жінок застосовують ЕЗТ протягом 6 місяців і тільки 8 % – протягом 2 років [32].

Багато дослідників вважають, що низька МЦКТ є можливим індикатором планування тривалого використання ЕЗТ з огляду на те, що дефіцит естрогенів сприяє підвищенню резорбції кісткової тканини з частою втратою кістки [33-34].

ЕЗТ зменшує резорбцію кістки і таким чином підтримує МЦКТ периферичного та збільшує МЦКТ осевого скелета [35-41]. Навіть невелика доза естрогенів (0,3 мг/добу) може підвищувати показники МЦКТ хребта на 1 % за 2 роки [42].

Хоча дане дозування є аналогічним використанню вітаміну D, але воно недостатнє для запобігання переломам. [43] Вважається, що тільки тривале вживання ЕЗТ, що особливо стосується жінок похилого віку (після 65 років), коли ризик перелому є найвищим, виправдовує надії лікаря та пацієнта. Існує тільки одна альтернатива для призначення низьких доз – це використання їх у поєднанні з біфосфонатами або вітаміном D [44].

### **Біфосфонати**

За останні 15 років значно посилилась увага дослідників до використання біфосфонатів (Бф) у лікуванні ОП [45-46]. У 1998 році об'єм продажу препаратів для лікування ОП в усьому світі склав \$2,5 млрд; у США 20 % цього об'єму належить Бф (70 % – естрогенам, 10 % – кальцитоніну).

У 1962 році Н. Fleisch повідомив про виділення із плазми крові та сечі речовини, яка інгібує преципітацію кристалів фосфорнокислого кальцію, частково завдяки активності неорганічного пірофосфату. Останній як хімічна речовина давно і інтенсивно використовувався у промисловості для запобігання відкладання карбонату

кальцію на трубах водогону. Те, що пірофосфат швидко гідролізується ферментами шлунково-кишкового тракту, спонукало Fleisch до пошуку речовини, яка б мала подібну фізико-хімічну активність, проте не метаболізувалася. Такою речовиною виявився етидронат – представник класу Бф першого покоління. На відміну від пірофосфату, який містить С-Р зв'язки, Бф характеризуються Р-С-Р зв'язками, тому їх ще називають подвійними Бф. Хоча етидронат був синтезований у 1897 році і знаходив виключно індустриальне застосування, лише близько 25 років тому почав використовуватись з лікувальною метою (“Didronel”, Proctor and Gamble), спочатку – при хворобі Педжета. Згадана вище Р-С-Р структура дала можливість синтезувати, а фармацевтичним фірмам випускати, низку варіацій Бф: алендронат (Gentili; Merc, Sharp and Dohme), клодронат (Astra; Boehringer Mannheim; Gentili; Leiras; Rhone-Poulenc Rorer), етидронат (Gentili; Proctor and Gamble), ібандронат (Boehringer Mannheim), інкадронат (Yamanouchi), неридронат (Gentili), оладронат (Gador), памідронат (Gador; Ciba-Geigy), тилудронат (Sanofi), ризедронат (Proctor and Gamble), золедронат (Ciba-Geigy) [46].

In vitro Бф стійкі до нагрівання, абсолютно не піддаються ензиматичному гідролізу, проте розкладаються під дією ультрафіолетового опромінення. Головні фізико-хімічні ефекти усіх Бф полягають в інгібіції утворення та агрегації, а також зменшенні швидкості розчинення кристалів фосфорнокислого кальцію. Клінічно ці властивості реалізуються у пригніченні резорбції та, частково, мінералізації кістки.

Усі Бф характеризуються трьома спільними біологічними властивостями [47]: а) не метаболізуються; б) мало всмоктуються із шлунково-кишкового тракту (менше 1 %); в) депонуються у кістках.

Існує загальноновизнана точка зору, що антирезорбтивна дія Бф здійснюється при накопиченні (приблизно 30% введеного протягом 1 року препарату депонується у кістках [48]) їх у трабекулярній кістковій тканині шляхом цитотоксичного пригнічення активності остеокластів [49], причому як in vitro, так і in vivo. Нещодавно висловлене припущення, що Бф стимулюють виділення остеобластами інгібітора резорбтивної активності остеокластів [50], а також зменшують продукцію інтерлейкіну-6 [51]. У звичайних дозах Бф не впливають на формування та мінералізацію [52], підтримують оптимальні якісні показники [53], а також не впливають на швидкість консолідації кістки [54].

Встановлено кілька шляхів, якими реалізується дія Бф щодо зменшення частоти переломів у хворих на ОП. Вважають, що міцність кістки збільшується за рахунок збільшення маси і покращення структури кісткової тканини [55], посилення мінералізації компактною кісткою на фоні сповільненого ремоделювання [56]. Очевидно, необхідно з обережністю призначати Бф особам зі сповільненою ремодуляцією кістки, особливо внаслідок недостатнього остеогенезу.

Вважають, що усі Бф діють винятково на осьовий скелет [57], підвищуючи МЩКТ хребта на 5-10 та проксимального відділу стегна – на 2-5 % протягом перших двох років лікування. В іншому дослідженні [58] 5 мг/добу алендронату протягом двох років збільшив МЩКТ хребта і шийки стегна жінок у менопаузі в середньому на 3,5 і 1,8 % відповідно, проте не запобігав втраті мінеральної щільності

променевої кістки. При порівнянні ефективності алендронату та естрогенів у збільшенні МЩКТ, автори відмічають, що дія останніх приблизно у 2 рази потужніша як на хребет, так і на стегно; вони також викликають збільшення у 2-4 рази МЩКТ усього тіла, у тому числі і променевої кістки. Цікаво, що алендронат не попереджував втрату МЩКТ навіть ультрадистальної, багатой на трабекулярну кісткову тканину, ділянки передпліччя.

Взагалі Бф характеризуються обмеженням переліком кісткових та позакісткових побічних впливів. Одним із можливих негативних кісткових ефектів може бути остеомаліяція, розвиток якої найбільш вірогідний при тривалому (роки) вживанні Бф у максимальних дозах. Проте спостерігали розвиток остеомаліяції при циклічному призначенні етидронату у загальноотерапевтичній дозі протягом двох років [59]. Позакісткові ефекти обмежуються шлунково-кишковими проявами, зустрічаються значно частіше і неоднакові за частотою при використанні різних препаратів. Найбезпечнішим з цієї точки зору вважається етидронат. Це, а також його відносна дешевизна (у три-чотири рази порівняно з алендронатом), є причиною ширшого використання етидронату для лікування ОП. У доступних публікаціях дані про частоту шлунково-кишкових (йдеться про розвиток езофагіту, гастриту, а також виразкоутворення) розладів при лікуванні Бф несподівано полярні. Повідомляється, зокрема, про вимушене, з цієї причини, припинення лікування алендронатом протягом півроку 94% хворих [60]. Проте частина публікацій характеризує переносимість алендронату, подібну до плацебо [61]. Повідомляється і про проміжну (30%) частоту шлунково-кишкових розладів [60]. Досліджуючи великий масив хворих, які отримували алендронат [62], спостерігали помірні шлунково-кишкові розлади у 12% пацієнтів середнього віку, у хворих старших 70 років ця частота подвоювалася, а у тих, хто раніше страждав на захворювання шлунка – потроювалася. Приблизно у половини пацієнтів зі шлунково-кишковими розладами останні виникають від неналежної методики прийому Бф [63]. Крім того, частота шлунково-кишкових ускладнень може збільшуватися при низькому рН шлункового вмісту [64].

Один із шляхів мінімізації гастроінтестинальної побічної дії таблетованих Бф полягає у зменшенні частоти прийому. Враховуючи багатомісячний період напіврозпаду Бф, прийом 40 мг алендронату один раз на тиждень склав би ту саму тижневу дозу, як і щодобовий прийом 5-10 мг, але при п'ятикратному зменшенні ризику ускладнень [65].

Тривале, неконтрольоване, особливо – у щоденній дозі меншій 7,5 мг (у перерахунку на преднізолон), лікування глюкокортикоїдами (внаслідок пригнічення диференціації остеобластів, синтезу колагену типу I та остеокальцину, імуноглобуліну F-I, простагландину E<sub>2</sub>, а також порушення синтезу білків, які зв'язують імуноглобулін F) є одним із найвагоміших факторів ризику ОП. Бф вважають найефективнішими засобами для його профілактики і лікування. Проте етидронат недостатньо ефективний щодо попередження втрати МЩКТ осьового скелету при глюкокортикоїдіндукованому ОП [66]; алендронат набагато ефективніший у цій ролі [67]. Загальноотерапевтичні дози Бф не тільки запобігають, але і ліквідують втрату МЩКТ при лікуванні глюкокортикоїдами. У спостереженні Saag і співавт. [68] застосування 5 або 10 мг/добу



алендронату хворими із глюкокортикоїдіндукованим ОП протягом 1 року збільшувало МЩКТ хребта на 2,5%, а стегнової кістки – на 1,0%. Спостерігали зменшення на 60,0% показників маркерів резорбції протягом перших трьох місяців лікування. Вважають, що ефективність лікування Бф глюкокортикоїдіндукованого ОП більша у пацієнтів, у яких: а) показник Т (стандартизований показник відхилення МЩКТ від молодих здорових осіб тієї ж статі, маси тіла та раси. За критеріями ВООЗ показник Т в межах (-1)–(-2,5) відповідає остеопенії, (-2,5) і менше – остеопорозу) шийки стегнової кістки < (-1,5) та спостерігався хоча б один остеопоротичний перелом; б) показник Т шийки стегнової кістки < (-2,5) та (або) у тих, які отримували пероральні глюкокортикоїди у великих дозах [68].

Незважаючи на те, що Бф з кожним роком активніше використовуються у лікуванні змін МЩКТ у жінок постменопаузального віку, принаймні у ранній менопаузі естрогенозамісна терапія використовується ширше, у першу чергу – для ліквідації проявів менопаузи. Тому середній вік жінок, які отримують Бф, становить близько 67 років, що пов'язане зі значним зростанням ризику переломів у цьому віці [69]. При порівнянні ефективності Бф та естрогенозамісної терапії у жінок з ранньою менопаузою виявляється приблизно вдвічі більший вплив останніх на збільшення МЩКТ [70]. Аналіз порівняльної ефективності Бф та естрогенозамісної терапії на великому контингенті жінок у пізньому менопаузальному періоді [71] виявив щорічне збільшення МЩКТ хребта на 0,03 г/см<sup>2</sup> при лікуванні як естрогенами (n = 109), так і етидронатом (n = 436), причому частота переломів хребта у обох групах була однаковою. Тому сьогодні закріпилась думка [72] про доцільність призначення Бф у періоди життя жінок, коли значно зростає ризик переломів, зокрема тоді, коли хоча б один перелом вже відбувся, або коли показник Т хоча б одного хребця або шийки стегна менший (-2,5).

Бф вважають потужними засобами, що здатні зменшувати частоту переломів [73]. Ефективність алендронату для попередження переломів стегна була яскраво продемонстрована у роботі Black і співавт. [74], у якій п'ятирічне лікування 55 жінок із низькими показниками МЩКТ і перенесеними переломами хребців дозволило достовірно знизити ризик повторних переломів. Ще в одному спостереженні 16 жінок [75] автори дійшли висновку про необхідність не менш ніж п'ятирічного лікування алендронатом для попередження рецидиву переломів. Вартість такого лікування для попередження переломів стегна та хребця склала \$200000 та \$55000 відповідно. Вважають, що ефективність лікування пацієнтів збільшується при меншій початковій МЩКТ (Т менше (-2,5)) і при наявності двох і більше перенесених остеопоротичних переломів. До такого ж висновку дійшли Cummings і співавт. [76]. Застосування алендронату протягом чотирьох років збільшило МЩКТ шийки стегна на 3-4, хребта – на 8%. У пацієток, у яких до лікування показник Т шийки стегна був у межах (-1,6)–(-2,5), частота переломів шийки стегна зменшилась на 14% (p = 0,07), а при показникові Т менше (-2,5) – на 36% (p < 0,05); частота переломів хребців (за морфометричними даними) у останній групі була вдвічі меншою. Тому, даючи фармакоекономічну оцінку лікуванню жінок із помірними змінами МЩКТ, висловлюють сумніви щодо його рентабельності [77].

У більшості спостережень не визнається ефективність Бф щодо збільшення МЦКТ та, таким чином, зменшення ризику переломів периферичних ділянок скелета. Так, лікування 8000 пацієнтів, які протягом не менше 16 місяців приймали етидронат, призвело до зменшення частоти перелому стегна на 34 % при відсутності впливу на переломи передпліччя [78]. Проте не усі периферичні ділянки скелета інтактні до дії Бф: Giorgino і співавт. виявили 4 % зростання МЦКТ таранної кістки після дворічного лікування алендронатом [79].

Вважають, що ефективність Бф зростає із віком пацієнтів, а також прямо пропорційна ступеню втрати кісткової маси [80]. Бф необхідно призначати тривалий час, оскільки відміна сприяє прискореній резорбції кістки [81]. Зокрема, відміна Бф у жінок постменопаузального періоду призводила до втрати 2 [82] або 1 % [83] МЦКТ хребта та шийки стегна протягом року; через 5 років після припинення лікування не знаходили ніяких залишкових ефектів від лікування Бф. Вважають, що післядія Бф триваліша, а темпи зменшення МЦКТ після припинення лікування сповільнюються при застосуванні максимальних доз препаратів [82].

Проте не в усіх пацієнтів спостерігається достатня ефективність Бф. У деяких хворих це пов'язують із гіповітамінозом D<sub>2</sub> та асоційованою з цим підвищеною продукцією паратгормону та остеокальцину [84], супровідним гіперпаратиреозом (катаболічний ефект на кістку). Тому пропонують проводити лікування із одночасним призначенням вітаміну D [85].

Поєднане використання Бф з естрогенозамісною терапією [86] або вітаміном D [87] передбачає посилення дії на МЦКТ скелета, у тому числі – периферичного, або отримання позакісткових позитивних ефектів (збільшення всмоктування кальцію, зменшення ліпідемії). Проте повідомляють і про незначний поєднаний ефект Бф і естрогенів [88]. Для покращення остеогенезу пропонується комбінувати лікування Бф і паратгормоном [89] для досягнення анаболічного впливу на кістку.

Для посилення ефективності та зменшення частоти ускладнень терапії Бф рекомендують альтернативні методики лікування. Balske і співавт. [90] пропонують циклічне вживання алендронату (місяць лікування, місяць перерви); Kloos та Shirah рекомендують користуватись прийомом 40 мг алендронату раз на тиждень [65]. Є повідомлення, що компанія Merck, Sharp and Dohme проводить клінічні дослідження ефективності таблеток алендронату по 35 та 70 мг для щотижневого прийому. Вважають, що така форма зробить дешевшим лікування, підвищить його ефективність та знизить частоту ускладнень. Інший шлях вирішення цієї проблеми лежить у використанні високопотужних Бф: золендронату, ібандронату та ризедронату. Проте є свідчення про непридатність деяких сучасних Бф, зокрема тилудронату, для лікування постменопаузального ОП. Дослідження 2316 жінок протягом не менше 36 місяців виявило аналогічну плацебо ефективність препарату: збільшення МЦКТ хребта менше 1 %, частота переломів не змінювалася [91]. Певним підсумком цього розділу можуть бути висновки Cummings і співавт.: фактори, наявність яких передбачає потенційний успіх терапії Бф у збільшенні МЦКТ, наступні: а) низький початковий показник МЦКТ; б) високий ризик перелому, у тому числі наявність остеопоротичних переломів у батьків; в) тривале лікування глюкокортикоїдами; г) маса тіла менше 60 кг [91].



### Кальцитонін

У 1961 році Сорр довів існування кальцитоніну (CaT) – гормону, який знижує концентрацію Ca та фосфору у сироватці крові. Через три роки Foster визначив місце його утворення – парафолікулярні С-клітини щитоподібної залози. Шлях від синтезу до створення фармпрепаратів CaT був пройдений дуже швидко. Наприклад, КТ лосося був синтезований близько тридцяти років тому і вже незабаром став використовуватися як фармацевтичний препарат, що правда, тільки у Європі та деяких країнах Азії [92].

Спочатку препарати CaT використовувалися для лікування хвороби Педжета (з метою пригнічення активності остеокластів) та гіперкальціємії; наступним напрямком було його застосування як антирезорбента при остеопорозі, а також анагетика при остеопоротичних компресійних переломах хребців [93]. Препарати CaT набули широкого розповсюдження у світі. Наприклад, з часу реєстрації 1995 року у США назальної форми CaT лосося його частка на ринку препаратів для лікування ОП у цій країні сягає 10% (70% – естрогени та 20% – біфосфонати). На даний час фармацевтична промисловість поставляє на ринок синтетичні людський, свинячий, вугра (для внутрішньом'язового введення) та CaT лосося (приблизно у 40 разів активніший за людський) для інтраназального, аерозольного [94], а також ректального [95] введення. На стадії розробки знаходяться таблетовані форми CaT. Відзначається добра переносимість усіх препаратів КТ, частота розвитку ускладнень лікування невисока [96-97].

Незважаючи на багаторічну практику застосування CaT для лікування ОП, дані про його ефективність залишаються суперечливими. Не виявлено суттєвого впливу CaT на мінеральну щільність кістки (МЩКТ) жінок у перименопаузі [98]; лише недостовірний позитивний вплив на втрату кісткової тканини виявлений у жінок першого постменопаузального десятиріччя [99]. У дослідженні [100] не досягнуто будь-якого відчутного ефекту від щоденного інтраназального введення 100 міжнародних одиниць (МО, IU у англійській транскрипції) CaT при глюкокортикоїд-індукованому ОП. У експерименті Pienkowski і співавт. [101] виявили суттєвий негативний вплив CaT на фізико-хімічні властивості кісткової тканини собак: зменшення міцності кістки за рахунок мінеральної складової та сповільнення темпів мінералізації. Слід зазначити, що у цитованому дослідженні використовувався синтетичний людський CaT. У дослідженні на щурах встановлено прискорена резорбція кістки у віддаленому періоді після припинення введення CaT [102]. Разом з тим, більшість клінічних та експериментальних досліджень свідчать про позитивну дію CaT на кісткову тканину, зокрема у жінок з інволютивним ОП [95, 103]. Вважають, що інтраназальна форма CaT лосося має швидкий позитивний вплив на МЩКТ при різних формах первинного та вторинного ОП [96, 99, 104-109], проте сила ефекту складає приблизно половину такого у біфосфанатів [110-112]. Ряд робіт присвячено оцінці впливу CaT, як правило, лосося, на ризик виникнення переломів хребців у хворих на ОП [113, 114]. В усіх зазначених дослідженнях виявлено достовірне зниження ризику переломів хребців при тривалому лікуванні CaT хворих на ОП. Встановлено позитивний вплив КТ на

МЩКТ хворих, які перенесли перелом шийки стегна [104, 115, 116]. Вважають, що КаТ виявляє свій остеопротективний ефект переважно на осьовий скелет порівняно з периферичним [96].

В обмежених за кількістю експериментальних роботах морфометричні дослідження виявили протективну дію КаТ щодо зменшення як величини кістки, так і її структури у щурів при індукції ОП оваріектомією або глюкокортикоїдами [117-118]. Не виявлено негативного впливу КаТ лосося на кристалічну будову, структуру та міцність кістки [119].

Такі протиріччя в оцінці терапевтичної дії КаТ потребують нових ретельно спланованих досліджень. Але вже сьогодні висунуто гіпотези для пояснення цих суперечностей. Вважають, що ефективність КаТ залежить від рівня естрогенів (діють синергічно) та доступності Са дієти [120]. На думку Avioli, наявність на ринку препаратів КаТ різного походження та форм випуску, а також відсутність єдиного протоколу для дослідження створює протиріччя в оцінці його ефективності [121]. Крім того, у спостереженнях, які проводяться серед жінок у періоді менопаузи, слід враховувати тривалість останньої. Є свідчення про те, що дієвість КаТ щодо підвищення МЩКТ поперекового відділу хребта виявляється не раніше п'ятого року після початку менопаузи [107]. Пропонують визначати дозу КаТ залежно від величини маркерів кісткової резорбції [122-123].

Ефект дози КаТ залежить від форми випуску. Існує точка зору, що доза препарату при інтраназальному введенні повинна перевищувати внутрішньом'язову хоча б вдвічі [97, 124], проте не існує єдиної точки зору на мінімальну діючу дозу для обох шляхів введення, яка у переважній більшості досліджень становить від 100 до 200 МО щоденно для внутрішньом'язового та від 100 до 400 МО – для інтраназального введення. Разом з тим, у ґрунтовно спланованому дослідженні [125] доза у 50 МО інтраназального КаТ виявилася достатньою для корекції втрати МЩКТ поперекового відділу хребта жінок у постменопаузальному періоді; такою ж виявилися 100 МО КаТ у такого ж контингенту хворих [126]. У більше ніж трирічному спостереженні 600 жінок постменопаузального періоду вивчався вплив 100, 200 або 400 МО назальної форми КаТ лосося у поєднанні з препаратом кальцію та вітаміном D. Автори дійшли висновку, що добова доза 200 МО призвела до достовірного (на 36%) зменшення ризику перелому, проте жодна із вказаних доз суттєво не вплинула на МЩКТ хребта [127]. До подібного висновку дійшли і Grigoriou та співавт [128]: 100 МО на день КаТ лосося та 1000 мг на день Са протягом двох років удвічі сповільнили швидкість резорбції кісткової тканини жінок, які перенесли оваріектомію, проте не збільшили МЩКТ. Використовуючи 200 МО КаТ лосося через день протягом 2,5 років [109], не виявили збільшення МЩКТ у жінок в менопаузі до 5 років, проте спостерігали достовірну позитивну динаміку біохімічних маркерів резорбції кістки; у жінок, які отримували 200 МО препарату щоденно, достовірно підвищилися показники МЩКТ хребта. У менш тривалому, шестимісячному, дослідженні виявлено достовірне збільшення МЩКТ хребта і стабільні показники МЩКТ шийки стегна [96]. Не відзначалось негативного впливу КаТ лосося на кристалічну будову, структуру та міцність кістки [97]. Більшість дослідників вважає, що добова доза інтраназального КаТ лосося повинна бути не меншою 200 МО [96, 104-106].

Одна з причин різної ефективності КаТ у профілактиці та лікування ОП, як вважають, полягає в утворенні антитіл до нього при тривалому вживанні [129]; прихильники цієї точки зору пропонують сповільнити цей процес шляхом переривчастого введення препарату у низьких дозах [129]. Проте існує погляд, що толерантність розвивається внаслідок збільшення під дією КТ абсолютної кількості остеокластів, які недостатньо забезпечені КаТ-чутливими рецепторами [130]. Крім того, існує чи не існує розвиток толерантності до КаТ, пропонують проводити щопіврічну корекцію дози препарату за величинами біохімічних маркерів кісткової резорбції [123].

Вищевикладене свідчить, що, незважаючи на майже тридцятирічні клінічні дослідження, єдиного погляду на показання до застосування і оцінку ефективності КаТ не склалося. Разом з тим, на тлі невирішених проблем виявляються нові аспекти дії КаТ: у нещодавній публікації Manicourt [131] стверджується, що КаТ запобігає пошкодженням у кістці, суглобовому хрящі та синовії при експериментальному остеоартрози у собак.

### **Фтористі сполуки**

Понад 30 років тому ці сполуки стали першими лікарськими засобами, які застосовувались як стимулятори формування кісткової тканини. Флюорид натрію і натрію монофлюорофосфат були запатентовані для лікування остеопорозу в багатьох європейських країнах. Було показано, що лікування флюоридами зумовлює підвищення мінеральної щільності кісткової тканини хребта, хоча у 40% пацієнтів не було виявлено істотних змін. Вплив флюоридів на частоту нових переломів залишається спірним і залежить від дози препаратів [132]. При лікуванні фтористими сполуками можуть спостерігатися побічні явища – сповільнена мінералізація кісткової тканини, якої можна уникнути у разі паралельного застосування кальцієвих добавок; порушення з боку шлунково-кишкового тракту і біль у дистальних відділах нижніх кінцівок (15-20% пацієнтів). Частота побічних впливів знижується при використанні низьких доз даних препаратів і при застосуванні натрію монофлюорофосфату.

### **Іприфлавіон**

Флавоноїди – натуральні метаболіти рослинного походження. Іприфлавіон (остеохін) належить до класу ізофлавіонів. Представники даного класу мають слабкі естрогенні властивості. У наш час іприфлавіон запатентовано для лікування остеопорозу лише в деяких країнах світу. В дослідженнях з вивчення ефективності іприфлавіону відмічено збільшення кісткової маси передпліччя і зниження втрати кісткової маси хребта, але немає переконливих даних щодо профілактики переломів [133].

### **Література**

1. Lindsay R. Osteoporosis: a general guide to diagnosis and treatment. – New-York, Raven Press, 1992. – 39 p.
2. Остеопороз на Україні / Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В. и др. – Киев, 1995. – 48 с.
3. Chapuy M.C., Ariot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women // B.M.J. – 1994. – Vol.308. – P. 1081-1082.

4. Менопаузальный синдром / Под общ. ред. В.И.Куликова, Е.М.Вихляевой. – М.: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 1996. – 64 с.
5. Brett K.M., Madams J.H. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol.145. – P. 536-545.
6. The use of estrogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women / Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.332. – P. 1589-1593.
7. A controlled trial of raloxifene (LY 139481) HCL: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women / Draper M.W., Flowers D.E., Huster W.J. et al. // *J. Bone miner. Res.* – 1996. – Vol.11. – P. 835-842.
8. Thompson W. Estrogen replacement therapy in practice: trends and issues // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.173. – P. 990-993.
9. Compliance to hormone replacement therapy / Rozenberg S., Vandromme J., Kroll M., Pastijn A., Liebens F. // *Int. J. Fertil.* – 1995. – Vol.40(Suppl 1). – P. 23-32.
10. Hammond C.B. Menopause and hormone replacement therapy: an overview // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol.87(Suppl). – S. 2-15.
11. Thorneycroft I.H. Practical aspects of hormone replacement therapy // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1995. – Vol.38. – P. 243-255.
12. Lobo R.A. Benefits and risks of estrogen replacement therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.173. – P. 982-990.
13. Corson S.L. A practical guide to prescribing estrogen replacement therapy // *Int. J. Fertil.* – 1995. – Vol.40. – P. 229-247.
14. Paganini-Hill A. The risks and benefits of estrogen replacement therapy: Leisure World // *Int. J. Fertil.* – 1995. – Vol.40(Suppl 1). – P. 54-62.
15. Lindsay R. The menopause and osteoporosis // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol.87(Suppl). – S. 16-19.
16. Sagraves R. Estrogen therapy for postmenopausal symptoms and prevention of osteoporosis // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol.35. – S. 2-10.
17. Alexandersen P., Hassager C., Riis B.J. The effect of menopause and hormone replacement therapy on bone alkaline phosphatase // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1995. – Vol.55. – P. 571-576.
18. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in post-menopausal women / Raisz L.G., Wiita B., Artis A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol.81. – P. 37-43.
19. Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover: a longitudinal study following natural menopause / Rosso R., Minisola S., Scarda A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 1995. – Vol.18. – P. 723-728.
20. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause – a clinical research center study / McKane W.R., Khosla S., Burritt M.F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol.80. – P. 3458-3464.
21. Lees B., Pugh M., Siddle N., Stevenson J.C. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy // *Osteoporosis Int.* – 1995. – Vol.5. – P. 344-348.
22. Lufkin E.G., Riggs, B.L. Three-Year follow-up on effects of transdermal estrogen // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol.125. – P. 77.
23. Osteoporosis prevention with sex hormone replacement therapy / Rozenberg S., Vandromme J., Kroll M., Pastijn A., Degueldre M. // *Int. J. Fertil.* – 1994. – Vol.39. – P. 262-271.
24. Munk-Nielsen N., Overgaard K., Nilas L. Postmenopausal bone loss and response to hormone replacement therapy independent of climacteric symptoms // *Menopause.* – 1995. – Vol.2. – P. 35-41.

25. Grey A., Cundy T., Evans M., Reid I. Medroxyprogesterone acetate enhances the spinal bone mineral density response to oestrogen in late postmenopausal women // *Clin. Endocrinol.*– 1996.– Vol.44.– P. 293-296.
26. Jacobs R., Ghyselen J., Koninckx P., Van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy // *Eur. J. Oral. Sci.*– 1996.– Vol.104.– P. 10-16.
27. Ulrich U., Pfeifer T., Lauritzen C. Rapid increase in lumbar spine bone density in osteopenic women by high-dose intramuscular estrogen-progestogen injections // *Horm. Metab. Res.*– 1994.– Vol.26.– P. 428-431.
28. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.*– 1996.– Vol.11.– P. 1043-1051.
29. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/ insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study / Bellantoni M.F., Vittone J., Campfield A.T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1996.– Vol.81.– P. 2848-2853.
30. Li M., Shen Y., Qi H., Wronski T.J. Comparative study of skeletal response to estrogen depletion at red and yellow marrow sites in rats // *Anat. Rec.*– 1996.– Vol.245.– P. 472-480.
31. Brockstedt H., Kasse M., Eriksen E.F. Estrogen prevents cortical bone loss in early postmenopausal women: a histomorphometric study // *Bone.*– 1996.– Vol.19(Suppl 3)– P. 133.
32. Duration of hormonal replacement therapy in general practice; a follow-up study / Groeneveld F.P.M.J., Bareman F.P., Barentsen R. et al. // *Maturitas.*– 1998.– Vol.29.– P. 125-131.
33. Influence of aging on cortical and trabecular bone response to estradiol treatment in ovariectomized rats / Gaumet N., Braillon P., Seibel M.J. et al. // *Gerontology.*– 1998.– Vol.44.– P. 132-139.
34. Differential effects of estrogen metabolites on bone and reproductive tissues of ovariectomized rats / Westerlind K.C., Gibson K.J., Malone P., Evans G.L., Turner R.T. // *J. Bone Miner. Res.*– 1998.– Vol.13.– P. 1023-1031.
35. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the Study of Osteoporotic Fractures / Ettinger B., Pressman A., Sklarin P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1998.– Vol.83.– P. 2239-2243.
36. Continuously combined hormone replacement therapy and bone turnover: the influence of dydrogesterone dose, smoking and initial degree of bone turnover / De Valk-de Roo G.W., Netelenbos J.C., Peters-Muller I.R.A. et al. // *Maturitas.*– 1997.– Vol.28.– P. 153-162.
37. Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer / Kurabayashi T., Yahata T., Honda A. et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.*– 1998.– Vol.60.– P. 271-277.
38. Purdie D.W., Steel S.A., Howey S., Doherty S.M. A 5 year prospective study of BMD behaviour in HRT treated and untreated perimenopausal women // *Bone.*– 1997.– Vol.20.– S.42.
39. Taga M., Uemura T., Minaguchi H. The effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women on urinary C-telopeptide and N-telopeptide of type I collagen, new markers of bone resorption // *J. Endocrinol. Invest.*– 1998.– Vol.21.– P. 154-159.
40. Bone mineral density and broadband ultrasound attenuation with estrogen treatment of postmenopausal women / Balikian P., Burbank K., Houde J. et al. // *J. Clin. Densitom.*– 1998.– Vol.1.– P. 19-26.
41. Long-term effects of percutaneous estradiol on bone loss and bone metabolism in postmenopausal hysterectomized women / Devogelaer J.P., Lecart C., Dupret P., DeNayer P., Nagant de Deuxchaisnes C. // *Maturitas.*– 1998.– Vol.28.– P. 243-294.



42. Low-dose esterified estrogen therapy / Genant H.K., Lucas J., Weiss S. et al. // *Arch. Intern. Med.*– 1997.– Vol.157.– P. 2609-2615.
43. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study / Michaelsson K., Baron J.A., Farahmand B.Y. et al. // *Br. Med. J.*– 1998.– Vol.316.– P. 1858-1863.
44. Does vitamin D strengthen the increase in femoral neck BMD in osteoporotic women treated with estrogen? / Tuppurainen M.T., Komulainen M., Kroger H. et al. // *Osteoporos Int.*– 1998.– Vol.7.– P. 32-38.
45. Compston J.E., Papapoulos S.E., Blanchard F. Report on osteoporosis in the European community: current status and recommendations for the future // *Osteoporosis int.*– Vol.8.– P. 531-534.
46. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 3-nd ed. New York: Parthenon publ. gr.– 1997.– 184 p.
47. Russell R.G.G., Rogers M.J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again // *Bone.*– 1999.– Vol.25.– P.97-106.
48. Elimination of biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis / Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1997.– Vol.12.– P. 1700-1707.
49. Van Beek E.R., Lowik C.W.G.M., Papapoulos S.E. Effect of alendronate treatment on the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in mice // *Bone.*– 1997.– Vol.20.– P. 335-340.
50. Vitte C., Fleisch H., Guenther H.L. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption // *Endocrinology.*– 1996.– Vol.137.– P. 2324-2333.
51. Giuliani N., Pedrazzoni M., Passeri G., Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells // *Scand. J. Rheumatol.*– 1998.– Vol.27.– P. 38-41.
52. Lalla S., Hothorn L.A., Haag N. Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats // *Osteoporosis Int.*– 1998.– Vol.8.– P. 97-103.
53. Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts / Garcia-Moreno C., Serrano S., Nacher M. et al. // *Bone.*– 1998.– Vol.22.– P. 233-239.
54. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs / Peter C.P., Cook W.O., Nunamaker D.M. et al. // *J. Orthop. Res.*– 1996.– Vol.14.– P. 74-79.
55. Bisphosphonate tiludronate increases bone strength by improving mass and structure in established osteopenia after ovariectomy in rats / Ohnishi T., Nakamura T., Narusawa K. et al. // *Bone.*– 1997.– Vol.21.– P. 335-343.
56. Meunier P.J., Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications // *Bone.*– 1997.– Vol.21.– P. 373-377.
57. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis / Devogelaer J.P., Broll H., Correa-Rotter R. et al. // *Bone.*– 1996.– Vol.18.– P. 141-150.
58. Alendronate in the prevention of osteoporosis: EPIC study two-year results / Hosking D.J., McClung M.R., Ravn P. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1996.– Vol.11 (Suppl. 1).– P. 33.
59. Thomas T., La Fage M.H., Alexandre C. Atypical osteomalacia after 2 year etidronate intermittent cyclic administration in osteoporosis // *J. Rheumatol.*– 1995.– Vol.22.– P. 2183-2185.
60. Daoud M., Licata A.A. Side effect profile of alendronate in clinical practice // *J. Bone Miner. Res.*– 1997.– Vol.12(Suppl 1).– P. S466.
61. McClung A., Wasnich R., Hosking D. Safety of oral alendronate 5 mg in osteoporosis prevention // *J. Bone. Min. Res.*– 1997.– Vol.12(Suppl1).– P. S466.
62. Ettinger B., Pressman A., Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis // *Am. J. Managed Care. Pharm.*– 1998.– Vol.4.– P. 1377-1382.

63. Survey of women taking alendronate: prevalence of non-compliance with instructions and discontinuation / Ettinger B., Pressman A., Schein J. et al. // *Osteoporosis Int.* – Vol.1997. – Vol.7(Suppl2). – P. 66.
64. Peter C.P., Handt L.K., Smith S.M. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets. Possible mechanisms // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol.43. – P. 1998-2002.
65. Kloos R.T., Shirah C. Success of alternative dosing regimens for alendronate intolerance in osteoporosis // *Bone.* – 1998. – Vol.23(Suppl). – P. 594.
66. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis / Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.337. – P. 382-387.
67. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients / Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol.61. – P. 382-385.
68. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339. – P. 292-299.
69. Watts N.B. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1998. – Vol.27. – P. 419-439.
70. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy / Pouilles J.M., Tremolieres F., Roux C. et al. // *Osteoporos. Int.* – 1997. – Vol.7. – P. 213-218.
71. Sebaldt R.J., Adachi J.D., Gordon M. Comparison of etidronate and estrogen on lumbar spinal bone mineral density change and vertebral fracture rate // *Bone.* – 1997. – Vol.20. – P. 102S.
72. Black D.M. Why elderly women should be screened and treated to prevent osteoporosis // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol.98 (Suppl 2A). – P. 67S-75S.
73. Tobias J.H. How do bisphosphonates prevent fractures? // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol.56. – P. 510-511.
74. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures / Black D.M., Cummings S.R., Karpp D.B. et al. // *Lancet.* – 1996. – Vol.348. – P. 1535-1541.
75. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk [Abstract] / Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol.157. – P. 2617-2624.
76. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures / Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. // *JAMA.* – 1998. – Vol.280. – P. 2077-2082.
77. Skribeland N.O. Pharmacoeconomic evaluation of Fosamax. Expensive hip fracture prophylaxis // *Nytt. om legemidler.* – 1997. – Vol.20. – P. 123-128.
78. Van Staa T.P., Abenhaim L., Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of fractures // *Bone.* – 1997. – Vol.20. – P. 103S.
79. Giorgino R., Pararella P., Lorusso D., Mancusso S. Effects of oral alendronate treatment and discontinuance on ultrasound measurements of the heel in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – Vol.11(Suppl 1). – P. S341.
80. Orr-Walker B., Wattie D.J., Evans M.C., Reid I.R. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – Vol.46. – P. 87-92.
81. Zanchetta J.R., Plotkin H., Roldan E.J.A. Mineral density gain in vertebrae of osteoporotic women on oral pamidronate reverts a year after treatment discontinuance // *Calcif. Tissue Int.* – 1996. – Vol.59. – P. 70-72.
82. Ravn P., Christensen J.O., Baumann M., Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment // *Bone.* – 1998. – Vol.22. – P. 559-564.



83. Effects of alendronate discontinuation on BMD in early postmenopausal women / Wasnich R., Davis J., Workman P. et al. // *Bone*.– 1998.– Vol.23 (Suppl).– P. 402.
84. Koster J.C., Jackeng W.H.L., Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic post-menopausal women // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*– 1996.– Vol.51.– P.145-147.
85. Age-related (Type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption / Boonen S., Vanderschueren D., Cheng X.G. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1997.– Vol.12.– P. 2119-2126.
86. Wimalawansa S.J. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis // *Am. J. Med.*– 1998.– Vol.104.– P. 219-226.
87. Frediani B., Allegri A., Bisogno S., Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis – two years of continuous treatment // *Clin. Drug Invest.*– 1998.– Vol.15.– P. 235-244.
88. Effect of alendronate added to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis / Lindsay R., Cosman F., Cary D.J. et al. // *Osteoporos. Int.*– 1998.– Vol.9(Suppl 3).– P. 12.
89. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women / Cosman F., Nieves J., Woelfert L. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1998.– Vol.13.– P.1051-1055.
90. Balske A., Cooke K., Shea M., McClung M. A randomized, parallel group study comparing the efficacy of continuous versus cyclic alendronate in the treatment of postmenopausal women with low bone mass // *Bone*.– 1998.– Vol.23(Suppl).– P. 596.
91. Chronic intermittent cyclical administration of tiludronate in postmenopausal osteoporosis: report of two multicenter studies in 2316 patients / Genant H.K., Chesnut C.H. III, Eisman J.A. et al. // *Bone*.– 1998.– Vol.23(Suppl).– P. 175.
92. Azria M. // *Calcif. Tissue Int.*– 1995.– Vol.57.– P. 405-408.
93. Lyritis G.P., Paspati I., Karaachalios T. et al. // *Acta Orthop. Scand.*– 1997.– Vol.68 (Suppl 275).– P. 112-114.
94. Deftos L.J., Nolan J.J., Seely B.L. et al. // *Calcif. Tissue Int.*– 1977.– Vol.61.– P. 345-347
95. Kollerup G., Hermann A.P., Brixen K. et al. // *Calcif. Tissue Int.*– 1994.– Vol.54.– P. 12-15.
96. Торопцова Н.В., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. // *Остеопороз и остеопатии.*– 1999.– №2.– С. 13-15.
97. Combe B., Cohen C., Aubin F. // *Calcif. Tissue Int.*– 1997.– Vol.61.– P.10-15.
98. Arnala I., Saastamoinen J., Alhava E.M. // *Bone*.– 1996.– Vol.4.– P.629-632.
99. Thamsborg G., Jensen J.E.B., Kollerup G. et al. // *Bone*.– 1996.– Vol.18.– P. 207-212.
100. Healey J.H., Paget S.A., Williams-Russo P. et al. // *Calcif. Tissue Int.*– 1996.– Vol.58.– P. 73-80.
101. Pienkowski D., Doers T.M., Monier-Faugere M.C. et al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1997.– Vol.12.– P.1936-1943.
102. Shen Y., Li M., Wronski T.J. // *Calcif. Tissue Int.*– 1996.– Vol.58.– P. 263-267.
103. Copp D.H. // *Clin. Invest. Med.*– 1994.– Vol.17.– P. 268-277.
104. Солод Э.И., Родионова С.С., Лазарев А.Ф. и др. // *Остеопороз и остеопатии.*– 1999.– №1.– С. 37-39.
105. Kapetanios G., Symeonides P.P., Dimitriou C. et al. // *Acta Orthop Scand.*– 1997.– Vol.68 (Suppl 275).– P. 108-111.
106. Flicker L., Hopper J.L., Larkins R.G. et al. // *Osteoporosis Int.*– 1997.– Vol.7.– P. 29-35.
107. Gonnelli S., Cepollaro C., Pondrelli C. et al. // *Osteoporosis Int.*– 1996.– Vol.6.– P. 303-307.

108. Ongphiphadhanakul B., Piaseu N., Chailurkit L., Rajatanavin R. // *Calcif. Tissue Int.* – 1998. – Vol.62. – P. 379-382.
109. Stepan J., Formankova J., Masatova A. et al. // *Cas. Lek. Cesk.* – 1997. – Vol.136. – P. 242-248.
110. Avioli L.V. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1998. – Vol.27. – P. 411-419.
111. Cepollaro C., Gonnelli S., Pondrelli C. et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1998. – Vol.62. – P. 538-554.
112. Kraenzlin M.E., Seibel M.J., Trechsel U. et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1996. – Vol.58. – P. 216-220.
113. Maricic M.J., Silverman S.L., Chesnut C. // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol.9 (Suppl. 1). – P. 129.
114. Silverman S.L., Chesnut C., Andriano K. et al. // *Bone.* – 1998. – Vol.23 (Suppl.). – P. 174.
115. Кристиансен К. // I Российский симпозиум по остеопорозу. Тезисы докладов. – М., 1995. – С. 38-40.
116. Спиртус Т.В., Бакулин А.В., Беневоленская Л.И. // I Российский симпозиум по остеопорозу. Тезисы докладов. – М., 1995. – С. 117-118.
117. Giardino R., Fini M., Nicoli A.N. et al. // *Minerva Med.* – 1997. – Vol.88. – P. 469-477.
118. Nakamuta H., Nitta T., Hoshino T., Koida M. // *Biol. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol.19. – P. 217-219.
119. Geusens P., Boonen S., Nijs J. et al. // *Calcif Tissue Int.* – 1996. – Vol.59. – P. 315-320.
120. Nieves J.W., Komar L., Cosman F., Lindsay R. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol.67. – P. 18-24.
121. Avioli L.A. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol.8. – P. 89-92.
122. Garnero P., Delmas P. D. // *Calcif. Tissue Int.* – 1996. – Vol.59. – P. S2-S9.
123. Overgaard K., Christiansen C. // *Calcif. Tissue Int.* // 1996. – Vol.59. – P. 12-16.
124. Overgaard K., Riis B.J. // *Calcif. Tissue Int.* – 1994. – Vol.55. – P. 79-81.
125. Reginster J.Y., Deroisy R., Lecart M.P. et al. // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol.98. – P. 452-458.
126. Cecchetti M., Bellometti S., Cremonesi G. et al. // *Biomed. Pharmacother.* – 1995. – Vol.49. – P. 465-468.
127. Stock J.L., Avioli L.V., Baylink D.J. et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol.12 (Suppl. 1). – P. S149.
128. Grigoriou O., Papoulias I., Vitoratos N. et al. // *Maturitas.* – 1997. – Vol.28. – P. 147-151.
129. Grauer A., Ziegler R., Raue F. // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol.103. – P. 345-351.
130. Ikegame M., Rakopoulos M., Martin T.J. et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – Vol.11. – P. 456-465.
131. Manicourt D.H., Altman R.D., Williams J.M. et al. // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol.42. – P. 1159-1167.
132. Buckle R.M. Three-year study of sodium fluoride treatment on vertebral fracture incidence in Osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1989. – Vol.4 (Suppl 1). – S. 186.
133. Brandi M.I. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol.95 (Suppl 5A). – P. 69-74.

## 9. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно із сучасними літературними даними, остеопороз сьогодні є актуальною медико-біологічною проблемою, яка тісно інтегрована з багатьма галузями медицини.

Остеопороз – це захворювання скелета, яке характеризується порушенням обміну речовин в організмі, зменшенням кісткової маси, структурною перебудовою кісткової тканини, що призводить до підвищення ламкості кістки і внаслідок цього – до зростання ризику переломів.

Відомо, що вивчення більшості загальнопатологічних процесів у динаміці їхнього розвитку можливе лише в експерименті. Це цілком стосується і остеопорозу.

Час, в якому ми живемо, характеризується науково-технічною революцією, суттєвими змінами довкілля, істотним збільшенням потоку інформації, змінами умов праці. При цьому значно зростає соціальне значення медико-біологічних досліджень, спрямованих на покращення здоров'я населення та збереження трудових ресурсів [1].

Потреби практичної медицини не можуть бути задоволені лише шляхом клінічних спостережень. Невимірно високі можливості клінічних дисциплін, в першу чергу хірургії, для підвищення ефективності лікування вимагають вирішення фундаментальних проблем патології, теоретичного обґрунтування нових і вдосконалення відомих методів оперативних втручань та медикаментозної корекції патологічних процесів. У більшості випадків вирішити ці завдання можна лише в дослідках на тваринах, у тому числі шляхом створення моделі захворювання.

Відомо, що модель не може точно відтворити картину хвороби у людини, але в будь-якому випадку вона є кроком, що наближує нас до пізнання істини і дозволяє вивчити механізми виникнення хвороби та дослідити вплив на її перебіг різних коригуючих методів.

Слід також зауважити, що модель захворювання – це відображення сучасних поглядів на його патогенез. У зв'язку із вищесказаним потрібно зазначити, що численні моделі однієї і тієї ж патології будуть поповнюватися новими.

Найбільш широко займається моделюванням різних патологічних станів експериментальна медицина. Остання як самостійна галузь медичної науки сформувалася на початку ХІХ століття. Необхідно зазначити, що вона весь час була нерозривно зв'язана з біологічними науками. За період свого існування вона істотно збагатилася різними прийомами та методами, які використовували різні експериментатори. Сьогодні експериментальна медицина продовжує суттєво впливати на розвиток біології, анатомії, фізіології, біохімії, патологічної анатомії та інших дисциплін, що складають фундамент сучасної медичної науки. І недарма С.А. Шалімов і співавтори [1] підкреслюють, що експериментальне вивчення проблем біології, патології і терапії є постійним живим джерелом, яке дає практичній медицині все нові і нові сили, вдихає в неї її живу душу і його постійно зростаючій енергії сучасна медицина зобов'язана своїм теперішнім високим становищем.

Слід зауважити, що першоджерела експериментального вивчення природи та людини виявлено в записах Авіценни (980-1037). Цей природодослідник, вчений, лікар,

філософ, математик, поет і музикант закликав до широкого використання експерименту в медицині, справедливо вказуючи, що даний метод є одним з найбільш важливих інструментів пізнання. Авіцена вперше розробив принципи випробування нових лікарських речовин, основані на широкому застосуванні експериментальних методів. Необхідно також підкреслити, що науковий прогрес біології в 17 столітті ґрунтувався в основному на нагромадженні та систематизації матеріалу, проте головним досягненням століття все-таки вважається розповсюдження та затвердження експерименту як основного і вирішального методу пізнання істини.

Широке використання в науковій медицині та біології експерименту на тваринах і на сьогодні зустрічає опір. Однак, на наш погляд, достойну відсіч противникам експерименту ще в 1907 році дав І.П. Павлов, довівши цінність для медицини даних, отриманих в результаті експериментів на тваринах. Більшість дослідників вказують, що експеримент – це метод пізнання, за допомогою якого в контрольованих умовах досліджуються явища дійсності. Експеримент як одна із форм практики виконує функцію критерію істинності наукового пізнання [2].

Завдяки проведеним численним експериментам М.І. Пирогов, а пізніше І.П. Павлов виявили різницю в реакції різних видів тварин на один й той же вплив, а також особливості реакцій тварин одного виду залежно від віку, індивідуальних особливостей нервової системи та маси тіла.

Моделювання в медицині – це відтворення на живому об'єкті якого-небудь конкретного патологічного процесу у людини, що відображає існуючі в даний час теоретичні уявлення про причини виникнення та механізми розвитку цього процесу [1]. Необхідність моделювання на тваринах обумовлена тими обставинами, що методами спостереження за хворими, навіть із застосуванням найсучаснішої апаратури, неможливо розкрити весь діапазон, всі аспекти патогенезу хвороби, вивчити більшість змін в організмі, що при цьому виникають, дослідити ці явища на різних рівнях структурної організації органа чи організму. Відомо, що не завжди можна застосувати інструментальні методи дослідження на людині без ризику та ускладнень. Необхідно пам'ятати також, що хвора людина звертається до лікаря, коли хвороба розвинулася і патологічний процес зайшов вже далеко, і клініцисту важко встановити, що було на початку хвороби, як розвивалися при цьому адаптаційно-компенсаторні механізми. Отже, початкові фази хвороби, приховані від клініциста, можна детально вивчити лише в експерименті на тваринах.

С.А. Шалімов і співавтори [1] справедливо вказують, що моделювання будь-якого явища або процесу відбувається у декілька етапів. На першому етапі в захворюванні людини виділяють зв'язки та взаємовпливи, які необхідно вивчити. Потім встановлюють їх аналогічність особливостям та відношенням до моделі. 2-й етап власного моделювання починається із урахуванням досить важливої обставини, що властивості моделі можуть бути вивчені лише адекватними її природі методами. Істотною перевагою моделі є те, що на моделі можна використовувати різні часові проміжки та повторювати найбільш цікаві для дослідника етапи розвитку хвороби. Таким чином, модель дозволяє об'єкти, які раніше були лише об'єктами спостереження, зробити об'єктами експерименту.

При цьому необхідно також пам'ятати про відмінність моделі від оригіналу. Вони можуть бути причиною отримання даних, які необ'єктивно відображають закономірності розвитку досліджуваної патології. Звідси виникає необхідність, яку не завжди можна реалізувати на практиці, зіставлення отриманих даних з даними хвороби (третій етап моделювання). Останнє стає визначальним при переносі даних, отриманих на моделі, на досліджувану патологію, що складає суть четвертого етапу моделювання.

Описане вище свідчить про високу відповідальність експериментатора за об'єктивну оцінку результатів моделювання і зіставлення моделі з оригіналом. Внесення в цей процес суб'єктивізації обов'язково призведе до помилкових суджень і негативних результатів при спробі застосувати суб'єктивно оцінені дані на практиці.

Остеопороз – це захворювання, яке характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням структури та функції кістки [3]. У той же час прийняте сьогодні в міжнародній практиці визначення остеопорозу було сформульоване на конференціях в Копенгагені (1990) та Гонконзі (1993) наступним чином: “Остеопороз – це системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням маси кісток та мікропорушеннями в архітектоніці кісткової тканини, які призводять до значного збільшення хрихкості кісток та збільшення можливості їх переломів”.

Слід зауважити, що діагноз “Остеопороз” клініцисти найчастіше встановлюють після того, як виник перелом кістки. Це буває у похилому віці, хоча “доклінічні” зміни в кістковій тканині починаються задовго до вказаного грізного прояву даної патології. Усе це свідчить, що початкові стадії остеопорозу необхідно всебічно, детально вивчати і не останнє місце в цьому процесі дослідження належить експериментам.

Експериментальний остеопороз у дослідних тварин індукується різними способами: оваріектомією, введенням високих концентрацій тиреоїдину, паратиреоїдного гормону, глюкокортикоїдів та вітаміну D<sub>2</sub> [4, 5]. На розвиток остеопорозу впливають аліментарний фактор та імунологічний стан організму [5], гіпокінезія [6], іммобілізація [7], одноразове гостре тотальне опромінення [8]. Гістологічно та мікроскопічно Н.В. Дедух та Л.М. Бенгус [5] вивчили поперековий відділ хребта 20 білих лабораторних щурів лінії Вістар віком 6 місяців, масою (250±20) г, які росли в звичайних умовах віварію і отримували їжу з низьким вмістом кальцію (зерново-овочева дієта). Ними встановлено, що на за умов кальцієвої депривації мала місце зміна форми тіл хребців, а саме зниження передньої (вентральної) висоти хребця і потовщення передньої стінки тіла хребця. В цих спостереженнях метафізарні трабекули в більшості випадків мали горизонтальний напрямок. На названих структурах досить часто спостерігався шар остеїду завтовшки 1-2 остеобласти. Трабекули тіл хребців орієнтовані вертикально, ділянками, розріджені. Деякі з них вкриті остеїдом (1-2 шари остеобластів). Поверхня трабекул, не вкритих остеїдом, була гладенькою, без щербин. Остеокластів у полі зору не виявлено. Міжтрабекулярні простори були заповнені червоним кістковим мозком. У метаепіфізарному хрящі при цьому спостерігалось порушення характерної зональності. Зона проліферуючого хряща була звужена. Практично не відмічалось зони кальцифікації.

Електронномікроскопічними дослідженнями було встановлено, що під шаром функціонально неактивних остеобластів у мінералізованому кістковому матриксі в різко розширених кісткових лакунах з щербатими краями розташовуються дрібні остецити з пікнотичними ядрами та редукованими органоїдами. У частини остеоцитів не виявилося цитоплазми і вони були представлені лише пікнотичним ядром з великими деструктивними вакуолями. Часто мало місце випинання ядерної субстанції у просвіт кісткових каналців. Деякі лакуни були заповнені детритом.

Функціонально активні остеобласти зустрічалися рідко. Вони мали значно більші розміри, ніж неактивні клітини, полігональну або кубоподібну форму. Шар мінералізованого остеїду вміщував остеїдні остецити з функціонально активними ядрами, невеликою облямівкою цитоплазми з поодинокими профілями гранулярної ендоплазматичної сітки та мітохондріями. Остецити остеїда практично не мали власної лакуни, інколи вона була слабовираженою, без чіткої межі мінералізації.

Електронно-мікроскопічно на поверхні окремих кісткових трабекул виявлялися поодинокі остеокласти з різною функціональною активністю. Поблизу кісткової поверхні зустрічалися однадерні клітини, так звані мононуклеарні фагоцити, з округлим або бобоподібною формою ядром, значною кількістю вторинних лізосом та вакуолей. Поряд з ними спостерігалися проостеокласти з 1-2 округлої форми активними ядрами та дуже великою кількістю овальних мітохондрій середніх та великих розмірів. На незначній відстані від поверхні трабекул відзначалися також резидентні остеокласти (функціонально неактивні) з електронно-щільними ядрами та щільною цитоплазмою. Іноді на поверхні трабекул виявлялися остеокласти, які не сформували світлової зони та гофрованої облямівки. Вони мали 2-3 функціонально активних ядра, велику кількість вторинних лізосом та вакуолей, вузькі профілі гранулярної ендоплазматичної сітки.

Іноді на поверхні трабекул спостерігалися остеокласти з добре сформованою гофрованою облямівкою та світлою зоною. Вони мали 3-4 електронно-щільних ядра та цитоплазму з дуже великою кількістю округлих та овальних мітохондрій середніх розмірів, а також вакуолі і залишкові тільця. Такі остеокласти локалізувалися поблизу гемокапілярів кісткового мозку. На окремих ділянках трабекул відзначено захоплення функціонально активними остеокластами в процесі резорбції мінерального кісткового матриксу остеоцитів в лакунах за допомогою гіпертрофованих ворсин гофрованої облямівки остеокластів. Автори даного дослідження також вказують, що вони спостерігали послідовні етапи пересування остеоцита в "тіло" остеокласта, в якому відзначалися значні за розмірами вакуолі з залишками деструктивних остеоцитів.

Проведені дослідження свідчать, що при аліментарному остеопорозі у кістковій тканині тіл хребців білих щурів спостерігалися дистрофічні та деструктивні зміни. Виявлено зниження висоти передніх відділів хребців. У цих умовах спостерігалися зміни форми і висоти хребців. При цьому зустрічалися хребці з клиноподібною деформацією, їхні компресійні зміни, двовгнуті "риб'ячі" хребці.

При дослідженні гістологічних препаратів за допомогою світлового мікроскопа встановлено, що поверхня трабекул була гладенькою, без гаушипових лакун, що свідчило про перевагу остеоцитарного остеолізу над остеокластичним.



Електронно-мікроскопічний аналіз стану кісткової тканини при аліментарному остеопорозі показав порушення процесів кісткоутворення. При цьому більша частина кісткової поверхні трабекул вкрита функціонально малоактивними остеобластами. При цьому пригнічуються процеси кісткової регенерації, що підтверджується значним переважанням малоактивних остеобластів над функціонально активними клітинами на поверхні трабекул [9].

Слід зауважити, що в даний час доведено існування остеоцитарного ремоделювання [10]. У кістковій лакуні відбувається як резорбція матриксу, так і його формування. Остеоцити, занурюючись у мінералізований матрикс, втрачають високу здатність до біосинтезу його компонентів, властиву остеобластам, а замість цього в цитоплазмі остеоцитів починають переважати лізосоми. При аліментарному остеопорозі відбувається активізація лізосомального компонента остеоцитів з виходом гідролітичних ферментів, які беруть участь у резорбції мінералізованого матриксу кістки. При цьому переважна більшість остеоцитів знаходилася на певному етапі деструкції, що підтверджувалося пікнозом ядер цих клітин, втратою органолідів цитоплазми та її вакуолізацією. Необхідно відзначити, що часто деструкція ядра супроводжувалася появою в ньому великих за розміром вакуолей. Залишки ядра витіснялися до країв лакуни і випиналися в просвіт кісткових каналців. Загибель остеоцитів створює умови для вступу в процес ремоделювання кістки остеокластів та остеобластів [11]. При даному типі остеопорозу спостерігається також і остеокластична резорбція [5].

Поодинокі остеокласти при аліментарному остеопорозі знаходилися на різних стадіях функціональної активності. Функціонально активні остеокласти з добре сформованою гофрованою облямівкою та світлою зоною брали участь у резорбції кісткового матриксу, формуючи ерозивні порожнини – гаушипові лакуни [5]. Для таких остеокластів характерною є наявність окремих гіпертрофованих ворсин гофрованої облямівки, які проникають в кісткову лакуну остеоцита, фагоцитуючи його. Кілерна функція остеокластів відносно остеоцитів була вперше описана А. Elmardi et al. [12], які показали, що, коли остеокласт входить в контакт з остеоцитом, його гофрована облямівка сплющується і розширяється, потім він оточує і руйнує остеоцит. Можливо, описаній остеокластичній атаці підлягають остеоцити, що знаходяться на різних стадіях деструкції та втратили здатність синтезувати регулятор білкової природи, який інгібує формування зони резорбції [13].

Н.В. Дедух та Л.М. Бенгус [5] стверджують, що структурно-функціональні зміни кісткової тканини тіл хребців білих шурів при аліментарному остеопорозі характеризуються деяким впливом на процеси кісткового ремоделювання. З одного боку, спостерігається пригнічення процесів формування кістки, обумовлене зниженням біосинтетичної активності остеобластів та переходом їх у неактивну форму. З іншого боку, активізуються процеси кісткової резорбції, в першу чергу за рахунок остеоцитарного остеолізу, і меншою мірою – остеокластичної резорбції.

При вивченні структурно-функціональних змін у кістковій системі при експериментальному остеопорозі нами проведено порівняння структурної перебудови кісток при різних моделях досліджуваної патології.



При цьому було вивчено 48 безпородних білих статевозрілих щурів-самців масою тіла 212-220 г, які були розподілені на 4 групи по 12 тварин у кожній: 1-а група – контрольна, 2-гу групу склали щури із глюкокортикоїд-індукованим ОП за методикою А.Т. Hattersley et al. [14], у 3-ю групу ввійшли тварини з гіпокінетичною моделлю ОП за методикою Z. Kundurovic et al. [15] та у 4-у – щури з експериментальним ОП, індукованим за розробленою авторами розділу [16] глюкокортикоїдно-гіпоксичною моделлю. Усі тварини знаходилися у звичайних умовах віварію на змішаному харчовому раціоні із вільним доступом до води. Середньодобова кількість кальцію та магнію у раціоні одного щура (визначалися за табличним методом) складала 0,046 та 0,004 г відповідно. Через 6 тижнів тварин виводили з експерименту шляхом швидкої декапітації згідно з “Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин”. Для гістологічних та морфометричних досліджень забирали великогомілкові кістки. При морфометрії кісток за методиками Г.Г. Автанділова [17] визначали площу одного гаверсового каналу, однієї остеопорозної лакуни, кортикальної пластинки та кістковомозкової порожнини, відносний об’єм гаверсових каналів, об’ємну щільність первинної та вторинної спонгіози, відносний об’єм остеобластів та остеокластів, довжину трабекул первинної спонгіози, товщину пластинки росту. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність різниці між порівнюваними величинами визначали за критеріями Стьюдента.

Аналіз морфометричних параметрів метафіза великогомілкової кістки (табл. 1) показав односпрямовані, проте нерівномірні зміни вивчених кількісних показників при різних моделях експериментального ОП.

Таблиця 1

**Морфометрична характеристика метафіза великогомілкової кістки ( $M \pm m$ )**

Морфометричні показники	Групи тварин			
	1-а	2-а	3-я	4-а
Об’ємна щільність первинної спонгіози, %	47,94±0,75	42,18±0,39	47,08±0,48	41,57±0,46
Об’ємна щільність вторинної спонгіози, %	31,25±0,47	25,52±0,58**	30,05±0,59	24,52±0,59**
Відносний об’єм остеобластів, %	28,22±0,31	16,98±0,47**	27,43±0,37	16,68±0,41**
Відносний об’єм остеокластів, %	2,09±0,02	3,28±0,02**	2,19±0,03	3,34±0,02**
Довжина трабекул первинної спонгіози, мкм	451,57±6,43	328,08±3,85**	439,24±3,23*	323,10±3,82**
Товщина пластинки росту, мкм	206,17±2,02	201,08±2,27	204,72±1,81	201,23±1,79

Примітка: зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p < 0,005$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Так, об'ємна щільність первинної спонгіози у контрольній групі тварин досягала ( $47,94 \pm 0,75$ ) %, а у інших досліджуваних групах вона мала тенденцію до зниження. Найбільш суттєво вказана величина зменшувалася у тварин другої та четвертої груп порівняно з першою, тобто у щурів з глюкокортикоїд-індукованим ОП та глюкокортикоїдно-гіпоксичною моделлю ОП. Так, у спостереженнях другої групи досліджуваного морфометричного показника знижувався на 12,0, у третій – на 1,8, а у четвертій – на 13,3 %. Така ж тенденція спостерігалася стосовно об'ємної щільності вторинної спонгіози. При аналізі динаміки вказаного морфометричного параметра було встановлено, що у контрольній групі білих щурів об'ємна щільність вторинної спонгіози метафіза великогомілкової кістки становила ( $31,25 \pm 0,47$ ) %. Слід вказати, що дана цифрова величина статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялася від об'ємної щільності первинної спонгіози метафіза великогомілкової кістки. Вказані відмінності виявляли також інші дослідники [3, 7]. Об'ємна щільність вторинної спонгіози метафіза великогомілкової кістки у другій групі спостережень зменшилася на 18,3 порівняно з контрольною величиною, у третій – на 3,8, а у четвертій – на 21,5 %. Наведені цифрові величини свідчать, що найбільш істотно досліджуваного морфометричного параметра знижувався у дослідних щурів з глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом та глюкокортикоїдно-гіпоксичною моделлю остеопорозу. Ще більш демонстративними були зміни кількості остеокластів та остеобластів. Так, у контрольній групі дослідних щурів відносний об'єм остеобластів складав ( $28,22 \pm 0,31$ ) %, а остеокластів – ( $2,09 \pm 0,02$ ) %. Аналізом отриманих величин встановлено, що у експериментальних групах тварин відносний об'єм остеобластів зменшувався, а остеокластів зростав. Так, відносний об'єм остеобластів у другій групі спостережень був меншим на 39,8 % порівняно з контрольним показником, у третій – на 2,8 %, а у четвертій – на 40,9 %. У той же час відносний об'єм остеокластів у другій групі експериментальних тварин зростав на 56,9 порівняно з аналогічною величиною інтактних білих щурів, у третій – на 4,8, а у четвертій – на 59,8 %. Слід зазначити, що динаміка вищенаведених величин свідчить, що при моделі експериментального гіпокінетичного ОП визначені відмінності були найменш вираженими. Довжина трабекул первинної спонгіози в метафізі великогомілкової кістки становила ( $451,57 \pm 6,43$ ) мкм. В умовах усіх досліджуваних моделей ОП дана цифрова величина знижувалася. Встановлено, що у експериментальних тварин другої групи досліджуваного морфометричного показника зменшився на 27,3, у третій – на 2,7 і у четвертій – на 28,4 %. Ці дані свідчать, що у тварин 3-ї групи виявлені зміни були найменш вираженими. Товщина пластинки росту в усіх групах тварин із змодельованим остеопорозом також характеризувалася тенденцією до зменшення. Так, в інтактній групі щурів даний морфометричний параметр досягав ( $206,17 \pm 2,02$ ) мкм. У спостереженнях другої групи він виявився зниженим на 2,5, у третій – на 1,03 і у четвертій – на 2,4 %. Отже, знову ж таки у 3-й групі дослідних тварин вказаний морфометричний параметр змінювався мінімально.

Морфометрична характеристика діафіза великогомілкової кістки представлена у табл. 2.

Таблиця 2

Морфометрична характеристика діафіза великогомілкової кістки ( $M \pm m$ )

Морфометричні показники	Групи тварин			
	1-а	2-а	3-я	4-а
Площа одного гаверсового каналу, мкм <sup>2</sup>	157,38±1,45	135,48±1,34***	154,46±1,38	133,86±1,21***
Площа однієї остеоцитарної лакуни, мкм <sup>2</sup>	44,52±0,34	49,17±0,62**	44,57±0,32	49,27±0,56**
Площа кортикальної пластинки, мкм <sup>2</sup>	8,20±0,12	8,69±0,10*	8,29±0,08	8,81±0,10**
Площа кістковомозкової порожнини, мм <sup>2</sup>	0,93±0,01	0,98±0,02*	0,94±0,01	0,98±0,02*
Відносний об'єм гаверсових каналів, %	76,12±0,61	68,12±0,69**	72,04±0,74**	65,87±0,74***

Примітка: Зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p < 0,05$ ; \* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Як видно із таблиці, усі морфометричні параметри тварин 2-ї та 4-ї груп змінювалися односпрямовано і статистично достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ). Так, площа одного гаверсового каналу діафіза великогомілкової кістки у інтактних білих щурів дорівнювала ( $157,38 \pm 1,45$ ) мкмІ. У експериментальних тварин 2-ї групи дана цифрова величина зменшувалася на 13,9, а у щурів 4-ї групи – на 14,95 %. У експериментальних тварин 3-ї групи досліджуваний морфометричний показник зменшився лише на 1,9 %. Аналогічну динаміку відмічено при оцінці змін відносного об'єму гаверсових каналів. При цьому відносний об'єм гаверсових каналів у інтактній групі щурів дорівнював ( $76,12 \pm 0,61$ ) %. У другій групі спостережень досліджуваний показник зменшився на 10,5, у третій – на 5,3, а у четвертій – на 13,5 %. Останні та наведені попередні цифрові величини свідчать, що найбільші зміни у діафізі великогомілкової кістки виникали при глюкокортикостероїд-індукованому ОП та при глюкокортикоїдно-гіпоксичній моделі ОП. У даних експериментальних умовах площа однієї остеоцитарної лакуни, кортикальної пластинки та кістковомозкової порожнини зростали за вищезазначеними закономірностями. Так, площа однієї остеоцитарної лакуни у контрольної групи тварин складала ( $44,52 \pm 0,34$ ) мкмІ, а у щурів другої групи – ( $49,17 \pm 0,62$ ) мкмІ, тобто досліджуваний морфометричний показник зріс на 10,4 %. У третій групі спостережень площа однієї остеоцитарної лакуни збільшилася лише на 0,11, а у четвертій – на 10,7 %.

В умовах усіх моделей експериментального остеопорозу мікроскопічно відмічалось згладження окремих зон хряща. Місцями спостерігалася виражена дезорганізація хрящової пластинки росту. Межі між зонами хряща згладжені, порушене також звичайне розташування хондроцитів у вигляді “стовпчиків”. Відмічалось збільшення кількості проміжної речовини, яка в основному нагромаджувалася у вигляді конгломератів і локалізувалася між хрящовими клітинами. При цьому зона індиферентного хряща не визначалася, хондроцити були сплюсненими, в них рідко спостерігалися фігури мітозу. Хрящові клітини в переважній більшості також слабо сприймали барвник, межі зони проліферації були стертими і майже не визначалися. У зоні

дефінітивних клітин не вдавалося відрізнити зрілі та молоді хондроцити. Краї епіфізарного хряща були нерівними. Місцями вони переривалися і були представлені лише нагромадженням проміжної речовини. Мікроскопічно спостерігалися також порожнини резорбції на межі з діафізом. Вказані утвори були обмежені трабекулами губчастої речовини та заповнені аморфним вмістом. Зменшувалася кількість остеобластів, а трабекули губчастої речовини часто переривалися. Грубоволокниста кісткова тканина перебудовувалася у пластинчасту. При цьому зустрічалися зони патологічного кісткоутворення, що характеризувалися збільшенням кількості атипичних кісткових балок з афункціональною архітектонікою, що проявлялося розростаннями клітинно-волокнутої тканини в міжбалкових просторах. Спостерігалось розширення зони внутрішніх та зовнішніх генеральних пластинок. Остеонний шар мав тенденцію до звуження, первинні остеони слабо фарбувалися барвниками. Відмічалася локалізація великої кількості вставних пластинок блідо-рожевого кольору між остеонами. Ці мозаїчні ділянки чергувалися, внаслідок чого кісткова тканина виглядала строкатою. Спостерігалось також розширення кістково-мозкових порожнин, деякі з них зливалися між собою, набуваючи різних розмірів та форм.

На підставі проведених досліджень зроблено висновок, що використані моделі експериментального остеопорозу характеризуються суттєвими змінами у структурі кісткової тканини, які переважали при глюкокортикоїдно-гіпоксичній моделі. Процеси дегенерації та деструкції проявляються передусім неузгодженістю між кісткоутворенням і кісткоруйнуванням, що підтверджується динамікою співвідношення між кількісними характеристиками остеобластів та остеокластів, а саме зростанням числа останніх, що супроводжується сповільненням кісткоутворення та активізацією процесу резорбції кісткової тканини.

Співробітниками Центральної науково-дослідної лабораторії та кафедри нормальної анатомії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського досліджено 102 безпородних білих щурів-самців масою 212-220 г, які були розподілені на 3 групи. 1-а група складалася із 32 експериментальних інтактних практично здорових тварин, які знаходилися у звичайних умовах та на звичайному раціоні віварію. 2-а група включала 33 щурі з експериментальним остеопорозом. Останній моделювали за методикою Z. Kundurovic et al. [15]. 3-я група нараховувала 37 тварин з експериментальним остеопорозом, який коригували за допомогою магнітолазерного опромінення. Для цього використовували лазерний генератор "Луч-2" з магнітною насадкою на кінці світловода (довжина хвилі 0,82 мкм, потужність на виході світловода 0,035 мВт, величина індукції феритового магніту типу МН-1 30-35 мТл). У 3-й групі щурів проводили 3 сеанси опромінення ділянок тазових кісток з інтервалом в 1 добу. Тривалість сеансу становила 60 с, інтенсивність опромінення вказаних структур – 21,6 Дж/см<sup>2</sup> на сеанс. У кінці експерименту евтаназію тварин здійснювали швидкою декапітацією. У цільній крові проводили визначення малонитратного діальдегіду [18], середньомолекулярних пептидів [19], у сироватці крові – дієнових кон'югат [20], відновленого глутатіону [21]. Визначалася також активність каталази у сироватці крові [22]. Крім цього, досліджували концентрацію сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) біохімічним методом [23], а також вміст циркулюючих імунних комплексів [24]. Проводилося морфометричне, гістологічне дослідження

кісток скелета. При морфометрії дотримувалися правил та методик Г.Г. Автанділова [17].

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність різниці між досліджуваними групами встановлювали за критерієм Стьюдента.

Регулярним спостереженням за експериментальними тваринами було встановлено, що при змодельованій патології вони були малоактивними, зі зниженим апетитом та зменшеною масою тіла, їхня шерсть втрачала природний блиск.

Отримані показники, що характеризували перекисне окислення ліпідів, стан антиоксидантного захисту організму та ендогенної інтоксикації, представлено в табл. 3. Аналіз даних виявив, що для остеопорозу було характерним зростання інтенсивності перекисного окислення ліпідів. Так, у змодельованих експериментальних умовах рівень малонового діальдегіду зростав майже у 1,8 раза, а концентрація дієнових кон'югат – на 70,0 %. Слід вказати, що при цьому стан антиоксидантного захисту організму дослідних щурів істотно знижувався, про що свідчила динаміка рівня відновленого глутатіону та активність каталази. Так, концентрація відновленого глутатіону в умовах даного дослідження зменшувалася з  $(0,940 \pm 0,045)$  до  $(0,620 \pm 0,042)$  ммоль/л, тобто майже у 1,5 раза. Активність каталази сироватки крові теж істотно знижувалася. Остання у щурів при експериментальному остеопорозі досягала  $(11,50 \pm 0,66)$  мккат/л, а у інтактних тварин вона становила  $(20,80 \pm 0,93)$  мккат/л ( $p < 0,001$ ). Наведені величини свідчать, що у дослідних білих щурів ця величина була зменшена у 1,8 раза порівняно з контрольним показником.

Таблиця 3

**Динаміка показників перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації у білих щурів при експериментальному остеопорозі та його корекції магнітолазерним опроміненням ( $M \pm m$ )**

Показники крові	Групи тварин		
	1-а	2-а	3-я
Малоновый діальдегід, мкмоль/л	$6,320 \pm 0,330$	$11,380 \pm 0,630^{**}$	$10,03 \pm 0,51^{**}$
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	$0,460 \pm 0,015$	$0,782 \pm 0,033^{***}$	$0,688 \pm 0,030^{**}$
Відновлений глутатіон, ммоль/л	$0,940 \pm 0,045$	$0,620 \pm 0,042^{**}$	$0,710 \pm 0,039^*$
Каталаза, мккат/л	$20,80 \pm 0,93$	$11,50 \pm 0,66^{***}$	$12,76 \pm 0,63$
Середньомолекулярні пептиди, визначені при довжині світлової хвилі 254 нм, ум.од.	$176,80 \pm 9,30$	$240,20 \pm 21,60^*$	$208,90 \pm 19,20$
Середньомолекулярні пептиди, визначені при довжині світлової хвилі 280 нм, ум.од.	$169,60 \pm 12,60$	$210,80 \pm 15,30^{**}$	$189,70 \pm 14,10$

Примітка: Зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізнялися від контрольних: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Експериментальний остеопороз характеризувався також зростанням ендогенної інтоксикації, що підтверджувалося динамікою концентрацій середньомолекулярних пептидів у сироватці крові. Так, рівень середньомолекулярних пептидів у крові, визначених при довжині світлової хвилі 254 нм, підвищився з  $(176,80 \pm 9,30)$  до

(240,20±21,60) ум.од. ( $p<0,05$ ), тобто майже на 35,8 %, а концентрація середньомолекулярних пептидів, визначених при довжині світлової хвилі 280 нм) – на 24,3 %. Ці дані свідчать про суттєве зростання рівня ендогенної інтоксикації при експериментальному остеопорозі.

Отримані показники гуморальної ланки імунітету, рівні циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові і фагоцитарної активності лейкоцитів представлені у табл. 4. Було встановлено, що при експериментальному остеопорозі суттєво змінюється гуморальна ланка імунітету організму дослідних тварин. Так, концентрація Ig A зростала з (0,496±0,027) до (1,220±0,120) г/л ( $p<0,001$ ), тобто майже у 2,5 раза; рівень Ig M – з (0,420±0,021) до (0,970±0,096) г/л ( $p<0,01$ ) – тобто у 2,3 раза; Ig G – з (2,70±0,07) до (4,80±0,21) г/л ( $p<0,001$ ). Останній показник перевищував аналогічну контрольну величину майже у 1,8 раза, тобто на 77,8 %.

Таблиця 4

**Зміни показників гуморального імунітету (імуноглобулінів А, М, G), циркулюючих імунних комплексів та фагоцитарної активності лейкоцитів у тварин з експериментальним остеопорозом та при його корекції магнітолазерним опроміненням ( $M\pm m$ )**

Показники крові	Групи тварин		
	1-а	2-а	3-я
Ig A, г/л	0,496±0,027	1,220±0,120**	1,103±0,126*
Ig M, г/л	0,420±0,021	0,960±0,046**	0,830±0,069**
Ig G, г/л	2,700±0,072	4,80±0,21***	3,90±0,18**
Циркулюючі імунні комплекси, ум.од.	55,10±3,60	112,30±4,20***	88,20±4,50**
Фагоцитарна активність лейкоцитів:			
Фагоцитарне число	3,20±0,03	2,120±0,027***	2,78±0,03**
Фагоцитуючі лейкоцити, %	30,10±1,20	25,40±0,75*	28,50±0,66

Примітка: Зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

У змодельованих експериментальних умовах різко підвищувалася концентрація циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові дослідних тварин. Остання величина зростала з (55,10±3,60) до (112,30±4,20) ум.од. Наведені показники між собою статистично достовірно відрізнялися ( $p<0,001$ ). Слід вказати, що досліджуваний параметр при змодельованій патології перевищував аналогічну контрольну величину на 103,9 %. При експериментальному остеопорозі також суттєво погіршувалася фагоцитарна активність лейкоцитів. Так, при цьому фагоцитарне число знижувалося з (3,20±0,03) до (2,12±0,03) ( $p<0,001$ ), тобто у 1,5 раза, а відсоток фагоцитуючих лейкоцитів – з (30,10±1,20) до (25,40±0,08) %, тобто на 15,6 %.

Наведені дані свідчать, що концентрації основних класів імуноглобулінів (А, М, G) при експериментальному остеопорозі підвищувалися нерівномірно та диспропорційно, що вказувало на напруження та нестабільність імунологічного гомеостазу організму. Описане також підтверджувалося динамікою показників фагоцитарної активності лейкоцитів. У цих експериментальних умовах фагоцитарне число знижувалося з (3,20±0,03) до (2,12±0,027). Різниця між даними показниками була суттєвою ( $p<0,001$ ). Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів при експериментальному



остеопорозі теж виявився значно зниженим –  $(30,10 \pm 1,20)\%$  – контроль,  $(25,40 \pm 0,75)\%$  – остеопороз ( $p < 0,05$ ).

Зміни концентрацій кальцію і фосфору в сироватці крові дослідних тварин наведено в табл. 5. Аналізом представлених величин було встановлено, що при експериментальному остеопорозі у сироватці крові білих щурів суттєво зростає рівень кальцію. Так, у інтактних тварин досліджувана величина становила  $(2,56 \pm 0,09)$  ммоль/л, а у дослідних щурів –  $(3,58 \pm 0,12)$  ммоль/л. Дані величини статистично достовірно відрізнялися між собою, причому останній параметр перевищував попередній майже у 1,4 раза.

Таблиця 5

**Динаміка концентрацій кальцію та фосфору у сироватці крові експериментальних тварин ( $M \pm m$ )**

Показники крові	Групи тварин		
	1-а	2-а	3-я
Са, ммоль/л	$2,56 \pm 0,09$	$3,58 \pm 0,12$	$3,10 \pm 0,09$
Р, мкмоль/л	$19,06 \pm 0,54$	$12,90 \pm 0,36^{***}$	$15,60 \pm 0,42$

Примітка: Зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У цих експериментальних умовах концентрація фосфору в сироватці крові дослідних тварин знижувалася. Так, у інтактних щурів досліджуваній показник досягав  $(19,06 \pm 0,54)$  мкмоль/л, а у експериментальних тварин –  $(12,90 \pm 0,36)$  мкмоль/л. Останній параметр відрізнявся від попереднього на 32,3 %.

Морфометричні показники плечової кістки білих щурів з експериментальним остеопорозом показано в табл. 6. Аналізом представлених даних виявлено, що досліджувані параметри вказаної кістки при остеопорозі суттєво змінювалися. Так, довжина плечової кістки дослідних тварин зменшувалася з  $(20,45 \pm 0,30)$  до  $(19,22 \pm 0,24)$  мм ( $p < 0,05$ ), тобто майже на 6,0 %. У цих змодельованих патологічних умовах ширина проксимального епіфіза плечової кістки знижувалася з  $(4,94 \pm 0,09)$  до  $(4,68 \pm 0,05)$  мм ( $p < 0,05$ ), тобто на 5,26 %, а ширина діафіза – з  $(2,30 \pm 0,03)$  до  $(2,15 \pm 0,03)$  мм ( $p < 0,05$ ), тобто остання була меншою від попередньої на 6,5 %.

Таблиця 6

**Морфометричні показники плечової кістки у білих щурів з експериментальним остеопорозом та при його корекції магнітолазерним опроміненням ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Морфометричні показники			
	Довжина, мм	Ширина, мм		
		проксимального епіфіза	діафіза, мм	дистального епіфіза, мм
Інтактні тварини	$20,45 \pm 0,30$	$4,94 \pm 0,09$	$2,30 \pm 0,03$	$5,86 \pm 0,09$
Тварини з експериментальним остеопорозом	$19,22 \pm 0,24^*$	$4,68 \pm 0,05^*$	$2,15 \pm 0,03^*$	$5,60 \pm 0,06^*$
Тварини з остеопорозом, коригованим магнітолазерним опроміненням	$19,84 \pm 0,22$	$4,72 \pm 0,06^*$	$2,24 \pm 0,04$	$5,67 \pm 0,08$

Примітка: Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .



Майже аналогічна динаміка спостерігалася при вивченні ширини дистального епіфіза. Так, у інтактних тварин ширина дистального епіфіза становила ( $5,86 \pm 0,09$ ) мм, а у білих шурів з експериментальним остеопорозом – ( $5,60 \pm 0,06$ ) мм. Наведені величини між собою статистично достовірно відрізнялися і останній параметр був меншим від аналогічного у білих шурів контрольної групи на 4,4 %.

Морфометрична характеристика великогомілкової кістки у білих шурів з експериментальним остеопорозом представлена у табл. 7. При аналізі вищенаведених показників виявлено, що досліджувані величини даної кістки при вказаній змодельованій патології суттєво змінювалися. Так, довжина великогомілкової кістки зменшувалася з ( $27,20 \pm 0,39$ ) до ( $25,60 \pm 0,42$ ) мм. Наведені величини статистично достовірно відрізнялися між собою ( $p < 0,05$ ) і останній параметр був меншим від попереднього на 5,9 %. Ширина діафіза в цих експериментальних умовах виявилася зменшеною на 4,1 %, а ширина дистального епіфіза – на 5,1 %. Вищенаведені величини свідчать, що при експериментальному остеопорозі морфометричні характеристики великогомілкової кістки були істотно меншими порівняно з аналогічними параметрами у інтактних експериментальних тварин.

Таблиця 7

**Морфометричні показники великогомілкової кістки у білих шурів з експериментальним остеопорозом та при його корекції магнітолазерним опроміненням ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Морфометричні показники			
	Довжина, мм	Ширина, мм		
		проксимального епіфіза	діафіза, мм	дистального епіфіза, мм
Інтактні тварини	$27,20 \pm 0,39$	$7,10 \pm 0,12$	$2,90 \pm 0,04$	$6,30 \pm 0,12$
Тварини з експериментальним остеопорозом	$25,60 \pm 0,42^*$	$6,74 \pm 0,09^*$	$2,78 \pm 0,03^*$	$5,98 \pm 0,09^*$
Тварини з остеопорозом, коригованим магнітолазерним опроміненням	$26,10 \pm 0,45$	$6,80 \pm 0,12$	$2,80 \pm 0,03$	$6,03 \pm 0,08$

Примітка: Зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Відомо, що кістка, яка росте, характеризується ростом у довжину та ширину, формоутворенням (modelling) і внутрішньою перебудовою (remodelling). У дорослих осіб зберігається тільки внутрішня перебудова. Кожна кістка постійно перебудовується. Процес починається з резорбції старої кістки із наступним утворенням нової кістки. Описана перебудова є локальною і не змінює геометрію та розміри кістки [25]. Таким чином, щорічно перебудовується 2-4 % скелета, а це значить, що за 10-20 років оновлюється половина скелета [3].

Кісткова перебудова виконує дві функції: 1) вона змінює структуру кісткової тканини таким чином, що навантажені структури максимально зміцнюються (закон Вольфа: форма є наслідком функції); 2) забезпечує контроль за гомеостазом мінералів.

Гістологічно в губчастій речовині досліджуваних кісток кісткові пластинки стоншені, решітчаста система трабекул частково переривається внаслідок зникнення горизонтальних трабекул. У кістці з'являються резорбційні порожнини, які не заповнюються або заповнюються лише частково. Деколи зустрічається підвищена резорбція кістки з численними резорбційними лакунами (рис. 1, 2, 3, 4).

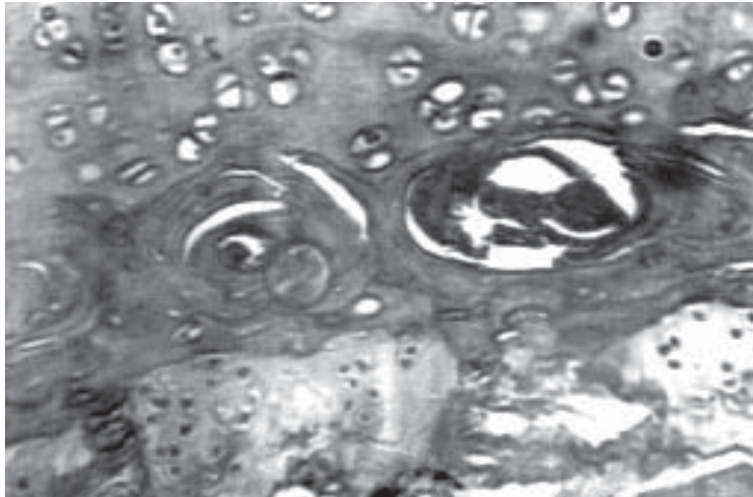


Рис. 1. Деструктивні процеси в епіфізі плечової кістки білого щура при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу. Спостереження № 8. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 140$ .

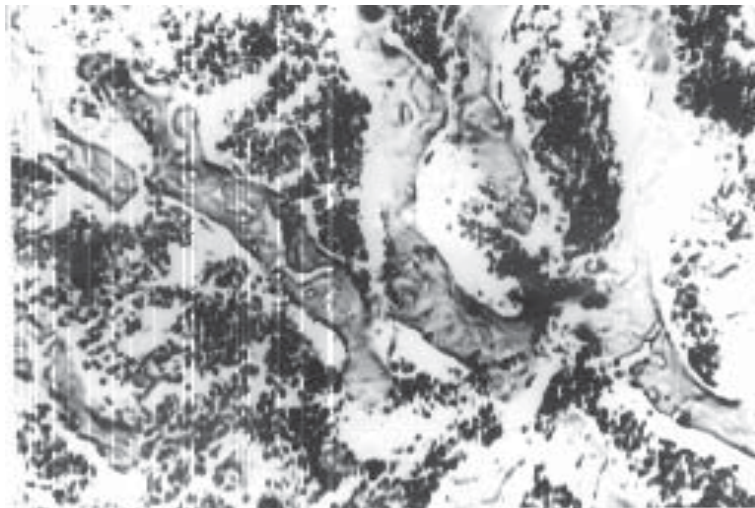


Рис. 2. Істотне зменшення трабекулярної маси, стоншення трабекул, їхня фрагментація у губчастій речовині плечової кістки при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу. Спостереження № 11. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 140$ .

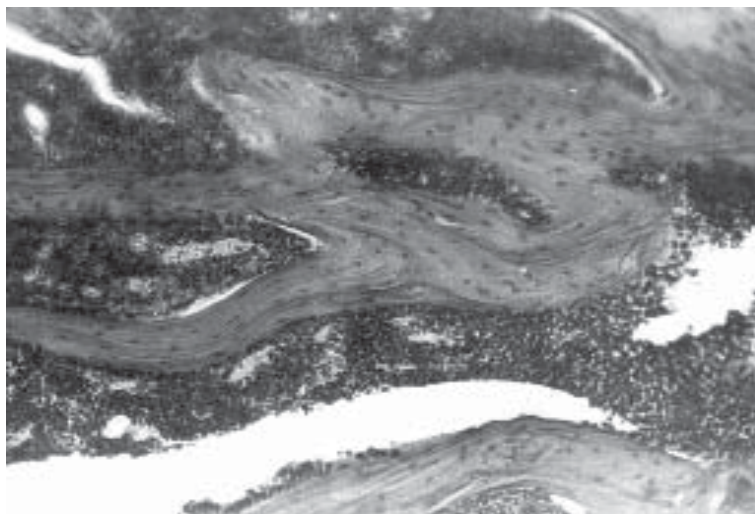


Рис. 3. Зменшення трабекулярної кісткової маси, стоншення трабекул, збільшення кількості остеокластів в губчастій речовині великогомілкової кістки при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу. Спостереження № 23. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 160$ .

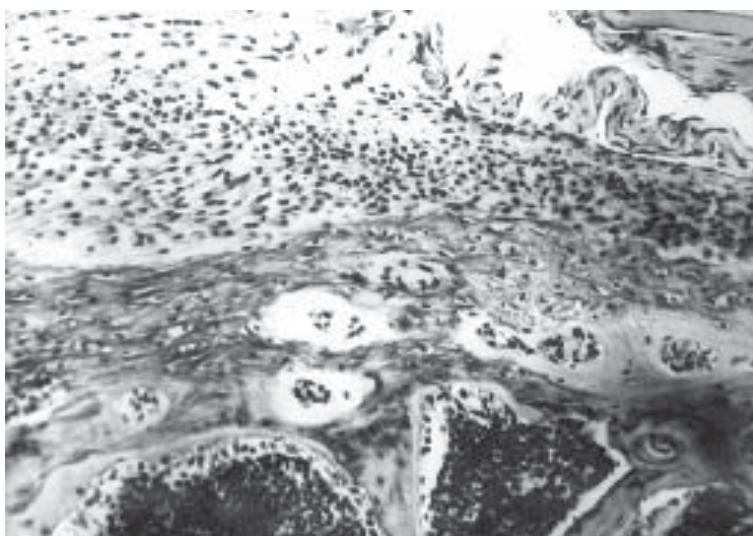


Рис. 4. Виражені деструктивні та інфільтративні процеси в епіфізі великогомілкової кістки при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу. Спостереження № 36. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 140$ .

Магнітолазерне опромінення позитивно впливало на досліджувані показники та структуру кісткової тканини. Так, при вивченні перекисного окислення ліпідів встановлено, що під дією вказаного фізичного фактора рівень малонового діальдегіду знижувався з  $(11,380 \pm 0,630)$  до  $(10,03 \pm 0,51)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тобто майже на 15,0%.

Аналогічна динаміка спостерігалася при вивченні концентрації дієнових кон'югат. Вказаний параметр у вищеописаних експериментальних умовах зменшувався з  $(0,782 \pm 0,033)$  до  $(0,688 \pm 0,030)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тобто на 12,0%. Встановлена динаміка змін концентрацій малонового діальдегіду та дієнових кон'югат свідчила про зниження інтенсивності перекисного окислення ліпідів.

Слід також зауважити, що під впливом магнітолазерного опромінення у сироватці крові експериментальних тварин концентрація відновленого глутатіону зросла з  $(0,620 \pm 0,042)$  до  $(0,710 \pm 0,039)$  ммоль/л, тобто майже на 14,5%. У цих експериментальних умовах підвищувалася також активність каталази. Так, у дослідних щурів з остеопорозом даний показник дорівнював  $(11,50 \pm 0,66)$  мккат/л, тобто зростав на 10,9%. Динаміка змін відновленого глутатіону та активності каталази свідчить, що під дією магнітолазерного опромінення суттєво зростає антиоксидантний захист організму.

Ступінь ендогенної інтоксикації в даних експериментальних умовах також знижувався, що підтверджувалося суттєвими змінами концентрацій середньомолекулярних пептидів (див. табл. 3).

Слід вказати, що під впливом магнітолазерного опромінення істотно покращувався імунний статус організму експериментальних тварин. Сказане підтверджувалося динамікою концентрацій Ig A, Ig M та Ig G (див. табл. 4), а також рівнем циркулюючих імунних комплексів у крові. Остання величина знижувалася з  $(112,30 \pm 4,20)$  до  $(88,20 \pm 4,50)$  ум.од. Наведені показники між собою статистично достовірно відрізнялися ( $p < 0,01$ ) і останній параметр на 21,4% був меншим від попереднього.

Про покращення імунного захисту організму свідчили також параметри, що характеризували стан фагоцитарної активності лейкоцитів. Так, в цих експериментальних умовах фагоцитарне число зростало з  $(2,12 \pm 0,02)$  до  $(2,78 \pm 0,03)$ , тобто на 31,1%, а відсоток фагоцитуючих лейкоцитів – з  $(25,40 \pm 0,75)$  до  $(28,50 \pm 0,66)$ %, тобто у 1,1 раза, або на 12,0%. Отримані результати дослідження свідчать, що магнітолазерне опромінення позитивно впливає на імунний статус білих щурів з експериментальним остеопорозом.

Концентрація кальцію у сироватці крові досліджених щурів під впливом магнітолазерного опромінення знижувалася з  $(3,58 \pm 0,12)$  до  $(3,10 \pm 0,09)$  ммоль/л. Вищенаведені величини між собою статистично достовірно відрізнялися ( $p < 0,05$ ) і попередній кількісний параметр перевищував останній у 1,2 раза, тобто на 15,0% (див. табл. 5).

Концентрація фосфору в сироватці крові під впливом досліджуваного фізичного фактора змінювалася дещо по-іншому. Так, у дослідних тварин з остеопорозом даний показник становив  $(12,90 \pm 0,36)$  мкмоль/л, а в щурів, у яких вказана змодельована патологія коригувалася магнітолазерним опроміненням, –  $(15,60 \pm 0,42)$  мкмоль/л. Вищенаведені величини між собою статистично достовірно відрізнялися ( $p < 0,05$ ) і останній цифровий показник був збільшеним на 20,9% порівняно із попереднім.

Отримані результати вказують, що магнітолазерна терапія позитивно впливає на концентрацію кальцію та фосфору в сироватці крові експериментальних тварин.

Слід зауважити, що під впливом досліджуваного фізичного чинника покращувалися також морфометричні показники плечової та великогомілкової кісток у



експериментальних тварин (див. табл. 6, 7). Так, виявлено, що довжина плечової кістки, ширина її діафіза, ширина дистального епіфіза після впливу магнітолазерних променів суттєво не відрізнялися від аналогічних морфометричних параметрів у контрольних тварин. У цих експериментальних умовах лише ширина проксимального епіфіза була меншою за аналогічну контрольну величину і статистично достовірно від неї відрізнялася.

При морфометричному вивченні великогомілкової кістки виявлено, що під впливом магнітолазерної терапії всі досліджувані параметри, крім ширини дистального епіфіза, суттєво не відрізнялися від аналогічних величин у інтактних тварин. Все це свідчить про позитивний вплив магнітолазерного опромінення на структуру кістки та компенсаторно-адаптаційні процеси в ній при експериментальному остеопорозі. Світлооптично виявлено також суттєве покращення структури досліджуваних кісток (рис. 5, 6).

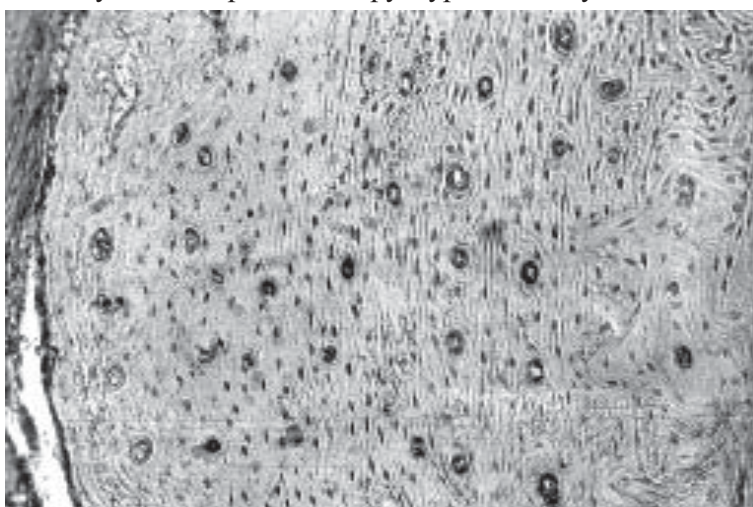
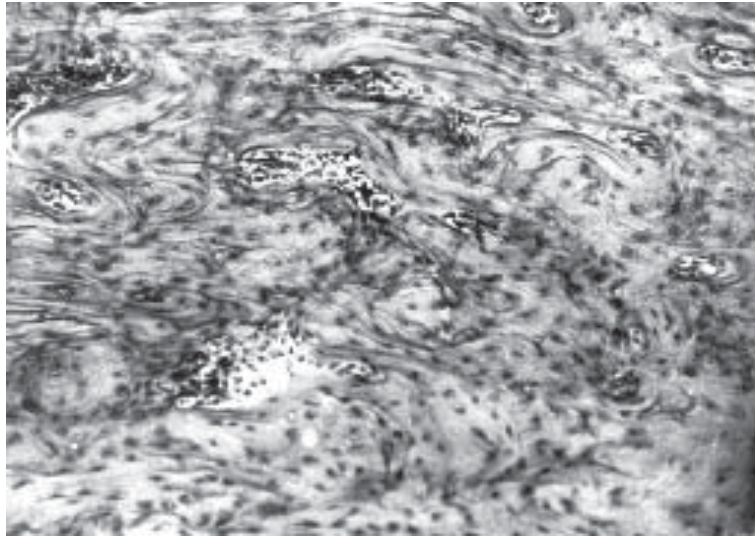


Рис. 5. Покращення структури кісткової тканини великогомілкової кістки при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу, коригованій магнітолазерним опроміненням. Спостереження № 41. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 140$ .

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що магнітолазерне опромінення у тварин з експериментальним остеопорозом суттєво знижує ступінь перекисного окислення ліпідів та ендогенної інтоксикації, покращує антиоксидантний захист організму, загальний імунний гомеостаз, стан мінерального обміну та структуру кісток скелета.

Слід відзначити, що останнім часом для покращення регенерації уражених органів та систем все ширше застосовують магнітну та лазерну терапію [26-28]. В основі впливу лазерного світла лежить здатність переводити збуджений стан атома і молекули, спектр поглинання яких відповідає довжині хвилі лазерного променя. Активовані молекули вступають у хімічні взаємодії або передають енергію іншим молекулам, що не поглинають світло [29]. Під впливом лазера у першу чергу посилюється енергетичний обмін клітин, наростає їхня біосинтетична активність, вміст вуглеводів, білків, нуклеїнових кислот та інших речовин [30]. Лазерне світло



**Рис. 6. Покращення структури губчастої речовини великогомілкової кістки при експериментальній гіпокінетичній моделі остеопорозу, коригованій магнітолазерним опроміненням. Спостереження № 43. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 160$ .**

стимулює активність найважливіших біологічних ензимів: дегідрогенази і цитохром-оксидази, супероксиддисмутази, каталази, альдолази, АТФази, ацетилхолінестерази, кислотої та лужної фосфатази та інших ферментів клітин [26]. Під дією лазерного променя структурно-функціональної перебудови зазнають також мембрани та надмолекулярні комплекси. Нагромаджено дані про фотоіндуковані зміни проникності та структурного стану мембран, мітохондрій, лізосом та інших органел.

Одним із феноменів лазерного світла є те, що опромінення призводить до виражених змін структурного та функціонального стану біополімерів, які перебувають на значній відстані від місця опромінення. Це підтверджується даними про ефективність впливу на системи та органи внутрішньо- та позасудинного опромінення крові, а також біологічних точок акупунктури та поверхні тіла тварин у експерименті. Було встановлено посилення біологічного ефекту лазерного світла при застосуванні його разом з постійним магнітним полем напруженістю 30-50 мТл. Завдяки появі лазерних генераторів, які є джерелом світла у ближньому інфрачервоному діапазоні, стало можливим черезшкірне неінвазивне опромінення внутрішніх органів, що суттєво впливає на безпосередні та віддалені результати лікування, особливо хворих з патологією печінки та жовчних шляхів [31, 32]. Слід вказати, що глибина проникнення таких променів у тканини сягає 6 см. Крім цього, лазерні промені ближнього інфрачервоного діапазону інтенсивніше поглинаються тканинами організму.

В.С. Земсков та співавтори [33] зазначають, що використання внутрішньосудинного лазерного опромінення крові у хворих на обтураційну жовтяницю стимулює нормалізацію як клітинного, так і гуморального імунітету, завдяки чому вдається зменшити кількість ускладнень та скоротити термін лікування на 4-6 діб.

Незменшується інтерес до використання фізичних факторів спрямованого впливу на біологічні системи. Б.С. Брискін та співавтори [34] в експерименті встановили,

що черезшкірний вплив гелій-неонового лазерного опромінення на інтактну печінку сприяє зростанню функціональної активності гепатоцитів.

Змінне поле має протимікробну та протизапальну дію, а також стимулюючий вплив на репаративні процеси. Крім того, відомий ефект посилення лазерного випромінювання в магнітному полі. Через неушкоджену шкіру до печінки доходить до 38 % енергії випромінювання. Дослідження довели позитивний вплив лазерного опромінення на функціональну морфологію печінки. Дія вказаного фізичного чинника на структуру кісток не вивчалася [3].

Вищеописані дані свідчать про здатність інфрачервоних лазерних променів в оптимальних дозах позитивно впливати на резистентність організму та на підвищення адаптаційних резервів його органів і систем. Наше дослідження показало, що даний фізичний чинник позитивно впливає і на перебіг адаптаційно-компенсаторних процесів у кістках скелета при експериментальному остеопорозі. Це свідчить про доцільність використання магнітолазерного опромінення в комплексному лікуванні даної патології.

### Література

1. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
2. Хилькин А.М., Светлов В.А. Моделирование поражений сердца и сосудов в эксперименте. – М.: Медицина, 1979. – 384 с.
3. Хайне Х. Остеопороз – Морфологическая и патофизиологическая картина. Механизм действия антигомотоксических препаратов // Биологическая терапия. – 2001. – № 1. – С. 28-30.
4. Трифтаниди Л.А. Влияние гидрокортизона на костную ткань крыс // Закономерности морфогенеза опорных структур позвоночника и конечностей на различных этапах онтогенеза. – Ярославль. – 1986. – С. 101-108.
5. Дедух Н.В., Бенгус Л.М. Гистоцитопічні аспекти аліментарного остеопорозу // Вісник морфології. – 2000. – Т. 83, № 1. – С. 83-85.
6. Рогачева И.В. Влияние кальцитрина и ретаболила на состояние бедренных костей при гипокинезии // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – № 4. – С. 53-56.
7. Chen M., Jee S., Ke H. Adaptation of cancellous bone to aging and immobilization in grating rats // Anat. Res. – 1992. – N 3. – P. 317-334.
8. Воложин А.И., Ступаков Г.П., Давыдова Н.Г. Изменение механических свойств бедренной кости и челюстей у собак при остеопорозе, вызванном однократным острым тотальным облучением // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1990. – № 4. – С. 44-46.
9. Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А., Пак Гван Гор. Морфофункциональная характеристика эндоста в связи с проблемой ремоделирования кости // Архив патологии. – М.: Медицина, 1998. – Т. 60, № 5. – С. 19-23.
10. Mason D., Hillam R., Scerry T. Constitutive in vivo mRNA expression by osteocytes of beta-actin, osteocalcin, connexin-43, JGF-1, c-fos and c-jun, but not TNF-alpha nor tartrateresistant acid phosphatase // J. Bone Miner. Res. – 1996. – Vol. 11, N 3. – P. 350-357.
11. Хэм А., Кормак Д. Гистология. – М.: Мир, 1983. – Т. 3. – 293 с.
12. Elmardi A., Katchburian M., Katchburian E. Electron microscopy of developing calvaria reveals images that destroy osteocites during bone resorbtion // Calcif. Tisc. int. – 1990. – Vol. 46, № 4. – P. 239-245.
13. Maeima-Ikeda A., Aoki M., Tsuritani P. Chick osteocyte-derived protein inhibits osteoclastic bone resorbtion // J. Biochem. – 1997. – Vol., 322, N 1. – P. 245-250.



14. Hattersley A.T., Meeron K., Burrin J. The effect of long-and short-term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels // *Calcif. Tissue Int.* – 1994. – Vol. 5, N 3. – P. 198-202.
15. Kundurovich Z., Hrnjicevich M., Causevich A. The effects of gypsum cuff stress provocation on the level of Ca and the body weight in rats // *Arch. Biol. Yugosl.* – 1989. – Vol. 27, N 7. – P. 79-80.
16. Декларацийний патент на винахід 38479 А. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського / Гнатюк М.С., Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич І.В. Спосіб моделювання остеопорозу. Заявка № 2000074093 від 11.07.2000 р. – Опубл. 15.05.2001 р. – бюл. № 4.
17. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 218 с.
18. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов с тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. дело.* – 1981. – № 8. – С. 493-495.
19. Корочкин И.М., Чукаева И.И., Литвинова С.Н. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови больных острым инфарктом миокарда // *Лаб. дело.* – 1988. – № 9. – С. 15-18.
20. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-35.
21. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem.* – 1959. – Vol. 89. – P. 70-77.
22. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-19.
23. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – Киев: Здоров'я, 1978. – 158 с.
24. Гриневиц Ю.А., Алферова А.М. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // *Лаб. дело.* – 1981. – № 8. – С. 493-495.
25. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 292 с.
26. Галиденко В.С., Котенева В.М., Бондарчук В.И. Лазеропунктура в лечении хронических обструктивных заболеваний печени // *Психовегетативные аспекты внутренней патологии.* – Тверь, 1992. – С. 79-80.
27. Азимов А.В., Ворошейкин В.М., Садыков Р.А. Морфологические оценки репаративных процессов на раневой поверхности печени при воздействии лазером и плазменным скальпелем // *Мед. ж-л Узбекистана.* – 1992. – № 6. – С. 57-60.
28. Попович В.И. Низко Энергетические лазеры в профилактике и лечении местных лучевых осложнений // *Вопр. онкологии.* – 1992. – Т. 38, № 4-6. – С. 643-651.
29. Плетнев С.Д. Применение электромагнитных волн ММ-диапазона в клинической медицине // *Сб. докл. 10-го Российского симпозиума с международным участием “Миллиметровые волны в медицине и биологии”.* – М.: Медицина, 1995. – С. 9-10.
30. Гринштейн Ю.И., Захаров В.Г. Опыт применения эндоваскулярного облучения крови светом гелий-неонового лазера у больных с хроническим гломерулонефритом и нарушением функции почек // *Тер. архив.* – 1992. – Т. 64, № 8. – С. 57-59.
31. Байбеков И.М., Ворошейкин В.М., Артыпов Ш.Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ультраструктуру и пролиферацию клеток печени при экспериментальном гепатите и циррозе // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* – 1992. – Т. 113, № 4. – С. 424-427.
32. Струсов В.В., Уткин Д.В., Мусаева С.Р. КВЧ-терапия в эндохирургии острого холецистита // *Эндоскопическая хирургия.* – 1995. – № 4. – С. 27-29.
33. Земсков В.С., Киселева А.Ф., Скиба В.В. Особенности патоморфогенеза общего желчного протока при холестазах // *Врач. дело.* – 1992. – № 2. – С. 78-80.
34. Брискин Б.С., Иванов А.Е., Этков П.В. Холедохолитиаз: проблемы и перспективы // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – № 4. – С. 76-79.

## II. СПЕЦІАЛЬНА ЧАСТИНА

### 1. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

#### *1.1. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з гастроентерологічною патологією*

Шлунково-кишковий тракт як одна із підсистем метаболізму мінералів кісткової тканини бере активну участь у підтримці вікової константи кісткової маси. Патологічні зміни у підсистемах кісткового метаболізму призводять до розвитку станів у формі остеопенії чи остеопорозу [2]. Запальні процеси гастродуоденальної зони можуть у значній мірі вплинути на функціональний стан опорно-рухового апарату за рахунок порушення кальцій-фосфорного гомеостазу. Спожитий людиною кальцій потрапляє у шлунково-кишковий тракт, де відбувається його часткова абсорбція. Місцем найефективнішого всмоктування кальцію у травному тракті є дванадцятипала кишка та початковий відділ порожньої кишки. Зрозуміло, що основна роль у забезпеченні організму кальцієм належить кишкам. Для всмоктування кальцію у кишечнику необхідний вітамін D. Його активний метаболіт - 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитріол) стимулює синтез в ентероцитах кальційзв'язуючого білка кальбіндину, який контролює всі етапи трансцелюлярного транспорту кальцію [3]. При хворобах шлунково-кишкового тракту порушується всмоктування мінералів і вітаміну D. Це призводить до зменшення надходження кальцію у кісткову тканину, зниження мінеральної щільності кісткової тканини – остеопорозу [4].

На зменшення абсорбції кальцію у кишечнику впливає зниження кислотності шлункового соку, що спостерігається при атрофічному гастриті. Можливе порушення абсорбції у кишечнику кальцію при гастректомії, накладанні гастродуоденального анастомозу, вживанні медикаментів, які негативно впливають на кальцієвий баланс [5]. Кишкова остеопатія може розвинути у хворих як у віддаленому періоді після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті з приводу ускладненої виразкової хвороби [6, 7], так і при запальних захворюваннях кишечника [8]. Порушення метаболізму основних мікроелементів кістки при гастроентерологічній патології можуть поглиблювати екзогенні фактори ризику остеопорозу, до яких належать недостатнє вживання молочних продуктів та недостатнє надходження кальцію до організму, дефіцит вітаміну D у продуктах харчування, гіпокінезія чи надмірне фізичне навантаження, зловживання алкоголем, кофеїном, куріння, тривале застосування медикаментів, які порушують кальцієвий баланс [5, 9].

Мінеральна щільність кістки при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та роль даної патології у виникненні остеопорозу вивчена недостатньо. Між тим, своєчасна діагностика ознак остеопенії має практичне значення для попередження

прогресування втрати кісткової маси та ризику переломів. Враховуючи, що остеопороз майже не має специфічних клінічних проявів, аж до виникнення переломів, необхідним стає виявлення хворих з початковими порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Діагностика порушень МЩКТ на доклінічному етапі дозволить виділити фактори ризику у хворих з гастроентерологічною патологією і запобігти прогресуванню захворювання, оскільки лікування хворих на остеопороз довготривале і не завжди ефективне. Це свідчить про актуальність мети дослідження – вивчення впливу гастроентерологічної патології на функціональний стан кісткової тканини, її мінеральну щільність та частоту виникнення остеопорозу.

Нами були обстежені 64 хворих з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки у фазі загострення віком 17-74 роки, 14 жінок, 50 – чоловіків та 15 хворих із хронічним гастродуоденітом віком 17-63 роки (6 жінок, 9 – чоловіків). Серед обстежених хворих з виразковою хворобою 20 були із легким перебігом захворювання, 19 – із перебігом середньої тяжкості та 15 – із тяжким перебігом хвороби. Незалежно від тяжкості перебігу, була виділена група хворих із супровідним хронічним панкреатитом – 10 осіб. Для дослідження катамнезу захворювання була виділена група хворих із 15 чоловік (віком 17-64 роки, 4 – жіночої статі, 11 – чоловічої), що спостерігалися у динаміці протягом року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Обстежуваних було стандартизовано за віком, статтю, індексом маси тіла і характером харчування.

Усім досліджуваним проводилось всебічне клінічне обстеження із застосуванням лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі даних фіброзофагогастродуоденоскопії із аналізом біопсійного матеріалу із цибулини дванадцятипалої кишки, антрального відділу та тіла шлунка. Цитологічні препарати фарбували за методом Гімни з метою визначення обсіювання слизової *Helicobacter pylori* (HP). Ступінь обсіювання (I, II, III) HP оцінювали згідно з рекомендаціями Л.Й. Аруїна [10]. Гастроідуоденобіоптати зафарбовували гематоксиліном і еозином, залізним гематоксиліном за Гейденгейном та елективним методом за В.А. Самсоновим [11]. Морфометрично за Г.Г. Автанділовим [12] вимірювали висоту покривного епітелію, а також визначали відносну частку лімфоцитів і плазмоцитів [13]. Кислотопродукуюча функція шлунка визначалась методом інтрагастральної комп'ютерної рН-метрії.

Для вивчення МЩКТ застосовували двофотонний рентгенівський денситометр (DPX-A, "Lunar", США), мінеральну щільність визначали у чотирьох поперекових хребцях ( $\text{г/см}^2$ ). За допомогою комп'ютерних програм зіставляли отримані показники (%) із відповідними у здорових осіб репрезентативних груп.

При аналізі денситометричних показників обстежуваних хворих з гастроентерологічною патологією було діагностовано дефіцит кісткової маси різного ступеня у 68 %, і лише у 32 % хворих мінеральна щільність кісткової тканини відповідала кістковій масі здорових осіб відповідного віку. Розподіл хворих за віковою категорією показав, що демінералізація кісткової тканини була виявлена у 3-х осіб віком до 20 років, у 31 – віком 20-50 років і у 20-ти – віком 50-70 років. Враховуючи, що серед хворих

із демінералізацією кістки були переважно чоловіки (75 %) працездатного віку (20-50 років), у яких у нормі фізіологічна втрата кісткової маси за рік дорівнює лише 0,3-0,5 % і при цьому практично не порушується гомеостатично збалансований процес утворення та резорбції кісткової тканини [15], виявлене швидке зниження піка кісткової маси у цих хворих могло бути зумовлено порушенням кісткового метаболізму, тому фактори, які сприяли цим змінам, потребували дослідження.

Відповідно до стану МЩКТ хворі були розподілені на п'ять груп. Першу групу сформували хворі (25 чоловік) у яких, за даними рентгенівської адсорбціометрії, не були виявлені порушення МЩКТ. Другу групу склали хворі (11 чоловік), у яких зміни МЩКТ відповідали початковим порушенням – остеопенії I ступеня. У третю групу увійшли хворі (16 чоловік) із МЩКТ, що відповідала остеопенії II ступеня. Четверту групу склали хворі (10 чоловік) із порушенням кісткової щільності у формі остеопенії III ступеня. П'ята група складалась із хворих (18 чоловік) із вираженими порушеннями МЩКТ, що відповідала остеопорозу.

Клінічна характеристика хворих першої групи полягала в наступному: тривалість захворювання коливалась від 1,5 до 6 років, перебіг його переважно був легким і тільки у 6 пацієнтів – середньої тяжкості та у 2-х – тяжкий. Більшість хворих цієї групи (67 %) не курили, не зловживали алкоголем, приймали антихелікобактерну терапію під час загострення виразкової хвороби згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу. Тяжкість захворювання у хворого В. 37 років була обумовлена шлунково-кишковою кровотечею з приводу активної виразки дванадцятипалої кишки, яка була припинена консервативними методами лікування; тривалість виразкового анамнезу у хворого на час обстеження була 4 роки. Тяжкий перебіг виразкової хвороби у хворої Р., 74 роки, був обумовлений субкомпенсованим стенозом, однією із причин його розвитку було невірне ставлення хворої до свого захворювання (самостійне лікування загострень тільки антисекреторними препаратами), задокументований виразковий анамнез на час обстеження – 6 років.

У формуванні остеопорозу значну роль відводять масі тіла. У хворих першої групи індекс маси тіла дещо перевищував показники контрольної групи і відповідав показникам субкомпенсованого ожиріння –  $28,53 \pm 0,73$  (кг/м<sup>2</sup>), у контрольній групі –  $25,42 \pm 1,1$  (кг/м<sup>2</sup>).

При гістологічному дослідженні біоптатів слизової гастродуоденальної зони хворих з остеопенією I ступеня, під час загострення виразкової хвороби виявлено переважно слабкий та середній ступінь обсіювання НР на тлі ознак хронічного гастродуоденіту. За даними інтрагастральної рН-метрії у більшості хворих цієї групи (23 особи) була зареєстрована помірна шлункова гіперацидність, у двох – спостерігалася нормоцидність.

Результати ендоскопічного і гістологічного дослідження виявили факт мінімального ступеня активності запального процесу у слизовій оболонці цибулини дванадцятипалої кишки, а також в антральному відділі та тілі шлунка. Так, лише у 5-ти хворих із 25 досліджених відмічено наявність атрофічних змін у слизовій дванадцятипалої кишки, помірне зниження висоти покривного епітелію ворсинок цибулини

на 9,54%. Зниження висоти самих ворсинок поєднувалося із набряком та розширенням їх основи, посиленням лімфо- і плазмочитарної інфільтрації та колагенізації стромы, середнім ступенем обсіювання НР.

У решти пацієнтів висота покривних епітеліоцитів, ширина та висота ворсинок не відрізнялася від контрольних показників. Хоча у них виявлено прояви посилення повнокрів'я і клітинної інфільтрації. Цитоплазма покривних епітеліоцитів виглядала зернистою із наявністю дрібних вакуолей. Ядра переважно розміщувалися базально. Поряд із їх гіперхромією відмічалася гіпохромія. Слиз покривав апікальну поверхню епітеліоцитів серед якого виявлялися поодинокі мікроорганізми типу НР.

Характерно, що атрофічні зміни слизової цибулини дванадцятипалої кишки, які відмічені у 5-ти пацієнтів даної групи, а також мінімальні морфологічні прояви дуоденіту решти хворих поєднувалися із проявами поверхневого хронічного гастриту з переважним ураженням антрального відділу шлунка та практично відсутністю змін слизової тіла шлунка. Ендоскопічним дослідженням антрального відділу шлунка відмічено строкатість проявів гіперемії, зернистість, пухкість і легку ранимість слизової. Гістологічно макроскопічні зміни проявлялись у потовщенні слизової, набряку стромы, гіперемії та значній клітинній інфільтрації.

Суттєвих змін у кальцій-фосфорному обміні та інтенсивності процесів кісткового ремодулювання (табл. 1) у хворих I-ї групи не виявлено. Спостерігалася лише тенденція до гіпокальціємії. Біохімічні маркери кісткового метаболізму відповідали задовільним показникам стану кісткової маси у хворих I-ї групи (табл. 1-3).

Таблиця 1

**Мінеральна щільність кістки поперекового відділу хребта  
у хворих на виразкову хворобу**

Група обстежених	BMD г/см <sup>2</sup>			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
I	1,148±0,01	1,218±0,01	1,246±0,01	1,219±0,01
II	1,052±0,04	1,132±0,01	1,159±0,02	1,183±0,06
III	0,981±0,02	1,094±0,02	1,105±0,02	1,059±0,03
IV	0,924±0,02	1,017±0,03	1,023±0,03	1,020±0,02
V	0,829±0,02	0,888±0,02	0,902±0,02	0,891±0,03

Таблиця 2

**Мінеральна щільність кістки поперекового відділу хребта у хворих  
на виразкову хворобу ( % від показників групи Young Adult )**

Група обстежених	Young Adult (%)			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
I	98,86±0,99	99,10±0,99	101,7±0,85	99,33±1,08
II	90,66±3,38	91,33±1,20	93,33±1,20	94,66±0,33
III	83,15±1,70	89,08±1,21	90,15±1,57	86,30±2,64
IV	83,15±1,70	89,08±1,21	90,15±1,57	86,30±2,64
V	72,18±1,63	72,29±1,94	73,53±1,62	71,00±1,71

Таблиця 3

**Мінеральна щільність кістки поперекового відділу хребта хворих на виразкову хворобу (відхилення від пікової кісткової маси здорових людей молодого віку)**

Група обстежених	Т			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
I	-0,01±0,09	-0,004±0,10	0,16±0,09	0,08±0,11
II	-0,90±0,31	-0,90±0,12	-0,60±0,12	-0,80±0,30
III	-1,42±0,16	-1,12±0,13	-1,01±0,15	-1,65±0,09
IV	-1,88±0,17	-1,78±0,19	-1,73±0,30	-1,75±0,14
V	-2,75±0,17	-2,94±0,19	-2,8±0,19	-3,09±0,19

Хворі II-ї групи спостерігались гастроентерологами з приводу гастродуоденальної патології протягом 5-20 років, що відображалось на перебігу захворювання та розвитку ускладнень. Серед хворих другої групи збільшився відсоток хворих з середньою тяжкістю захворювання – 6 хворих із середньою тяжкістю перебігу та 2 хворих із тяжким перебігом хвороби. Всі хворі даної групи курили, від 4 до 15 цигарок на добу. Двоє хворих із тяжким перебігом виразкової хвороби протягом декількох років приймали короткочасно – два тижні, антациди, що містять солі алюмінію. Жоден із хворих даної групи алкоголем не зловживав.

За даними ендоскопічного та гістологічного досліджень, у пацієнтів II-ї групи хронічний дуоденіт без ознак атрофії виявлено у 4-х хворих і із атрофією слизової у – 6. Ворсинки стали короткими, простір між ними був розширений. Морфометрично встановлено, що зменшення висоти покривного епітелію на 11,2% відбувається переважно на рівні верхньої третини ворсинок і не змінюється у нижній. Характерно, що дуоденальні залози були суттєво змінені. Як правило, їх епітелій приплюснутий, а просвіт залоз розширений.

У досліджуваній групі відмічено збільшення келихоподібних клітин та гіперпродукцію слизу. У ньому виявлялися мікроорганізми типу НР. Ступінь колонізації їх у 6-и випадках відповідав середньому, у 4-х – сильному і лише в 1-у випадку – слабкому.

Морфометрично встановлено, що на відміну від I-ї групи, хронічний атрофічний дуоденіт супроводжувався ураженням як антрального відділу шлунка у вигляді хронічного атрофічного антрального гастриту без ураження залоз, так і слизової тіла шлунка, що виражалось переважно хронічним поверхневим гастритом.

При гістологічному дослідженні антрального відділу шлунка відмічено помірний пікноз ядер, зернистість цитоплазми та вогнищеву десквамацію покривного епітелію, а також гіперемію та значну клітинну інфільтрацію строми. Об'ємна щільність лімфоцитів становила 8,7±0,9 (%), плазмоцитів 16±0,8 (%) і була суттєво збільшена порівняно з контрольними даними. Кількість нейтрофілів збільшувалась, але цей показник активності запального процесу, статистично достовірно не змінювався відносно рівня практично здорових людей. Особливостями клітинного складу інфільтрату було утворення лімфоїдних скупчень. Кількість міжепітеліальних лімфоцитів теж суттєво збільшувалась. Вони розміщувались переважно під базальним відділом епітеліоцитів і інколи між ними, відмежовуючись світлою облямівкою. Щільність судин перевищувала показники відносної фізіологічної норми на 47,6%.



Аналіз кальцій-фосфорного обміну показав, що у хворих цієї групи була гіпокальціємія  $2,11 \pm 0,01$  (ммоль/л) відносно здорових осіб контрольної групи –  $2,44 \pm 0,02$  (ммоль/л), ( $P < 0,001$ ) на фоні збереженої добової екскреції кальцію із сечею  $4,50 \pm 0,34$  (ммоль/л), у контролі –  $4,76 \pm 1,20$  (ммоль/л). Отримані дані свідчать про порушення резорбції кальцію у кишечнику при збереженні порогу його виведення із організму.

Враховуючи, що рівень кальцію у крові є фізіологічною константою і при його порушенні повинні включатись механізми регуляції даних змін: фільтрація та реабсорбція кальцію у нирках, “вимивання” його із кісток, було проаналізовано біохімічні показники метаболізму кістки. Оцінка біохімічних процесів формування та резорбції кістки показала збереження балансу даних процесів у хворих II групи. Активність лужної фосфатази сироватки крові  $1,46 \pm 0,18$  (ммоль/(с. л)) відповідає даним контрольної групи –  $1,34 \pm 0,21$  (ммоль/(с. л)), рівень оксипроліну сироватки крові достовірно був незмінений  $35,26 \pm 2,45$  (мкмоль/л), у контролі –  $29,01 \pm 2,16$  (мкмоль/л). На даній стадії остеопорозу порушень показників біохімічних маркерів кісткового метаболізму відносно осіб контрольної групи нами не виявлено.

Як вказано у таблицях 1-3, у пацієнтів II-ї групи спостерігалось достовірне зниження МШКТ поперекових хребців ( $L_1-L_4$ ) на 10-15% відносно піку кісткової маси людей молодого віку і втрата 7-8% кісткової маси порівняно з хворими I групи (рис. 1).

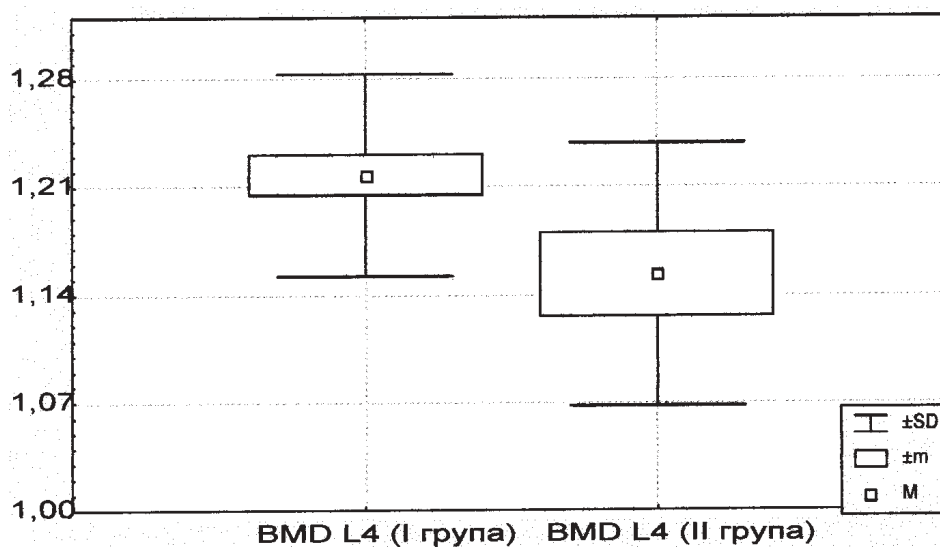


Рис. 1. Порівняння МШКТ у хворих I та II груп: M – середнє арифметичне значення величин; m – помилка середнього значення; SD – стандартне відхилення.

Хоча клінічних проявів дефіциту кісткової маси при опитуванні та огляді хворих зареєстровано не було.

Тривалість захворювання у III групі хворих в середньому була понад 10-15 років, більшість з них (9 чоловік) періодично, протягом 2-3-х тижнів, приймали антациди, що містять солі алюмінію, та більшість (12 чоловік) мали шкідливі звички. Тривалий перебіг захворювання, не завжди адекватне лікування під час загострення, зловживання алкоголем та палінням, вплинули на тяжкість проявів хвороби. Серед пацієнтів даної групи із легким перебігом було 2 хворих, середньої тяжкості – 8, тяжким перебігом – 5 хворих. У 9 хворих при поступленні спостерігалась виражена гіперацидність шлункового соку, у 4 – помірна гіперацидність та 2 – нормоцидність. У 11 пацієнтів обстеження слизової гастродуоденальної зони відповідало середньому ступеню, у 4 – сильному.

За даними морфологічного дослідження у всіх пацієнтів даної групи виявлено ознаки хронічного дуоденіту, у 10-и хворих – атрофічного. Необхідно зазначити, що хронічний дуоденіт поєднувався у 12-и випадках із хронічним антральним гастритом із ураженням залоз і у 3-х без ураження залоз. В той же час у гастробіоптатах слизової тіла шлунка виявлено 3 випадки хронічного гастриту із ураженням залоз, 4 – без ураження залоз і у 8 – ознаки хронічного поверхневого гастриту, що свідчить про наявність у всіх пацієнтів даної групи хронічного поверхневого гастродуоденіту.

При дослідженні слизової цибулини дванадцятипалої кишки морфологічні зміни проявлялися в стоншенні слизової оболонки, атрофії дуоденальних залоз та зменшенні висоти покривних епітеліоцитів у всіх відділах ворсинок. Строма останніх була густо інфільтрована лімфоцитами та плазмоцитами. Зустрічалися поодинокі нейтрофіли.

При проведенні фіброгастроскопії у хворих на хронічний атрофічний дуоденіт у поєднанні з хронічним атрофічним антральним гастритом з ураженням залоз відмічено стоншення слизової антрального відділу шлунка, її блідість і просвічування судинного малюнка. З боку судин відмічено нерівномірність їх просвіту, а саме, чергування звуження і розширення.

Гістологічно виявлено нерівномірне стоншення слизової оболонки, атрофію залоз, дистрофію і кишкову метаплазію епітелію, дифузну лімфоплазмодитарну інфільтрацію. Об'ємний вміст лімфоцитів порівняно з нормою був збільшений у 5,0 разів, а плазмоцитів у 2,2 рази. Значного зростання кількості нейтрофілів не відмічено. Як і у попередніх групах хворих міжепітеліальні лімфоцити виявлялися у значній кількості –  $14,2 \pm 0,5$  (на 100 епітеліоцитів),  $P < 0,001$ . Характерною особливістю морфометричного стану слизової оболонки антрального відділу шлунка було статистично достовірне зниження висоти покривних епітеліоцитів. Високий ступінь колонізації НР відмічено у 6-ти хворих, середній – у 5-ти і у 1-го – легкий. Таким чином, ми не спостерігали відповідності між ураженням слизової антрального відділу шлунка і ступенем НР обстеження.

Розвиток хронічного дуоденіту та дистрофічних змін у слизовій гастродуоденальної зони, при НР-асоційованій інфекції, сприяли порушенню всмоктування кальцію у даної групи хворих. Про це свідчило збереження низького рівня кальцію у крові  $2,15 \pm 0,03$  (мкмоль/л),  $P < 0,05$ , як і у попередніх групах обстеження. Аналіз даних виведення кальцію із організму та біохімічних показників ремоделювання кістки свідчив, що у хворих даної групи включаються захисні механізми підтримки

константи рівня кальцію у сироватці крові. При порівнянні із даними хворих першої групи спостерігалася тенденція до зменшення добової екскреції кальцію та неорганічного фосфору із сечею. Практично у 1,5 рази збільшився у пацієнтів III групи рівень оксипроліну сироватки крові  $50,39 \pm 4,40$  (мкмоль/л),  $P < 0,01$ , основного маркера резорбції кістки, при збереженні у межах норми маркера утворення кісткової тканини – лужної фосфатази  $1,55$  (ммоль/(с.л)). Отримані дані свідчать про прискорення темпів ремоделювання кістки за рахунок резорбції.

У пацієнтів III-ї групи спостерігалось достовірне зниження МЩКТ поперекових хребців ( $L_1-L_4$ ) на 16-20% відповідно до піка кісткової маси (табл. 1-3) і на 11-15% від МЩКТ у хворих I групи (рис. 2). Об'єктивні дані демінералізації кісткової тканини в даній групі хворих поєднувались із достовірним зниженням індексу маси тіла до  $21,53 \pm 0,95$  (кг/м<sup>2</sup>) порівняно із особами контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

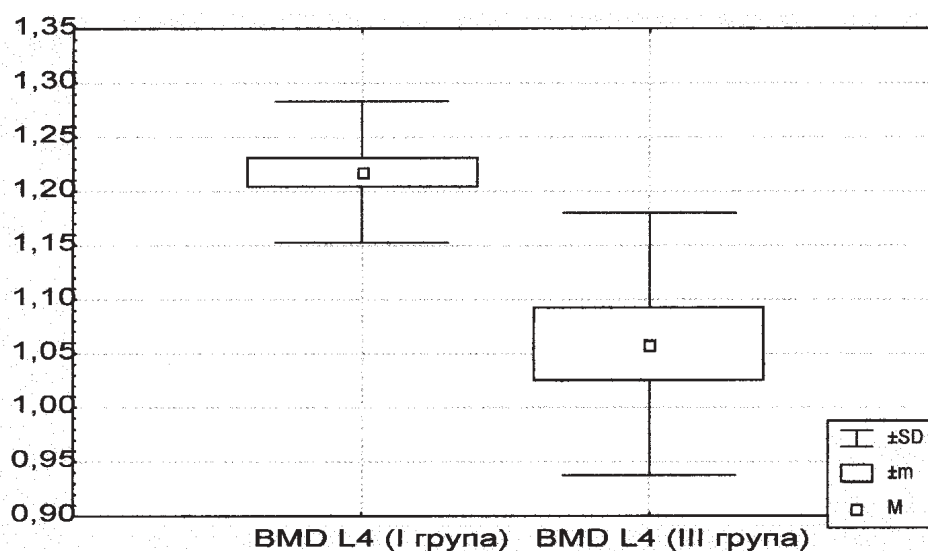


Рис. 2. Порівняння МЩКТ у хворих I та III груп.

Клінічні симптоми дефіциту кісткової маси були не виражені і проявлялися лише у 4 хворих наявністю немотивованої загальної слабкості та у 2 хворих – травматичними переломами в анамнезі та осалгіями.

За ступенем тяжкості перебігу захворювання та наявності факторів ризику щодо остеопорозу хворі IV групи практично не відрізнялися від хворих III групи, хоча мали більш яскраво окреслену клінічну картину. Більшість із них (9 чоловік) скаржились на наявність больового синдрому у хребті різної інтенсивності та тривалості, немотивовану слабкість (6 чоловік), у 4 хворих в анамнезі були тріщини та переломи при незначних травмах. За даними денситометрії, МЩКТ в досліджуваних хребцях ( $L_1-L_4$ ) достовірно була знижена ( $P < 0,01$ ) відносно піка кісткової маси відповідної статі (табл. 2) та на 20% – порівняно із показниками I-ї групи (рис. 3). Індекс маси

тіла був пониженим відносно осіб контрольної групи  $20,87 \pm 0,54$  (кг/м<sup>2</sup>),  $P < 0,01$ , хоча практично не відрізнявся від індексу маси тіла хворих III групи. Тенденція порушення кальцій-фосфорного обміну, яка була відмічена у хворих з остеопенією II ступеня (III група) зберігалася і у хворих із остеопенією III ступеня (IV група). На темп втрати кісткової маси у хворих IV групи впливали стійкі дистрофічні зміни у тонкому кишечнику – атрофічний гастродуоденіт із вираженими дистрофічними змінами у слизовій шлунка, дванадцятипалої кишки на фоні збереженої кислотоутворювальної функції шлунка та високого ступеня обсіювання слизової гастродуоденальної зони (8 чоловік – високий ступінь, 2 – середній ступінь).

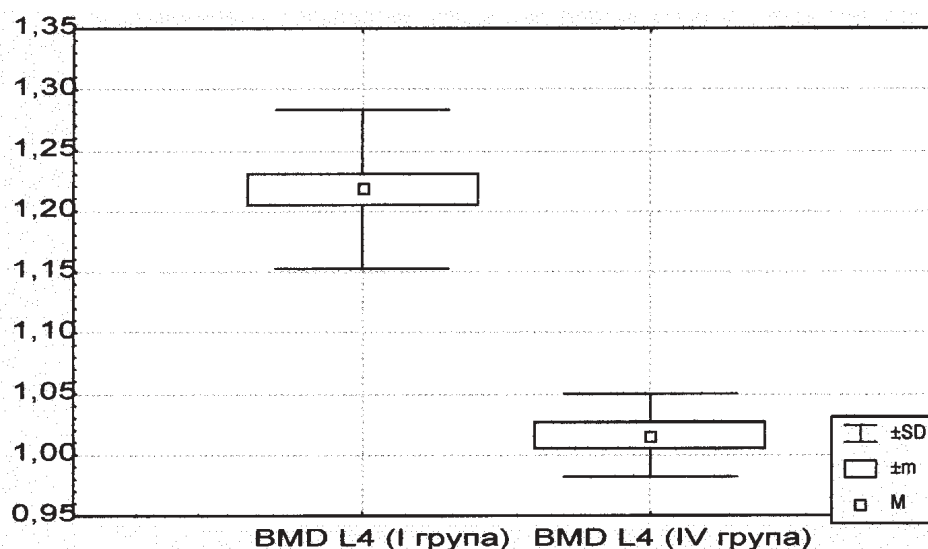


Рис. 3. Порівняння змін МЩКТ у хворих I та IV груп.

Про поглиблення процесів резорбції кісткової тканини у хворих з остеопенією III ступеня порівняно із хворими з остеопенією II ступеня свідчило подальше підвищення рівня оксипроліну сироватки крові  $60,29 \pm 4,46$  (мкмоль/л) (у хворих III групи –  $50,39 \pm 4,40$  (мкмоль/л)) та помірне зростання у сироватці крові рівня кальцію  $2,23$  (мкмоль/л), (у хворих III групи –  $2,15$  мкмоль/л). Реабсорбція кальцію у нирках не змінювалась, дані добової екскреції кальцію із сечею відповідали даним хворих III групи та показникам контрольної групи –  $4,19 \pm 0,57$  (ммоль/л). Спостерігалася гіпофосфатемія  $0,73 \pm 0,04$  (ммоль/л),  $P < 0,05$ .

Тенденція до прискорення темпу ремоделювання кістки за рахунок переважання процесів резорбції кісткової тканини над процесами її утворення, яка відмічалася у хворих третьої та четвертої груп, мала місце також і у хворих V групи – із демінералізацією кістки у формі остеопорозу. У більшості хворих даної групи (8 чоловік) був тяжкий перебіг захворювання, серед яких 5 хворих перенесли резекцію шлунка за Більрот II, у 2 хворих розвинувся дампінг-синдром легкого та середнього ступеня

тяжкості. Всі хворі (12 чоловік) цієї групи курили понад 10 років, 9 хворих тривалий час (періодично протягом 3 років) приймали антациди із вмістом солей алюмінію.

При аналізі даних гістологічного дослідження біоптатів слизової гастродуоденальної зони у 9 хворих спостерігався високий ступінь обсіювання слизової НР, у 3 – середній ступінь. Кислотоутворююча функція шлунка була дещо зниженою (можливо, під впливом антисекреторних препаратів) у 4 хворих, у 5 – гіперацидність виражена тотальна, у 2 – гіперацидність помірна. У пацієнтів V групи, при порівнянні гістологічної картини слизової гастродуоденальної зони з такою у хворих IV групи, спостерігалися більш виражені дистрофічні зміни у слизовій дванадцятипалої кишки із перебудовою та склерозом слизової антрального відділу шлунка.

Показники кальцій-фосфорного обміну свідчили про збереження тенденції до гіпокальціємії  $2,33 \pm 0,05$  (ммоль/л) порівняно із показниками контрольної групи і гіперкальціємії відносно хворих із остеопенією I ступеня (II група). Рівень неорганічного фосфору у сироватці крові  $0,86 \pm 0,08$  (ммоль/л) та його добова екскреція із сечею  $13,83 \pm 1,63$  (ммоль/л) практично відповідали показникам контрольної групи.

Біохімічні маркери кісткового метаболізму свідчили про інтенсивність процесів резорбції кістки. Рівень оксипроліну сироватки крові у хворих із остеопорозом залишався достовірно високим і дещо перевищував його у хворих IV групи (рис. 4) при практичному збереженні у межах норми активності лужної фосфатази, показника формування кісткової тканини  $1,49 \pm 0,06$  (ммоль/(с.л)).

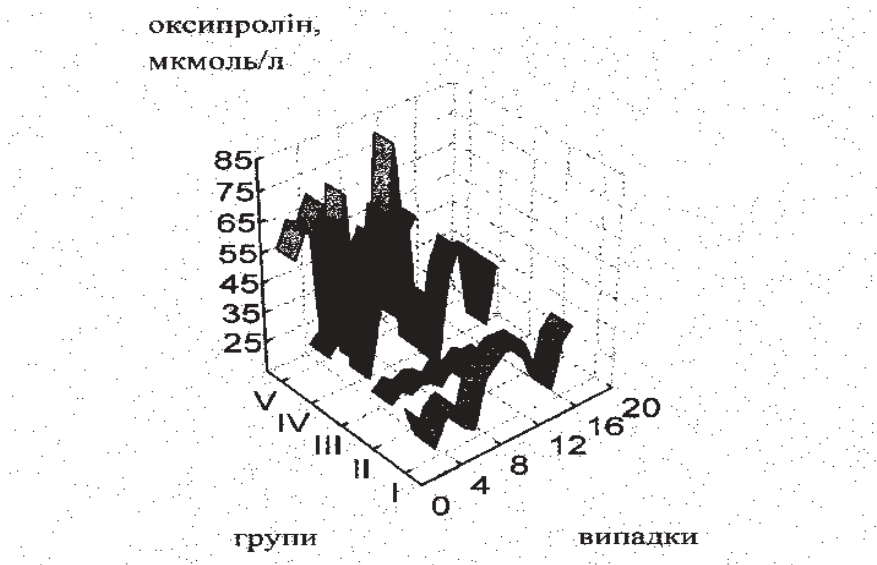


Рис. 4. Порівняння рівнів оксипроліну сироватки крові між групами хворих.

Порушення гомеостазу основних мікроелементів кістки та прискорення процесів резорбції при сповільненні кісткоутворення призвело до значної втрати кісткової маси у хворих V групи.

Аналіз денситометричних показників виявив у хворих із остеопорозом (V група) зменшення МЩКТ обстежуваних хребців на 25% порівняно з хворими першої групи (рис. 5). Тотальне зниження кісткової маси в обстежуваних хребцях ( $L_1-L_4$ ) виражалось у достовірних їх змінах відносно піка кісткової маси відповідної статі (табл. 2). Індекс маси тіла хворих V групи практично не відрізнявся від індексу маси тіла хворих IV групи, але був достовірно нижчим даних контрольної групи  $20,77 \pm 0,48$  (кг/м<sup>2</sup>),  $P < 0,01$ . У 5 хворих даної групи в анамнезі були переломи кісток при різних травмах, практично всі скаржилися на періодичний біль у поперековому відділі хребта, турбували осалгії.

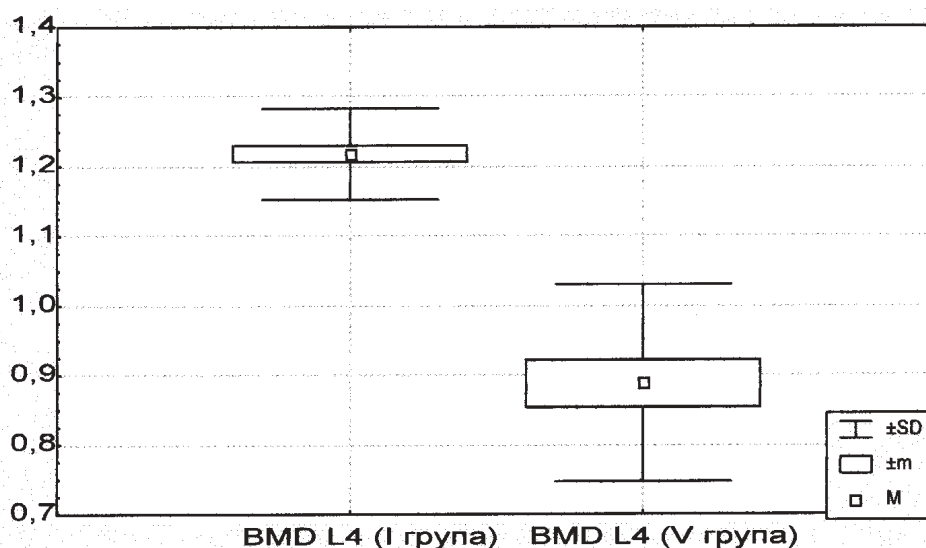


Рис.5. Порівняння змін МЩКТ у хворих I та V груп.

Отримані дані дають можливість припустити, що у хворих із частими загостреннями виразкової хвороби та тяжким перебігом захворювання розвиток хронічного атрофічного гастродуоденіту із дистрофічними змінами слизової сприяє порушенню обміну основних мінералів кісткової тканини та процесу її ремодулювання, тобто є фактором ризику розвитку вторинного остеопорозу.

З метою аналізу впливу супровідних захворювань травної системи при виразковій хворобі на всмоктування у кишечнику основних мінералів кістки та їх подальший обмін, було обстежено 10 (7 – чоловічої статі, 3 – жіночої) хворих із активною виразкою дванадцятипалої кишки та хронічним панкреатитом середнього ступеня тяжкості віком 31-66 років. Тривалість захворювання у даній групі коливалась від 2 років до 15 років. Серед обстежуваних хворих порушення МЩКТ було виявлено у 7 хворих, а у 3 – МЩКТ в обстежуваних хребцях ( $L_1-L_4$ ) відповідала даним піка кісткової маси відповідної статі. Серед хворих із порушенням МЩКТ у 2 показник T був відхилений  $< -2,5$ , що свідчило про наявність демінералізації кістки у формі остеопорозу, у 6 – відхилення відповідало остеопенії ( $T < -1$  до  $-2,5$ ). Індекс маси тіла був



зниженим порівняно із даним показником контрольної групи  $21,84 \pm 0,85$  (кг/м<sup>2</sup>). Стан кальцій-фосфорного обміну та біохімічних маркерів ремодулювання кістки відповідав даним хворих V групи дослідження. Суттєвих особливостей у кислотному стані шлункового соку та стані слизової гастродуоденальної зони у пацієнтів даної групи порівняно з хворими V групи виявлено не було.

З метою визначення початкових проявів порушення МЩКТ при гастроентерологічній патології було обстежено 15 хворих із хронічним гастродуоденітом. Серед 15 обстежених хворих зміни з боку МЩКТ було виявлено лише у 2 хворих. Хвора К., 49 років, хворіє на хронічний рецидивуючий панкреатит, легкий перебіг, та хронічний гастродуоденіт протягом 3-х років. Загострення хвороби 2 рази на рік, лікується стаціонарно, амбулаторно. Двоє пологів, лактація до 2-х місяців, менопауза 2 роки. З харчовими продуктами вживає достатню кількість кальцію, шкідливі звички відсутні, фізично активна. Переломів кісток в анамнезі немає. Дані денситометричного дослідження свідчили про зниження МЩКТ у формі остеопенії II ступеня. Індекс маси тіла хворої був у межах норми  $23,03$  (кг/м<sup>2</sup>). Дані кальцій-фосфорного обміну та дані біохімічних маркерів ремодулювання кістки відповідали даним хворих III групи. Кислотоутворююча функція шлунка була збереженою. За даними гістологічного дослідження у хворої було виявлено легкий ступінь колонізації слизової гастродуоденальної зони, хронічний поверхневий гастродуоденіт з помірним ураженням залоз дванадцятипалої кишки.

Отримані дані свідчать, що демінералізація кісткової тканини у даної хворої швидше обумовлена порушенням продукції естрогенів, а не гастроентерологічною патологією.

Хворий Ш., 23 роки, хворіє на хронічний гастродуоденіт протягом 4-х років, лікується періодично амбулаторно. Два роки палить до 8-10 цигарок на добу. Фізично активний, харчується задовільно, осалгії, переломи в анамнезі відсутні. Має дефіцит ваги – індекс маси тіла  $17,50$  (кг/м<sup>2</sup>). За даними денситометричного дослідження – демінералізація кісткової тканини у формі остеопорозу. Показники кальцій-фосфорного обміну та біохімічні маркери ремодулювання кістки відповідали даним V групи. При дослідженні кислотоутворюючої функції шлунка – гіперацидність помірна. За даними гістологічного дослідження – хронічний поверхневий гастродуоденіт без ураження залоз дванадцятипалої кишки, НР у слизовій гастродуоденальної зони не виявлено.

Отримані дані свідчать, що гастроентерологічна патологія не є ведучою причиною дефіциту кісткової маси у даного хворого.

Закономірних змін між хронічним гастродуоденітом та порушенням МЩКТ нами виявлено не було. Необхідно мати більше досліджень, щоб підтвердити чи скасувати роль хронічного гастродуоденіту у дефіциті кісткової маси, виявленої у двох хворих із даною патологією.

Для з'ясування змін стану МЩКТ у хворих з виразковою хворобою (після проведеного курсу антимікробної терапії: омепразол, де-нол, амоксицилін, метронідазол) щоденного вживання продуктів харчування з вмістом кальцію не менше 1500 мг, в динаміці, через рік спостереження, була обстежена група хворих. До неї увійшли

10 чоловіків і 5 жінок у віці 17-64 роки. За початковими даними остеопенію I ступеня мали 3 пацієнти, остеопенію II ступеня – 9, остеопенію III ступеня – 1, остеопороз – 5. При повторному обстеженні у 9 хворих (60 %) кісткова маса в обстежуваних хребцях (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) залишилася стабільною, у 5 хворих (33 %) спостерігалася посилення демінералізації кісткової тканини та у 1 хворого (7 %) – МЦКТ дещо підвищилася відносно вихідних даних. Хворі протягом року повторно не приймали курсу антимікробної терапії. Незважаючи на те, що була проведена просвітня робота, хворі продовжували курити. Під час проведення фіброезофагодуоденоскопії у 5 хворих була виявлена активна виразка цибулини дванадцятипалої кишки, у 7 – хронічний гастродуоденіт активністю запального процесу II ступеня, у 2 хворих – хронічний гастродуоденіт активністю III ступеня, у 1 хворого – хронічний гастрит з активністю процесу I ступеня. Дослідження кислотоутворюючої функції шлунка виявило помірну гіперацидність у 11 хворих, виражену гіперацидність у 1 хворого і у 3-х – нормацидність. Дані кальцій-фосфорного обміну та біохімічні маркери ремоделювання кістки відповідали змінам МЦКТ у обстежуваних хворих. Гістологічна картина через рік спостереження практично залишалася без змін. Якщо через 4 тижні після антихелікобактерної терапії ерадикація була високою і досягала 89 %, то через рік у всіх хворих був виявлений НР із різним ступенем обсіювання: у 7-ми хворих – сильний, у 5-ти – середній і 3-х – слабкий. При морфологічному дослідженні біоптатів слизової гастродуоденальної зони у всіх хворих був хронічний поверхневий гастродуоденіт – з атрофією залоз дванадцятипалої кишки у 6-ти хворих, без атрофії – у 9-ти. Отримані дані свідчать, що застосована терапія не дала стійкої ерадикації НР, що сприяло загостренню процесу протягом року та підтримці хронічних запальних змін у слизовій гастродуоденальної зони. Покращення харчування із високим вмістом продуктів, що містять кальцій не забезпечує організм достатньою кількістю мінералів і не ліквідує у хворих наявний дефіцит кісткової маси.

Проведення дослідження по вивченню впливу захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба, хронічний панкреатит) на функціональний стан кісткової тканини, її щільність дозволило визначити фактори ризику виникнення остеопорозу у цієї категорії хворих. Це наявність шкідливих звичок – куріння, зловживання алкоголем, вживання препаратів, що містять солі алюмінію. Виявлені фактори ризику збігаються з даними інших авторів [15]. Нами відмічено зв'язок між тяжкістю перебігу захворювання гастродуоденальної зони та функціональним станом МЦКТ. Можна припустити, що у хворих з частими загостреннями виразкової хвороби і відповідно тяжким перебігом, при довготривалій персистенції НР, спостерігається розвиток хронічного атрофічного гастродуоденіту, який погіршує абсорбцію основних мінералів кістки, що впливає на процеси її ремоделювання, призводить до вторинного остеопорозу. При виявленні у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки хронічного атрофічного гастродуоденіту (морфологічно підтвердженого) доцільно визначати мінеральну щільність кісткової тканини методом двофотонної рентгенівської денситометрії. При наявності дефіциту кісткової маси хворі повинні отримувати медикаментозну терапію з наступним контролем денситометричних показників через 3 місяці.

**Література**

1. Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение // Харьковский медицинский журнал. –1997. – № 1. – С. 21-24.
2. Коломієць В.В., Бобров О.В. Есенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію. – 1998, К. – 194 с.
3. Барчин В.Л., Рожнятовская А.Л. Функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта и плотность костной ткани. Остеопороз: епідеміологія, клініка, лікування та профілактика. Збірник матеріалів конференції. –Київ, 1995. –С.7-8.
4. Марченкова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы //Российский мед. Журнал. –200. –№ 3. –С. 26-30.
5. Tovery F.I., Godfrey J.E., Lewin M.R. A gastrectomy population: 25-30 years on // Postgrad Med. J. –1990. –Vol. 66 (776). –P. 450-456.
6. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Тарабан І.А. Остеопороз у хворих на ускладнену виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки //Проблеми остеології. –1999. –Т. 2. –С. 85.
7. Von Tirpitz, Ch., Pischulti G., Klaus J., Rieber A., Bruckel J., Bohm B. O., Adler G., Reinshagen M. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease - prevalence and risk factors // Z. Gastroenterol. –1999. –№ 37. –P. 5-12.
8. Scott E.M., Scott B.B. A strategy for osteoporosis in gastroenterology //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. –1998. –Vol. 10(8). –P.689-698.
9. Аруин Л.Й., Исаков В.А. оценка обсемененности слизистой оболочки Helicobacter pylori и активность хронического гастрита //Арх. Пат. –1995. –№ 3. –С. 75-76.
10. Самсонов В.А. Простой метод окраски для селективного выявления отдельных видов клеток слизистой оболочки желудка // Архив патологии. –1973. –№ 3. –С. 84-85.
11. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. –1980, М.: Медицина. –216 с.
12. Фролов А.Ф., Марков И.С. Функциональные измерения поверхностных рецепторов мембран лимфоцитов при рецидивах вирусного гепатита // Иммунология. –1984. –№ 4. – С. 56-58.
13. Базарнова М.А., Тетте З.П. Клінічна лабораторна діагностика. - 1994, К.: Вища школа. –423 с.
14. Лазебник Л.Б., Маличенко С.Б. Остеопороз – гериатрическая проблема // Российский медицинский журнал. –1999. –№ 4. –С. 38-43.

### *1.2. Хронічний гастродуоденіт у дітей*

До недавнього часу вважали, що остеопороз – це захворювання людей похилого віку, переважно жінок. Але останнім часом він часто діагностується у дітей і підлітків, що пов'язано з погіршенням екологічних умов, незадовільним харчуванням та гіподинамією. Відсоток хворих з остеопорозом суттєво збільшується з віком [1]. Тому важливим є досягнення піку кісткової маси в молодому віці. Щодо ОП у дитячому віці, то до цього часу відсутні фундаментальні дослідження в цьому напрямку, лікування взагалі залишається не вивченою проблемою, хоча є поодинокі дослідження, якими встановлено, що у 52% випадків причиною переломів шийки стегнової кістки у дітей є ОП [2]. Тому надзвичайно важливим є вивчення стану кісткової системи в дитячому та підлітковому віці, коли відбувається інтенсивна мінералізація кісткової тканини. Рівень кальцію у сироватці крові залежить від його всмоктування в кишечнику, транспорту в біологічні рідини та клітини, а також процесів взаємодії трьох органів – кишечника, нирок та скелета і контролюється трьома гормонами: паратиреоїдним, кальцитріолом та кальцитоніном [3-5]. Важливе місце в механізмі регуляції кальцієвого обміну належить органам травної системи. Про остеопороз при захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту в літературі існують лише окремі дані: зокрема, описано його розвиток після резекції шлунка, при непереносимості лактози та порушенні процесів травлення. У дітей стан кісткової системи при хронічних захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки не вивчався, хоча ВООЗ рекомендує проводити денситометричне обстеження хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Це особливо важливо для дітей, оскільки на теперішній час захворювання шлунково-кишкового тракту займають одне з провідних місць у структурі захворюваності дітей [6] і спостерігається тенденція до постійного зростання цієї патології. Було відмічено, що при хворобах шлунка і дванадцятипалої кишки стали частіше виявлятися зміни з боку кісткової системи, зокрема порушення постави, сколіоз, кіфосколіоз. Вивчення особливостей кісткової тканини, тяжкості її ураження стало можливим завдяки методу подвійної рентгенівської абсорбціометрії.

Більша половина потрібного для мінералізації кістки кальцію (Са) звичайно закладається в перші 10 років [7] і до 24-річного віку кісткова тканина вважається повністю сформованою [8]. Після цього починається поступове переважання процесу руйнування кістки, тому у кожної людини з віком кісткова маса зменшується [9]. Існує гіпотеза, що адекватне надходження Са з молоком і молочними продуктами в дитинстві, пубертатному віці є вирішальним фактором для досягнення максимальної щільності кісткової тканини та попередження ОП [10, 11]. Встановлено, що відхилення в регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу ще в антенатальному періоді, тобто до народження дитини, є однією з найчастіших причин, які призводять до порушення структури кісткової системи дитини [12]. Результати проведених обстежень показали, що в останні два місяці вагітності практично кожна друга жінка з пізнім гестозом має різного ступеня неспецифічні симптоми гіпокальціємії у вигляді остеопорозу, осалгій, корчів м'язів, частіше гомілкових, парестезій, загострення

карієсу. У таких матерів вміст активних метаболітів вітаміну  $D_3$  у сироватці венозної та пуповинної крові був в 1,5-2,0 рази нижчим, ніж при фізіологічній вагітності. Однак навіть надмірне надходження Са у дорослому віці не може зменшити прискорений розвиток ОП, який зумовлений недостатнім споживанням його у дитинстві [13].

Адекватне надходження Са у дитячому і підлітковому віці дуже важливе для росту та розвитку кісткового скелета. Відмічено, що у дітей в періоди першого (6-7 років) та другого (12-14 років) витягнення спостерігається прискорене збільшення зросту і особливо інтенсивні процеси ремоделювання кісткової тканини. У цей час нерідко виникає біль у довгих трубчастих кістках (осалгії), симптоми вегето-судинної дисфункції, а в окремих випадках має місце зниження мінералізації кісток, остеопенія. Ці симптоми є клінічним проявом дефіциту вітаміну D і порушення обміну кальцію в організмі. Дефіцит кальцію, зумовлений неповноцінним харчуванням, зниженим всмоктуванням його в кишечнику або недостатністю вітаміну D, має прямим наслідком активацію тиреотропного гормону та, відповідно, призводить до зниження мінералізації кісткової тканини [14, 15].

У деяких дослідженнях показано, що у дітей, особливо в препубертатному періоді, достатнє споживання кальцію з їжею (в першу чергу, у вигляді молочних продуктів) корелює з кістковою мінеральною щільністю [16, 17]. У підлітків ця тенденція зберігається, але вона вже менш виражена, оскільки в цей період на формування кісткової тканини значно більше починають впливати статеві гормони [18]. Соматотропний гормон (СТГ) є одним з важливих регуляторів метаболізму кісткової тканини. Порушення його синтезу відіграє важливу роль у розвитку ОП у дітей [19]. СТГ впливає на процеси моделювання і ремоделювання кістки протягом усього життя людини. Цей гормон регулює і всмоктування кальцію в кишечнику, що обумовлено його стимулюючим впливом на утворення цитрату, який є одним із важливих компонентів транспортної системи кальцію [20].

Важливе місце в механізмі регуляції кальцієвого обміну належить органам травної системи. Так, за даними деяких авторів, у невеликої групи хворих із хронічним гастродуоденітом (ХГД) (10 дітей) ОП діагностований у 50,0% пацієнтів [21]. Гідроліз і всмоктування страждають не лише при захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), але і при патології кишечника, де відбувається не тільки всмоктування, але й виділення кальцію із секретами травних залоз. На інтенсивність всмоктування кальцію в кишках впливають ті ж фактори (паратгормон, соматотропний гормон, вітамін D та ін.), які регулюють його обмін в інших органах і системах [22]. Проте механізми виникнення остеопенії при хронічних запальних захворюваннях шлунка і ДПК вивчені мало.

Солі, які всмоктуються, потрапляють по системі ворітної вени в печінку, яка відіграє важливу роль у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну. В слизовій оболонці дванадцятипалої кишки людини знайдено білок зі спорідненістю до кальцію, завдяки чому транспорт останнього здійснюється в цьому відділі кишечника. Проходження кальцію всередину клітини і входження його в мітохондрії регулює  $1,25(\text{OH})_2D_3$  (кальцитріол).

Сприятливий вплив на всмоктування кальцію здійснює кисле середовище шлунка, чим, можливо, пояснюється краща його абсорбція у верхньому відділі тонкої кишки, проте вплив кислотності шлункового соку на процеси формування кісткової тканини у дітей не вивчався. Покращує всмоктування кальцію також збільшення в їжі вмісту білків, лактози і лимонної кислоти [23]. Кальцій надходить в організм не лише з їжею, але й з водою. З твердою водою може надходити від 100 до 300 мг кальцію за добу за рахунок так званої карбонатної твердості у вигляді кальцієвих солей, вугільної, соляної, сірчаної і фосфорної кислот, силікатів кальцію. Близько 65-82% кальцію, що потрапляє в організм з водою, всмоктується в кишечнику.

На думку деяких вчених, навіть в умовах тяжкої патології кісткової тканини в організмі підтримується стабільність обміну кальцію як життєво важливого елемента завдяки гормональному впливу [24].

Проводилося обстеження 152 жінок. Було порівняно їх зріст і щільність кісткової тканини у дорослому і дитячому віці. Встановивши взаємозв'язок між цими показниками, було зроблено висновок, що зріст дитини і фізична активність є важливими факторами формування щільності кістки. Зріст, перш за все, визначає розмір скелета, а фізична активність модулює його розмір і веде до посиленої мінералізації після припинення лінійного росту [25].

Таким чином, проблема формування кісткової тканини у дітей є надзвичайно актуальною та багатогранною. Потребують детальнішого вивчення чинники виникнення остеопенії і остеопорозу у дітей. Особливе місце займає формування даної патології у дітей із запальними захворюваннями гастродуоденальної зони, оскільки ці відділи шлунково-кишкового тракту беруть участь у гідролізі і всмоктуванні харчових інгредієнтів, в тому числі і кальцію. Останній, як було показано, відіграє важливу роль у мінералізації кісткової тканини. У літературі відсутні дані про основні фактори розвитку остеопенії і остеопорозу при ХГД, який значно поширився за останні роки. Тому доцільним є дослідження особливостей перебігу ХГД у дітей з остеопорозом, взаємозв'язку гастродуоденіту і зниженої мінеральної щільності кісткової тканини для уточнення ролі цієї патології як патогенетичної ланки у виникненні остеопорозу, розробки програм профілактики остеопенії та остеопорозу в дитячому віці.

Отже, зміни шлунково-кишкового тракту мають важливе значення у формуванні кісткової тканини. Враховуючи велику поширеність ХГД у дітей, його більш тяжкий перебіг на сучасному етапі, часте поєднання з дисбактеріозом, доцільним є вивчення особливостей мінерального обміну, стану кісткової системи у даної категорії хворих.

Обстежено 208 дітей, хворих на ХГД, віком від 6 до 15 років. Дівчаток було 125 (60,1%), хлопчиків – 83 (39,9%). За віковою структурою переважали діти пубертатного віку (12-15 років) – 65,9%, пацієнти 9-11 років склали 24,5%, 6-8 років – 9,6%.

У більшості дітей (80,4%) при первинному огляді виявлялися зміни кісткової системи, зокрема порушення постави – у 65,9, сколіоз – у 29,9, кіфосколіоз – у 4,2%, хоча при направленні в стаціонар тільки у 15,0% хворих було виставлено діагноз, який вказував на таку патологію. Останнє свідчить про те, що дільничні педіатри не акцентують увагу на ранніх клінічних ознаках порушення постави та сколіозу. Зміни кісткової системи з віком нарастають (табл. 1).



Таблиця 1

## Зміни кісткової системи у дітей з хронічним гастродуоденітом

Вікові групи	Порушення постави		Сколіоз		Кіфосколіоз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-8 років	12	7,2	3	1,8	–	–
9-10 років	13	7,8	8	4,8	–	–
11-12 років	28	16,8	6	3,6	1	0,6
13-15 років	57	34,1	33	19,7	6	3,6

Аналіз даних анамнезу виявив різні чинники, які негативно впливали на формування кісткової тканини у дітей. Найбільш істотною негативною дією пов'язана з неповноцінним харчуванням (нестача кальцію, фосфору та інших мінералів, вітамінів, особливо D, незбалансованість їжі за білком та іншими інгредієнтами). Зокрема, у 66,7% дітей в раціоні була обмежена кількість молочних продуктів, які є основним джерелом кальцію. 2,4% хворих не вживали молока в зв'язку з вродженим синдромом мальабсорбції (гіполактазією). У їх харчуванні переважали макаронні та борошняні вироби. Найбільш виражений ОП був діагностований в однієї дитини 6 років, якій в 3-річному віці була проведена резекція значної частини тонкої кишки. Цей випадок підтверджує роль фізіологічного гідролізу та абсорбції нутрієнтів у формуванні кісткової тканини.

Одночасно у дітей з остеопенічним синдромом виявлено знижену фізичну активність. Так, заняття фізкультурою полягали лише у відвідуванні цими дітьми спецгрупи двічі на тиждень. Велика кількість дітей необґрунтовано звільнялася від уроків фізкультури. Близько чотирьох годин на день діти проводили біля екранів телевізорів і комп'ютерів, що майже повністю виключало прогулянки і рухливі ігри.

З усіх обстежених дітей лише 27 (16,7%) регулярно відвідували танцювальні гуртки і спортивні секції. У них виявлені найменші зміни при денситометричному обстеженні. У пацієнтів, які займалися плаванням (1,8%), денситометричних змін з боку кісткової системи не відмічалось. У підлітків, які віддавали перевагу силовим видам спорту (боротьба, важка атлетика), при нормальній мінеральній щільності було зафіксовано поперековий сколіоз. Це може вказувати на те, що надмірні фізичні навантаження у віці до 14 років є небажаними.

На значення сімейної схильності до виникнення остеопенічного синдрому вказує той факт, що у 27,8% дітей з ОП батьки страждали вираженим сколіозом, який важко піддавався лікуванню. У дітей з нормальною і підвищеною мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) такої спадковості не виявлено. Крім того, у 3,7% дітей з ОП у віці 2-3 років відмічалися переломи кісток передпліччя при падінні з висоти власного росту та з незначної висоти (до 1 м). У більш старшому віці переломи спостерігалися у 5,5% хворих, а у пацієнтів з нормальною МЩКТ – у 1,7%. У дітей із підвищеною МЩКТ переломів не було. Ці анамнестичні дані можуть вказувати на якісну перебудову кістки, що легко пошкоджується навіть при незначній травматизації.

Чинники, на які необхідно звертати увагу при діагностиці ОП, представлені в табл. 2.

Таблиця 2

**Чинники, що впливають на формування кісткової тканини та характеризують її стан**

Чинник	Частота виявлення впливу чинників у групах, %		
	з нормальною МЩКТ	зі зниженою МЩКТ	з підвищеною МЩКТ
Аліментарний фактор	11,3	69,2	–
Недостатня фізична активність	33,9	64,1	70,3
Мала маса тіла при народженні	11,3	51,3	–
Сколіоз у батьків	–	6,4	–
Наявність переломів:			
а) в ранньому віці (до 5 р.)	–	5,1	–
б) після 5 р.	4,8	7,7	–
Множинний карієс	–	16,7	–

Відмічена залежність МЩКТ від фенотипу дітей. Зокрема, пацієнти з підвищеною мінеральною щільністю – це переважно діти з карими очима, чорним волоссям, смаглявою шкірою (76,0%). Фізичний розвиток цих хворих був середній або вище середнього. Діти з остеопенією та остеопорозом – це переважно світловолосі, голубоокі, худорляві, астеничної тілобудови. Часто (64,0%) у них відмічалася дисгармонійність фізичного розвитку: високий зріст при дефіциті маси. Подібні дані одержані іншими дослідниками при вивченні ОП в дорослому віці, які вказують на те, що чинником, який підвищує ризик цього захворювання, є особливість фізичного розвитку, зокрема, будова тіла – високі і худі [26].

У пацієнтів зі зниженою МЩКТ при детальному опитуванні, крім скарг зі сторони шлунково-кишкового тракту, звертав на себе увагу біль у поперековому відділі хребта, який носив помірний або виражений характер, залежно від ступеня зниження мінеральної щільності. У дітей із ОП він був домінуючим, тобто виступав на перше місце у скаргах. У таких хворих при направленні у стаціонар ці скарги трактувалися як прояви больового синдрому при захворюваннях сечовидільної системи і були підставою для встановлення діагнозу “пієлонефрит” або “інфекція сечовидільних шляхів”. Клінічні спостереження показали, що у хворих із остеопенічним синдромом виникає біль у попереку після тривалого сидіння або стояння.

Звертає на себе увагу той факт, що остеопенічний синдром частіше був виявлений у дітей віком до 13-15 років. У цих пацієнтів спостерігається інтенсивний ріст за останній рік (збільшення зросту більше ніж на 10 см). Це наводить на думку, що діти пубертатного віку є надзвичайно важливим контингентом, який повинен забезпечуватися достатньою кількістю мінералів, зокрема таких як кальцій, з метою профілактики остеопорозу.

У 20% хворих з підвищеною мінеральною щільністю також відмічався біль у поперековому відділі хребта. Але його особливістю було те, що він виникав у дітей вранці після сну і зникав після помірного фізичного навантаження. Отже, при детальному опитуванні, уточненні характеристики больового синдрому можна частково передбачати напрямок змін МЩКТ.

Звертали на себе увагу й інші скарги у дітей з патологією постави залежно від ступеня цих порушень (табл. 3).

Таблиця 3

## Характер і частота скарг у дітей з патологією постави

Скарги	Діти з порушеннями постави		Діти зі сколіотичною хворобою	
	Абс.	%	Абс.	%
Кардіалгії	19	17,3	33	50,0
Задишка при фізичному навантаженні	–	–	4	6,1
Швидка втомлюваність	22	20,0	27	40,9
Головний біль	24	21,8	23	34,8
Запаморочення	7	6,4	15	22,7

Зокрема, у дітей зі сколіотичною хворобою частіше зустрічаються скарги на біль у ділянці серця (в середньому в 3 рази). Задишка при фізичному навантаженні, яка відсутня у хворих з порушенням постави, виявлена у 7,4% пацієнтів зі сколіозом. Так само частіше спостерігається швидка втомлюваність, головний біль та запаморочення у дітей при більш виражених змінах хребта.

У дітей зі сколіотичною хворобою виявлено також значніші порушення діяльності серцево-судинної системи, що проявлялися змінами на ЕКГ: порушення функції автоматизму, часткова блокада правої ніжки пучка Гіса, що зустрічалися у них майже в 2 рази частіше, ніж у дітей I групи (табл. 4). Отримані результати свідчать про взаємозв'язок між вираженістю змін кісткової і серцево-судинної систем.

Таблиця 4

## Зміни на ЕКГ у дітей з патологією постави

Зміни на ЕКГ	Діти з порушеннями постави		Діти зі сколіотичною хворобою	
	Абс.	%	Абс.	%
Синусова тахікардія	–	–	5	9,2
Синусова брадикардія	7	12,1	15	27,8
Синусова аритмія	16	27,6	23	42,6
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса	2	3,4	16	29,6
Порушення внутрішньощуночкової провідності	1	1,7	12	22,2
Вкорочення інтервалу P-Q	1	1,7	10	18,5
Сповільнення A-V провідності	–	–	2	3,7
Порушення процесів реполяризації міокарда	2	3,4	21	48,1

При ендоскопічному обстеженні пацієнтів найчастіше виявлялося поєднання антрального гастриту помірного ступеня (34,8%) з дуоденітом помірного ступеня (50,4%). Дуодено-гастральний рефлюкс було діагностовано у 23,4% хворих.

У обстежених хворих вивчено залежність МЩКТ від тривалості ХГД. Одержані дані показали, що діти з ОП хворіли більш тривало (табл. 5).

Таблиця 5

Тривалість хронічного гастродуоденіту у дітей з різною МЩКТ ( $M \pm m$ )

Стан МЩКТ	Нормальна	Підвищена	Остеопенія	Остеопороз
Тривалість ХГД, роки	2,0±0,3	3,1±0,6	3,3±0,5	4,7±0,6

Наведені дані підтверджують кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання на ХГД і ступенем вираженості остеопенічного синдрому. Найбільша тривалість ХГД відмічена у дітей з остеопорозом, тоді як у дітей з нормальною МЩКТ тривалість захворювання була найменшою, хоча у двох дівчаток з ОП захворювання тривало лише 1 рік. Проте ці хворі за останній рік виросли на 9-10 см, що, можливо, в поєднанні з такими чинниками, як неадекватне надходження кальцію з їжею, гіподинамія, призвело до дефіциту кісткової маси. Крім того, було звернуто увагу на своєчасність проведення лікування ХГД. Так, у дітей з ОП вперше стаціонарне лікування проводилося через 3 роки від перших його проявів. Отже, це свідчить про необхідність своєчасного та адекватного лікування ХГД для попередження виникнення ОП.

Клінічна симптоматика у дітей характеризувалася наявністю трьох провідних синдромів: больового (у 100%), диспепсичного (у 98,3%) та інтоксикаційного (у 92,2%). У 87,8% дітей хронічний гастродуоденіт перебігав зі збереженою кислотоутворювальною функцією шлунка, в 12,2% хворих вона була зниженою. Морфологічно частіше (61,8%) спостерігався поверхневий гастрит, всі інші форми зустрічалися значно рідше.

Денситометричне обстеження проведено 198 хворим. Дівчаток було 118 (59,6%), хлопчиків – 80 (40,4%). У віковій структурі переважали діти 13-15 років: 111 (56,1%) дітей, із них дівчаток – 58 (52,2%), хлопчиків – 53 (47,8%). Хворих віком 11-12 років було 42 (21,2%): дівчата – 29 (69,0%), хлопці – 13 (31,0%); 9-10 років – 24 (12,1%): дівчата – 17 (70,8%), хлопці – 7 (29,2%); 6-8 років – 21 (10,6%): дівчата – 14 (66,7%), хлопці – 7 (33,3%).

При проведенні денситометричного обстеження виявлено різні зміни у поперекових хребцях. Нормальна МЩКТ відмічалася у 33,8% дітей, підвищена МЩКТ – у 14,2% хворих і знижена діагностована у 52,0% пацієнтів. Остеопенія зустрічалася у 37,9%, ОП – у 14,1% хворих. Більш детально денситометричні показники залежно від віку дітей відображено у табл. 5.

Таблиця 5

## Розподіл дітей з хронічним гастродуоденітом за станом МЩКТ залежно від віку

Вікові групи, роки	Мінеральна щільність кісткової тканини							
	Нормальна		Остеопенія		Остеопороз		Підвищена	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
6-8	7	3,5	11	5,6	1	0,5	3	1,5
9-10	11	5,6	8	4,0	2	1,0	1	0,5
11-12	12	6,0	23	11,6	4	2,0	3	1,5
13-15	37	18,7	33	16,7	21	10,6	21	10,6
Всього	67	33,8	75	37,9	28	14,1	28	14,2

Аналізуючи зміни МЩКТ у дітей залежно від статі, виявлено, що у дівчаток нормальна МЩКТ відмічається у 33,3%, підвищена – у 21,7%, знижена – у 45,0% (остеопенія – 30,0%, ОП – 15,0%). У хлопчиків ці показники дещо інші. Нормальна МЩКТ встановлена в 26,7%, підвищена – в 17,8%, знижена – в 55,5% (остеопенія – 37,7%, ОП – 17,8%). Наведені результати показують, що, незалежно від статі, найчастіше зустрічається знижена МЩКТ, тоді як на нормальну та на підвищену МЩКТ

припадає менший відсоток. Проте співвідношення цих показників дещо відрізняються. Так, у хлопців знижена МЩКТ діагностована на 15,3% частіше, ніж у дівчат, тоді як в останніх переважають показники нормальної і підвищеної мінералізації кісток (відповідно на 6,1 і 9,2%).

У дівчаток віком до 10 років частіше реєстрували нормальну МЩКТ (випадки з нормальною мінералізацією) і остеопенією I ст. У дітей старшого віку було діагностовано більш різноманітні зміни з боку кісткової тканини. Нормальна МЩКТ у віці 11-12 років виявлена в 31,25%, знижена спостерігалася у 50,0% дітей, підвищена – у 18,75%. У групі 13-15 років встановлено таке співвідношення: нормальна мінералізація – у 26,7%, знижена – у 43,3% і підвищена – у 30,0%.

У хлопчиків до 12 років відмічалася переважно остеопенія I ст. У дітей віком 13-15 років нормальна МЩКТ діагностована у 33,3%. Найбільший відсоток припадав на знижену МЩКТ (48,5%), при чому остеопенія і остеопороз зустрічалася порівну. Підвищена МЩКТ спостерігалася у найменшій кількості дітей (21,2%).

Було проведено порівняння мінеральної щільності хребців у хлопчиків та дівчаток у віці 9-15 років, у яких діагностовано нормальну мінералізацію кісткової тканини, відносно аналогічних показників молодих здорових людей (табл. 6).

Таблиця 6

**Показники мінеральної насиченості хребців дітей різного віку і статі відносно дорослих осіб**

Стать	Мінеральна насиченість хребців у вікових групах, %						
	9 років	10 років	11 років	12 років	13 років	14 років	15 років
Хлопці	60	61	62	64	73	79	84
Дівчата	60	66	71	77	83	91	96

Виявлено, що у 9-річному віці мінеральна насиченість хребців становить 60% від визначеної у осіб віком 20-30 років (“пік кісткової маси”) і не відрізняється у хлопчиків та дівчаток. У подальшому зростання кісткової маси проходить нерівномірно. Так, встановлено, що у дівчаток особливо інтенсивне збільшення мінеральної щільності починається після 9 років і в середньому становить 5-8% щорічно протягом наступних 6 років. Найсуттєвіше збільшення кісткової маси припадало на 13-14 рік життя і становило 6-8%, тобто в 14 років мінеральна щільність уже становила 91%, у віці з 14 до 15 років цей процес дещо сповільнювався – до 5% на рік. У 15 років у дівчаток мінеральна насиченість кісткової тканини складала 96%, тобто майже досягала “піку кісткової маси”. У хлопців у процесі мінералізації кістки відмічаються інші закономірності. Встановлено, що у 10-11 років відбувається незначне збільшення мінеральної щільності, яке становить 1-2% за рік. Лише після 12-річного віку цей процес прискорюється. Ці дані свідчать про те, що початок інтенсивного кісткоутворення у хлопців зсувається на 3 роки порівняно з дівчатками. Протягом 12-13 років життя приріст показників мінеральної щільності становив 9% і в 13 років склав вже 73%, у 14 років – на 6% більше, досягаючи 79%, з 14 до 15 років – на 5%. У 15 років мінеральна щільність досягла 84%. Отже, у хлопців в 15 років мінеральна насиченість була на 12% меншою, ніж у дівчат, і “піку кісткової маси” у них ще не досягнуто.

Наведені дані можуть свідчити про значення гормональних факторів, в тому числі статевих гормонів, у формуванні мінеральної щільності хребта. Швидше статеве дозрівання у дівчаток, очевидно, зумовлює прискорене збільшення мінеральної щільності хребців порівняно з хлопцями. Найбільша різниця мінеральної насиченості хребців залежно від статі спостерігається у 12 років, далі вона поступово зменшується (рис. 1).

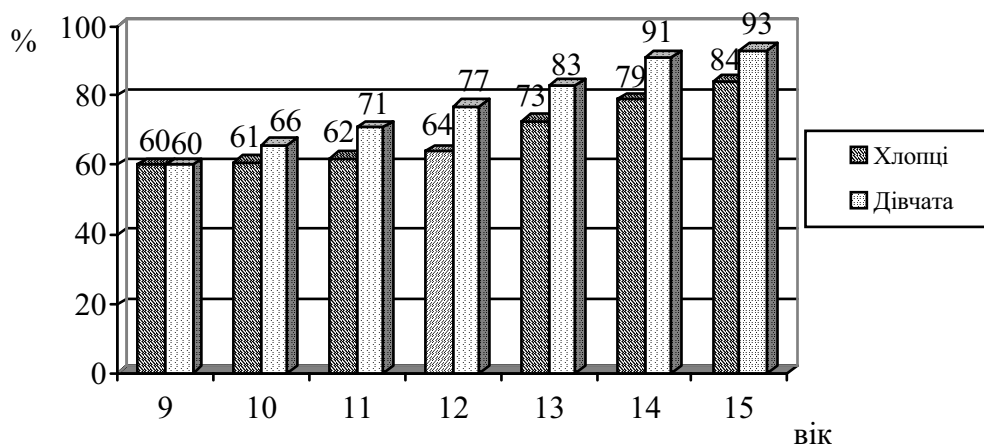


Рис. 1. Мінеральна щільність хребців залежно від статі (% відносно дорослих осіб).

Залежність мінеральної щільності хребта від рівня статевих гормонів доводить і найбільша поширеність остеопорозу у жінок клімактеричного періоду [25].

Важливим показником для діагностики змін кісткової системи (остеопенії та ОП) є показник мінеральної щільності кісткової тканини BMD ( $\text{г}/\text{см}^2$ ). Зміни цього показника у дітей різних вікових груп залежно від змін МЦКТ у поперекових хребцях представлені на рисунках 2-5.

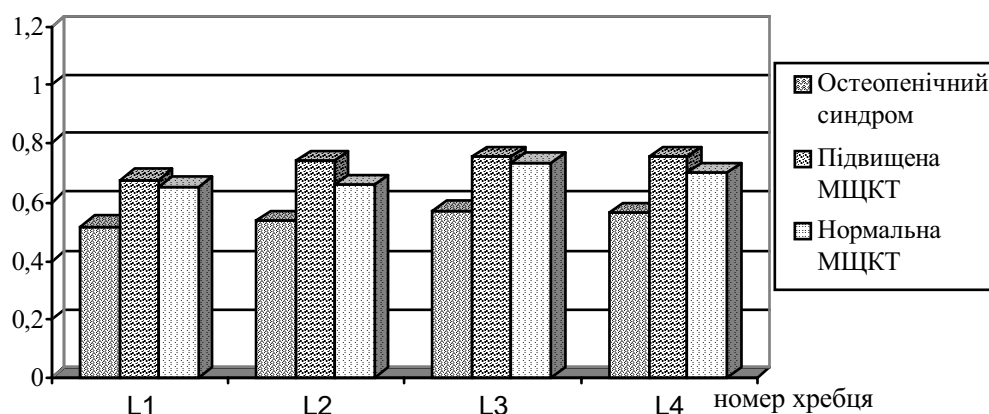


Рис. 2. Показники BMD у дітей 6-8 років.



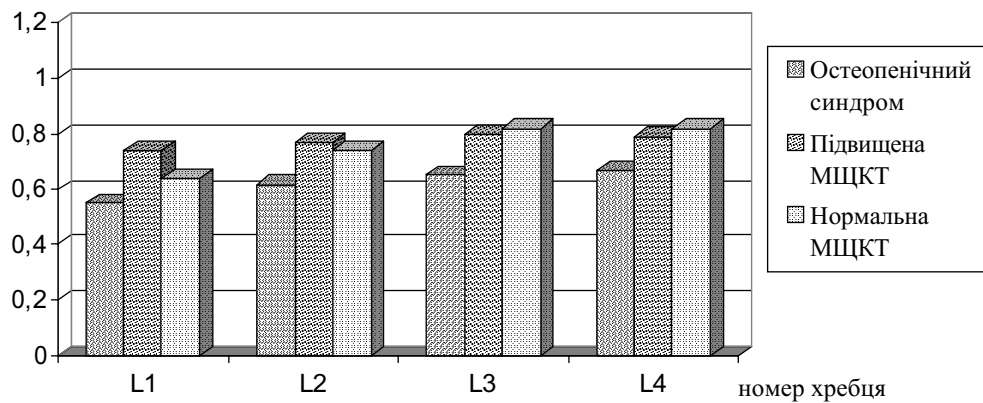


Рис. 3. Показники BMD у дітей 9-10 років.

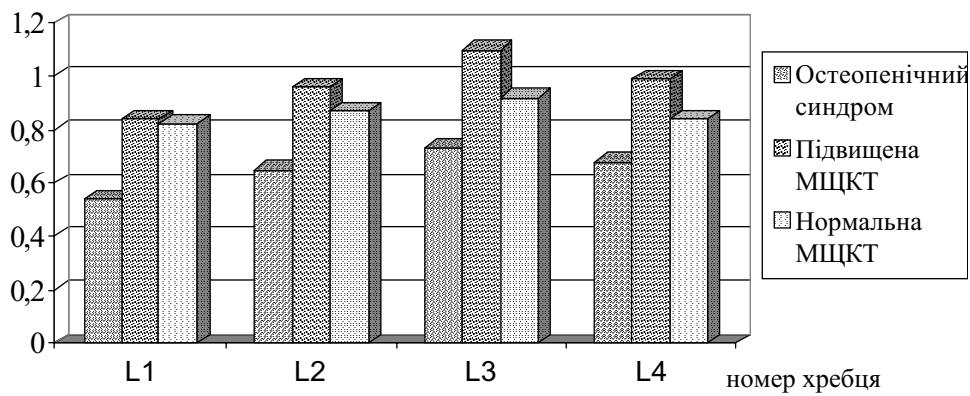


Рис. 4. Показники BMD у дітей 11-12 років.

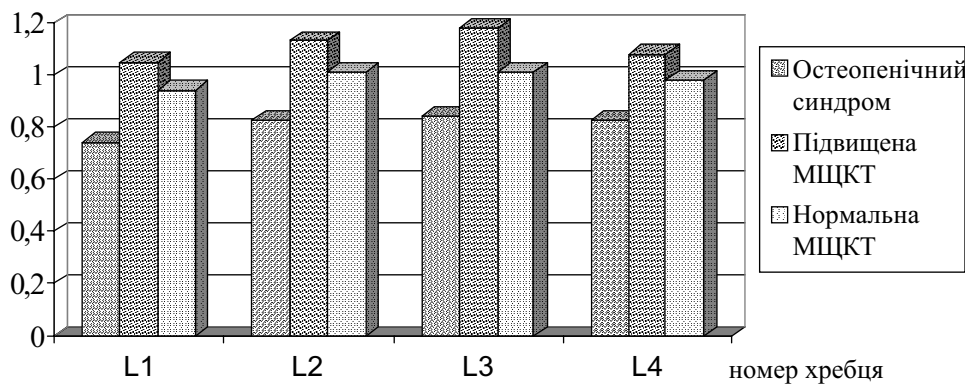


Рис. 5. Показники BMD у дітей 13-15 років.

Як видно на рисунках, у дітей в кожній наступній віковій групі показники BMD збільшуються відносно молодшої вікової групи. У дітей зі зниженою МЩКТ відмічаються достовірно нижчі показники BMD відносно дітей з нормальною мінералізацією.

Зміни МЩКТ залежать від статі, особливо у пацієнтів віком 13-15 років (табл. 7).

Таблиця 7

## Показники BMD у дітей 13-15 років, хворих на хронічний гастродуоденіт (M±m)

Хребець	BMD, г/см <sup>2</sup>					
	Остеопенічний синдром		Нормальна МЩКТ		Підвищена МЩКТ	
	дівчата	хлопці	дівчата	хлопці	дівчата	хлопці
L <sub>1</sub>	0,75±0,03	0,67±0,02	1,01±0,05	0,93±0,02	1,10±0,03	1,04±0,09
L <sub>2</sub>	0,84±0,02	0,73±0,03	1,09±0,05	0,98±0,05	1,12±0,03	1,10±0,07
L <sub>3</sub>	0,85±0,02	0,74±0,03	1,09±0,04	1,01±0,01	1,23±0,03	1,08±0,07
L <sub>4</sub>	0,84±0,02	0,70±0,04	1,01±0,04	0,96±0,01	1,20±0,03	0,99±0,09

Встановлено, що показник BMD у більшості випадків був вищим у дівчат, ніж у хлопців. Ця тенденція зберігається як при підвищеній мінералізації – (1,12±0,06) у дівчат і (0,96±0,03) г/см<sup>2</sup> у хлопців, так і при остеопенічному синдромі – (0,83±0,06) і (0,71±0,05) г/см<sup>2</sup> відповідно. При нормальній МЩКТ його показники були однаковими як у хлопців, так і дівчат – (1,05±0,05) і (1,05±0,05) г/см<sup>2</sup> (табл. 8).

Таблиця 8

## Середні показники BMD у пацієнтів залежно від МЩКТ (M±m)

Стан МЩКТ	BMD, г/см <sup>2</sup>	
	Хлопці	Дівчата
Остеопенічний синдром	0,71±0,05*	0,83±0,06*
Підвищена МЩКТ	0,96±0,03	1,12±0,06
Нормальна МЩКТ	1,05±0,05	1,05±0,05

Примітка: \* – різниця статистично достовірна (p<0,05) порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з нормальною МЩКТ.

Спостерігається достовірна різниця між показниками BMD у дітей різних вікових груп – 6-8 і 13-15 років, а також 9-10 і 13-15 років (p<0,05). Між іншими віковими групами такої достовірності не виявлено. Залежно від порядкового номера хребця, виявлена наступна закономірність: у всіх вікових категоріях мінеральна щільність зростала від L<sub>1</sub> до L<sub>3</sub> і дещо зменшувалася у L<sub>4</sub> порівняно з L<sub>3</sub>. Така тенденція зберігається у всіх вікових групах. Очевидно, це пов'язано із більшим статичним навантаженням, що припадає на третій поперековий хребець. Ці результати узгоджуються з даними літератури [27].

У дітей віком 13-15 років при зниженні МЩКТ відмічено і таку закономірність: МЩКТ також зростає від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub>, але величина цього показника в L<sub>1</sub> значно нижча, ніж в L<sub>4</sub>, тоді як при нормальній та підвищеній МЩКТ значення показників у цих поперекових хребцях близькі (рис. 6, 7).

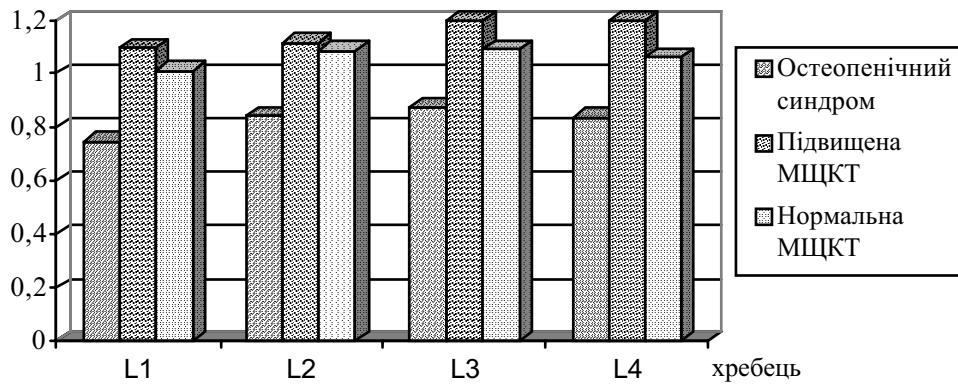


Рис. 6. Показники BMD у дівчат 13-15 років.

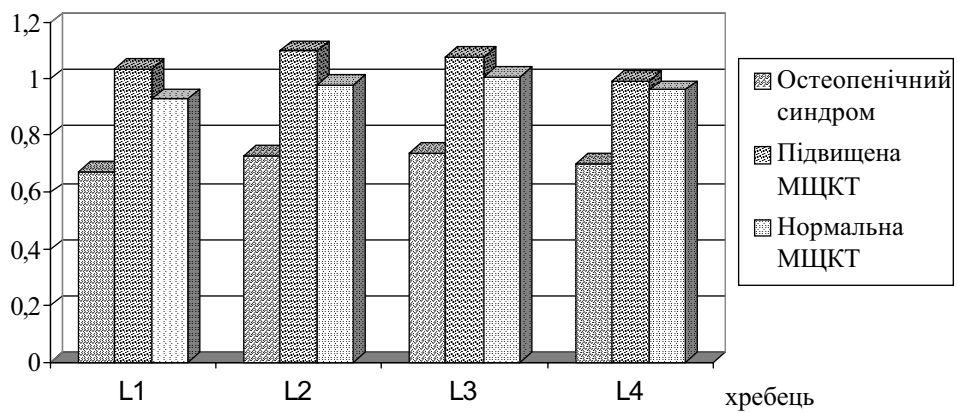


Рис. 7. Показники BMD у хлопчиків 13-15 років.

Це може вказувати на те, що при зниженій МЦКТ залежно від стану кісткової тканини забезпечується, в першу чергу, достатня міцність третього та четвертого поперекових хребців.

Темпи збільшення МЦКТ у дітей з нормальною МЦКТ представлені на рис. 8.

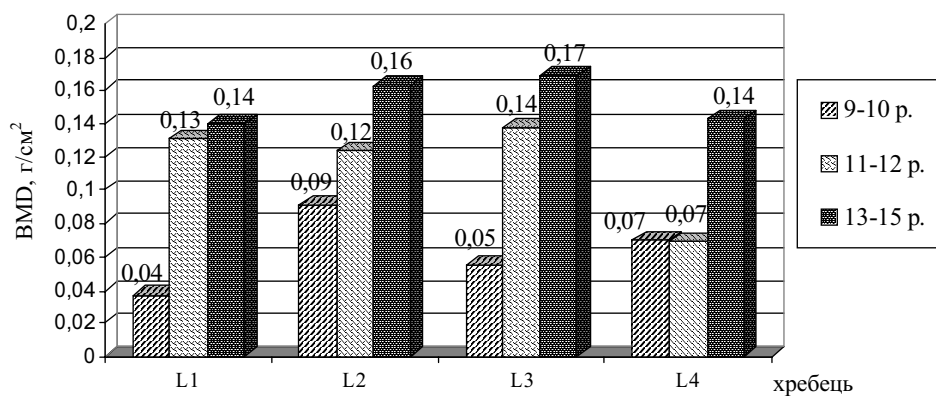


Рис. 8. Приріст BMD у дітей, хворих на ХГД, з нормальною МЦКТ.

Результати наведеного дослідження свідчать про те, що у дітей з нормальною МЩКТ у всіх вікових групах відмічається тенденція до нагромадження мінералів у кістковій тканині і зростання показників мінеральної щільності. Це наростання проходить рівномірно у всіх хребцях, особливо активно у віці 13-15 років. У дітей зі зниженою МЩКТ у віці від 11 до 12 років відбувається нагромадження мінералів, таке ж як у дітей з нормальною мінералізацією, тоді ж як у 13-15 років цей процес сповільнюється. Наростання BMD у дітей з підвищеною МЩКТ у порівнянні з нормальною – вище у віці 11-12 років, а у віці 13-15 років відмічається тенденція до сповільнення приросту BMD.

Крім визначення МЩКТ, за допомогою денситометрії можна вивчити такі параметри, як висоту, ширину хребців та їх площу. Висота хребців залежить від віку хворих та стану кісткової тканини (табл. 9).

Таблиця 9

Висота хребців у дітей віком 6-12 років залежно від МЩКТ (M±m)

Стан МЩКТ	Номер хребця	Висота хребця у вікових групах, см		
		6-8 років	9-10 років	11-12 років
Остеопенічний синдром	L <sub>1</sub>	2,05±0,07	2,46±0,18	2,64±0,12
	L <sub>2</sub>	2,20±0,03	2,49±0,15	2,72±0,11*
	L <sub>3</sub>	2,17±0,15	2,46±0,06	2,69±0,1*
	L <sub>4</sub>	2,30±0,18	2,61±0,09	2,94±0,2*
Підвищена	L <sub>1</sub>	2,40±0,10*	2,46±0,08	–
	L <sub>2</sub>	2,46±0,07*	2,52±0,16	–
	L <sub>3</sub>	2,48±0,05*	2,52±0,16	–
	L <sub>4</sub>	2,58±0,07	2,72±0,04	–
Нормальна	L <sub>1</sub>	2,04±0,15	2,38±0,04	2,86±0,06
	L <sub>2</sub>	2,12±0,15	2,52±0,05	3,05±0,13
	L <sub>3</sub>	2,18±0,15	2,50±0,04	3,01±0,08
	L <sub>4</sub>	2,40±0,33	2,70±0,06	3,21±0,14

Примітка: \* – різниця статистично достовірна (p<0,05) порівняно з аналогічними показниками дітей з нормальною МЩКТ у даній віковій групі.

Зокрема, у дітей віком 6-8 років при нормальній мінеральній щільності відмічається збільшення висоти хребців від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub>. При підвищеній МЩКТ висота також збільшується від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub>, проте, порівняно з нормальною МЩКТ, ці показники є достовірно вищими (p<0,05). У пацієнтів зі зниженою мінералізацією порівняно з нормою достовірної різниці у висоті хребців не знайдено. Виявлено, що у дітей із остеопенічним синдромом при збільшенні порядкового номера хребця його висота не завжди стає більшою. Показовим у цьому плані є третій поперековий хребець (рис. 9).

У ньому відмічається зменшення висоти порівняно з хребцем L<sub>2</sub>, хоча найменша МЩКТ у відсотках у цій групі дітей частіше зустрічалася у другому поперековому хребці.

У пацієнтів 9-10 років висота хребців є більшою порівняно з дітьми 6-8 років (див. табл. 9). Але у дітей даної вікової категорії закономірності між збільшенням номера хребця і його висоти не знайдено. Також висота хребців не залежить від мінеральної насиченості та є майже однаковою при різній МЩКТ (рис. 10).

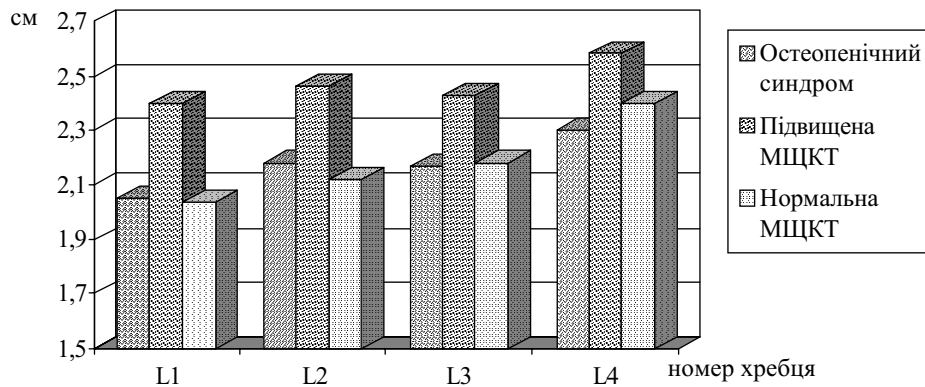


Рис. 9. Висота хребців у хворих 6-8 років.

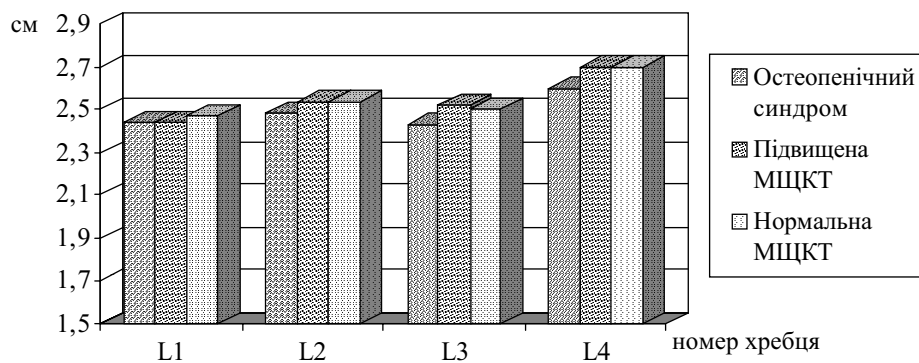


Рис. 10. Висота хребців у хворих 9-10 років.

У дітей віком 11-12 років відмічається подальше зростання висоти хребців, яка збільшується від  $L_1$  до  $L_4$  у пацієнтів з нормальною та зниженою МЦКТ (див. табл. 9). Висота хребців у хворих із зниженою мінералізацією є достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із нормальною МЦКТ. Висота хребців у хлопців є меншою, ніж у дівчат, хоча і недостовірно при різній МЦКТ ( $p > 0,05$ ) (рис. 11 і 12).

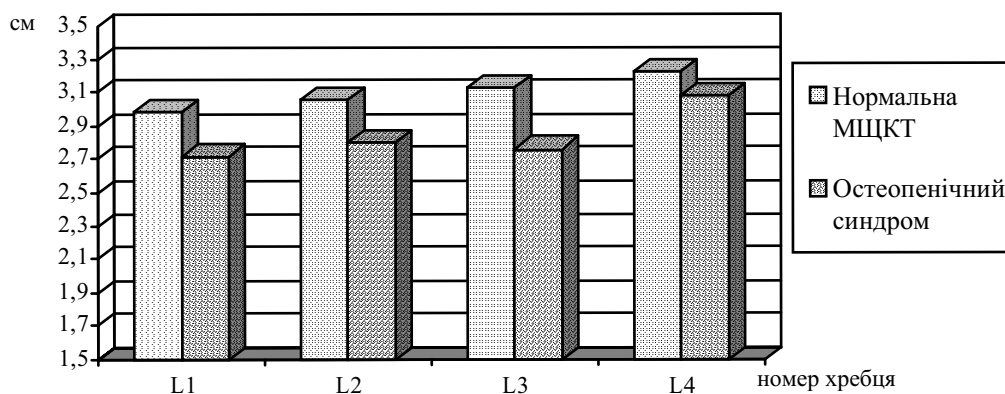


Рис. 11. Висота хребців у хлопців 11-12 років.

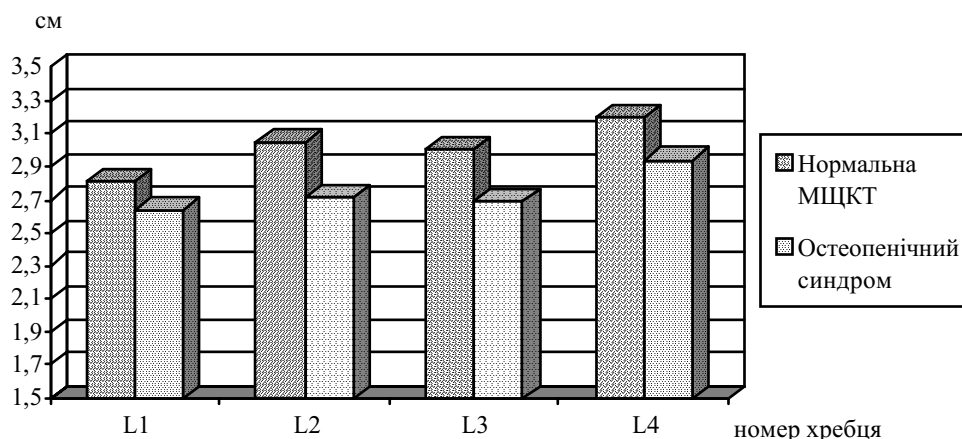


Рис. 12. Висота хребців у дівчат 11-12 років.

Встановлено, що висота хребців у пацієнтів даної вікової категорії залежить від зросту дітей і мінеральної щільності хребців. В 11-12 років у дівчат і хлопців з нормальною МЦКТ показники зросту, мінеральної насиченості та розміри хребців відрізняються. У дівчат ці параметри вищі. Так, середній зріст у дівчаток становить  $(160,5 \pm 1,2)$  см, у хлопців –  $(154,6 \pm 3,4)$  см. При остеопенічному синдромі і у дівчат, і у хлопців розміри хребців і зросту нижчі, ніж у групі з нормальною мінералізацією (табл. 10).

Таблиця 10

Висота хребців дітей віком 13-15 років залежно від МЦКТ ( $M \pm m$ )

Стан МЦКТ	Номер хребця	Висота хребця, см	
		Хлопці	Дівчата
Остеопенічний синдром	L <sub>1</sub>	2,70±0,10*	2,77±0,19
	L <sub>2</sub>	2,77±0,21*	2,88±0,32
	L <sub>3</sub>	2,90±0,21*	3,06±0,10
	L <sub>4</sub>	2,91±0,15*	3,11±0,27
Підвищена	L <sub>1</sub>	3,04±0,12	3,06±0,10*
	L <sub>2</sub>	3,20±0,13	3,22±0,11*
	L <sub>3</sub>	3,38±0,15	3,39±0,10*
	L <sub>4</sub>	3,69±0,29	3,51±0,09
Нормальна	L <sub>1</sub>	2,98±0,18	2,56±0,20
	L <sub>2</sub>	3,19±0,19	2,90±0,10
	L <sub>3</sub>	3,32±0,19	3,05±0,14
	L <sub>4</sub>	3,39±0,23	3,21±0,10

Примітка: \* – різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками дітей з нормальною МЦКТ у даній віковій групі.

Наступним показником, який характеризує основні параметри хребців, є ширина. В усіх вікових групах спостерігається зростання ширини хребців як у хлопців, так і у дівчат, від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub>. Найбільша ширина хребців констатується у дітей з підвищеною МЦКТ порівняно з нормальною та зниженою мінералізацією, хоча ця різниця не



достовірна. Тільки у віковій групі 13-15 років у хлопців ширина всіх хребців достовірно менша порівняно з дітьми з нормальною мінералізацією (табл. 11).

Таблиця 11

**Ширина хребців дітей віком 13-15 залежно від МЩКТ ( $M \pm m$ )**

Стан МЩКТ	Номер хребця	Ширина хребця, см	
		Хлопці	Дівчата
Остеопенічний синдром	L <sub>1</sub>	3,12±0,06*	3,15±0,21
	L <sub>2</sub>	3,14±0,11*	3,13±0,21
	L <sub>3</sub>	3,41±0,20*	3,21±0,30
	L <sub>4</sub>	3,85±0,04*	3,67±0,38
Підвищена	L <sub>1</sub>	3,56±0,31	3,36±0,31
	L <sub>2</sub>	3,57±0,27	3,39±0,34
	L <sub>3</sub>	4,06±0,14	3,64±0,29
	L <sub>4</sub>	4,51±0,09	4,04±0,30
Нормальна	L <sub>1</sub>	3,38±0,20	3,43±0,32
	L <sub>2</sub>	3,51±0,24	3,36±0,33
	L <sub>3</sub>	3,83±0,30	3,62±0,25
	L <sub>4</sub>	4,24±0,36	3,85±0,04

Примітка: \* – різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками дітей з нормальною МЩКТ у даній віковій групі.

У дітей віком до 10 років площа хребців зі зниженою та нормальною МЩКТ достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізняється, тоді як при підвищеній мінералізації площа хребців достовірно ( $p < 0,05$ ) вища. У віковій групі 11-15 років з остеопенічним синдромом площа хребців достовірно ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у дітей з нормальною МЩКТ. При підвищеній МЩКТ у дітей обох статевих груп даний показник достовірно вищий порівняно з нормальною МЩКТ і ОП ( $p < 0,01$ ) (табл. 12).

Таблиця 12

**Площа хребців у дітей 13-15 років залежно від МЩКТ ( $M \pm m$ )**

Стан МЩКТ	Номер хребця	Площа хребця, см <sup>2</sup>	
		Хлопці	Дівчата
Остеопенічний синдром	L <sub>1</sub>	8,42±0,10*	8,72±0,18
	L <sub>2</sub>	8,69±0,20*	9,01±0,15*
	L <sub>3</sub>	9,99±0,15*	9,82±0,11*
	L <sub>4</sub>	11,20±0,18*	11,41±0,18*
Підвищена	L <sub>1</sub>	10,07±0,15	8,78±0,14
	L <sub>2</sub>	11,19±0,15	9,91±0,15
	L <sub>3</sub>	12,75±0,15	11,04±0,14
	L <sub>4</sub>	14,37±0,33	12,86±0,16
Нормальна	L <sub>1</sub>	10,82±0,10**	10,28±0,18**
	L <sub>2</sub>	11,42±0,07	10,81±0,16**
	L <sub>3</sub>	13,72±0,05**	12,19±0,16**
	L <sub>4</sub>	16,60±0,07**	14,18±0,14**

Примітки: \*, \*\* – різниця статистично достовірна порівняно з аналогічними показниками дітей з нормальною МЩКТ у даній віковій групі: 1) \* –  $p < 0,05$ ; 2) \*\* –  $p < 0,01$ .

Площа хребців також зростає від  $L_1$  до  $L_4$ , найбільше у хворих з підвищеною МЩКТ.

Ми звернули увагу на залежність зросту та маси тіла від рівня мінералізації кісткової тканини та статі. У першу чергу це стосується вікової групи 13-15 років, коли відмічається найбільш інтенсивний ріст та зміни з боку хребта (табл. 13).

Таблиця 13

**Зріст і маса тіла дітей віком 13-15 років залежно від МЩКТ ( $M \pm m$ )**

Групи дітей	Хлопці		Дівчата	
	Зріст, см	Маса тіла, кг	Зріст, см	Маса тіла, кг
З остеопенічним синдромом	157,3±4,1*	40,8±3,8*	152,4±4,1*	50,6±7,1
З підвищеною МЩКТ	171,3±5,5	53,3±2,8	168,5±3,1	55,3±6,3
З нормальною МЩКТ	167,6±5,8	53,4±6,7	162,6±5,2	53,0±3,6

Примітка: \* – різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками дітей з нормальною МЩКТ у даній віковій групі.

Зокрема, у дітей з остеопенічним синдромом спостерігаються нижчі показники зросту та маси тіла порівняно з дітьми з нормальною мінеральною щільністю хребців. Показники зросту та маси тіла дітей з нормальною та зниженою МЩКТ представлені на рисунках 13, 14.

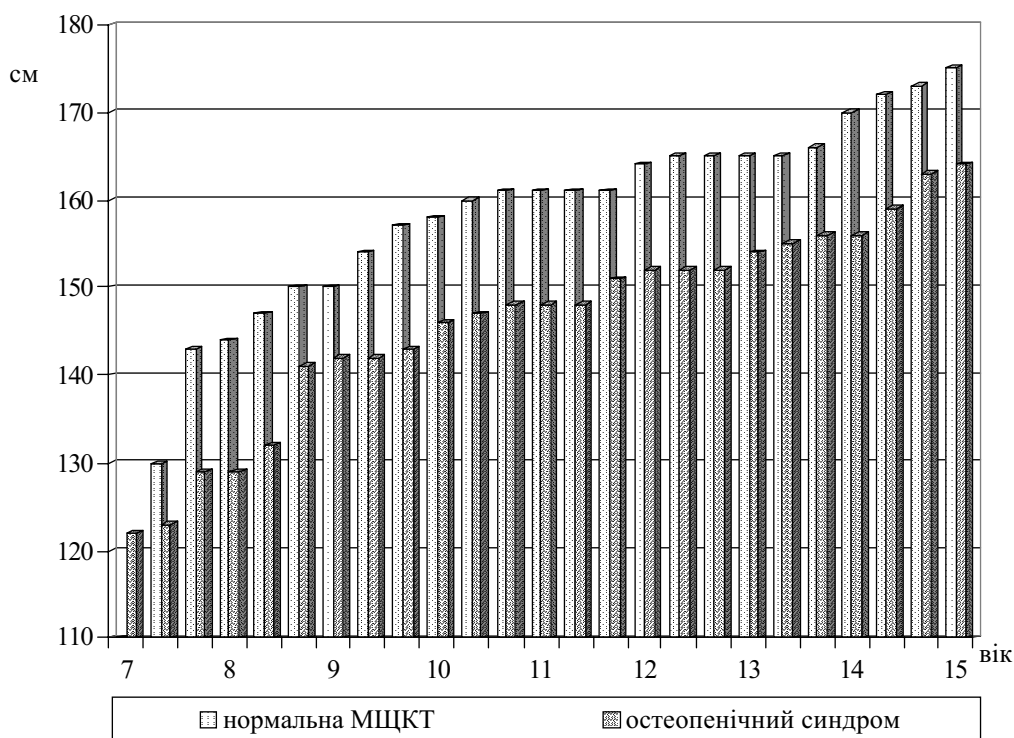


Рис. 13. Показники зросту обстежених дітей залежно від стану МЩКТ.

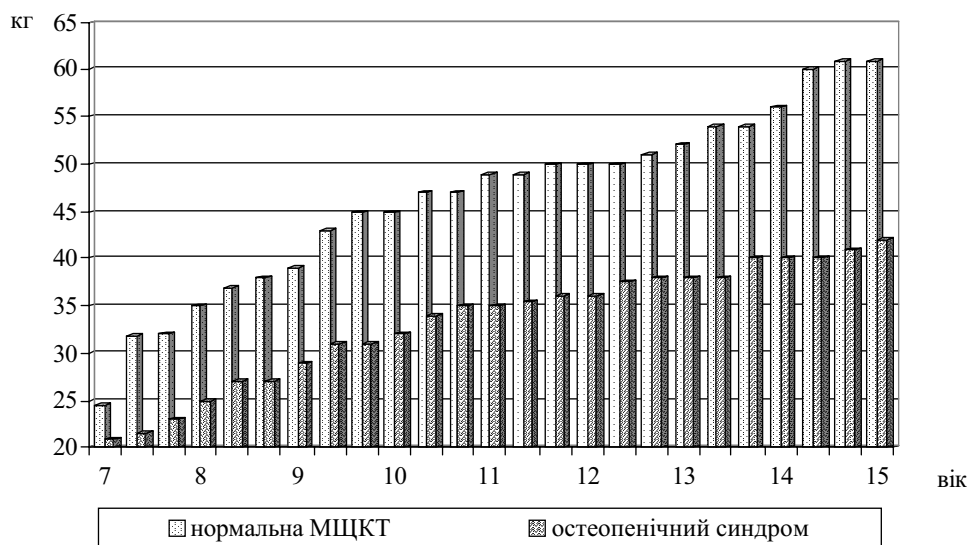


Рис. 14. Показники маси обстежених дітей залежно від стану МЦКТ.

Виявлено взаємозв'язок денситометричних показників з клінічними порушеннями з боку кісткової тканини в дітей з ХГД. Так, у 167 (80,4%) хворих було діагностовано різні зміни з боку хребта, серед них: порушення постави було виявлено у 110 (65,9%) хворих, сколіотичну поставу – у 22 (13,1%), S-подібний сколіоз I ступеня – у 18 (10,8%), S-подібний сколіоз II ступеня – у 10 (6,0%), кіфосколіоз – у 7 (4,2%) дітей (рис. 15).

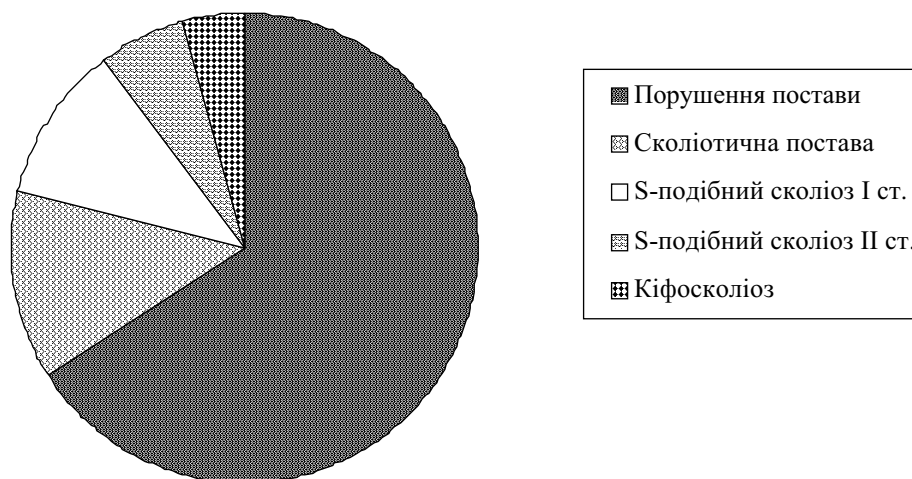


Рис. 15. Структура змін хребта у хворих на ХГД.

У 37,0% пацієнтів з порушенням постави відмічалася підвищення мінеральної щільності, у 29,6% дітей вона була в межах норми та у 33,4% дітей відмічався остеопенічний синдром (рис. 16).

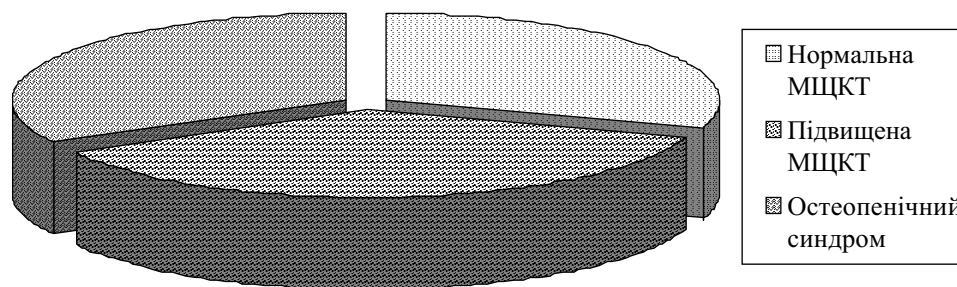


Рис. 16. Показники денситометрії у дітей з порушенням постави.

Вираженість змін з боку хребта, які були виявлені при клінічному обстеженні, корелювали з показниками денситометрії. У 76,0% хворих зі сколіозом різного ступеня спостерігалось зниження мінеральної щільності хребців, підвищення її виявлено у 6,0% пацієнтів, а нормальна мінеральна щільність зафіксована у 18,0% дітей (рис. 17).

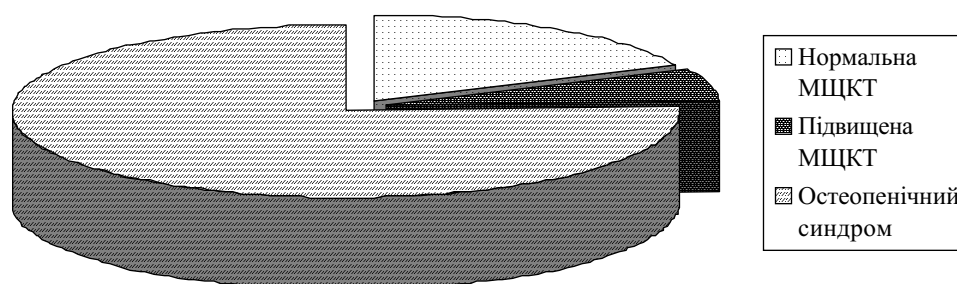


Рис. 17. Показники денситометрії у дітей зі сколіозом.

Отже, сколіоз найчастіше зустрічається у дітей, хворих на ХГД, з остеопоритичними змінами у хребті, що дозволяє вважати зниження мінеральної щільності хребців однією з основних причин виникнення сколіозу. Констатація у частини дітей зі сколіозом підвищеної чи нормальної мінеральної щільності свідчить про те, що його розвитку сприяють і багато інших чинників, які потребують вивчення.

Таким чином, в більшості дітей з ХГД відмічаються зміни кісткової системи. За допомогою денситометричного обстеження у хворих зі сколіозом частіше виявляється остеопенічний синдром. З віком ці зміни мають тенденцію до наростання.

Паралельне визначення вмісту кальцію, фосфору в сироватці крові та сечі з денситометричним обстеженням показало, що рівень кальцію в усіх дітей, незалежно від МЦКТ, був у межах фізіологічної норми. Це можна пояснити активним функціонуванням кальційрегулюючої системи, яка забезпечує кальцієвий гомеостаз за рахунок посилення резорбції кісткової тканини [24].

Показники вмісту фосфору у дітей з різною МЦКТ вказують на його зміни переважно у хворих зі зниженою мінералізацією. У той же час, встановлено достовірне

підвищення рівня фосфору у дітей з ОП ( $p < 0,05$ ). Хоча рівень цього елемента у 35 % пацієнтів зі зниженою МЩКТ значно перевищував фізіологічну норму (в 1,7-2,1 раза), проте у 21 % хворих даної категорії він був на верхній межі норми. Показники кальцію і фосфору у дітей з ХГД при нормальній МЩКТ достовірно не відрізнялися від аналогічних у здорових дітей. У дітей з підвищеною МЩКТ показники кальцію і фосфору були дещо вищими, ніж у контрольній групі, але в фізіологічних межах.

Отримані результати співпадають з даними деяких дослідників [27, 28], проте інші автори вказують на те, що у хворих з остеопенічним синдромом можуть виявлятися нормальні показники кальцію, а в деяких випадках і його підвищений вміст. Дискусійним залишається в літературі і питання про рівень фосфору у таких пацієнтів. Його показники теж змінюються не лише залежно від змін МЩКТ, але і тривалості захворювання та характеру харчування. Незаперечним залишається факт порушення співвідношення між цими елементами, яке діагностоване у переважній більшості пацієнтів з ОП. Це, в свою чергу, призводить до ще глибшого порушення всмоктування кальцію у кишечнику, що ще більше посилює зміни кальцій-фосфорного гомеостазу.

Отже, при дослідженні рівня кальцію та фосфору встановлено, що ці показники відіграють допоміжну роль при діагностиці змін кісткової тканини, оскільки в організмі концентрації цих елементів регулюються багатьма факторами. Найбільш важливим для діагностики остеопенічного синдрому є порушення співвідношення між рівнем кальцію і фосфору (1,6:1 у пацієнтів з ОП проти 2,3:1 у здорових дітей), яке у більшості випадків зумовлене підвищенням рівня фосфору.

Метаболізм сполучнотканинних елементів в організмі поєднаний з процесами остеосинтезу, оскільки грубоволокнисті білки визначають інтенсивність щільності кісткової тканини. Інформативним показником згаданих механізмів є оксипролін крові. Встановлено, що показники оксипроліну у дітей з підвищеною МЩКТ достовірно вищі, ніж у дітей з нормальною мінеральною щільністю, що може свідчити про високу інтенсивність процесів кісткоутворення (рис. 18).

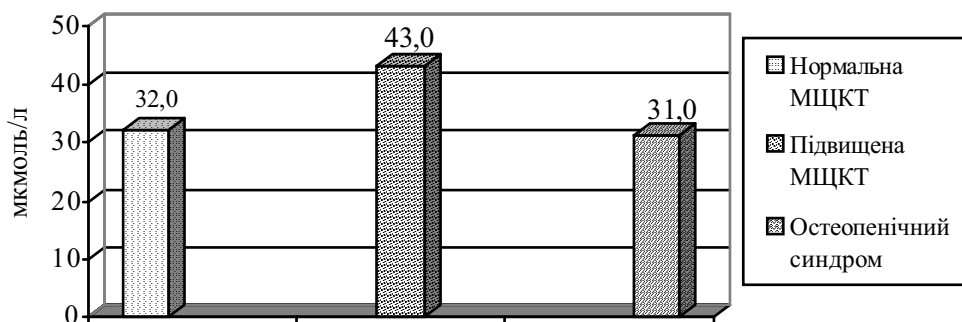


Рис. 18. Рівень оксипроліну у дітей, хворих на ХГД, з різною МЩКТ.

У дітей з остеопенічним синдромом та з нормальною МЩКТ середні показники були майже однакові. Рівень оксипроліну може коливатися залежно від тривалості захворювання. При тривалості ХГД до трьох років при остеопенічному синдромі оксипролін крові був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ

( $p < 0,05$ ), і становив  $(46,6 \pm 2,9)$  мкмоль/л. У дітей з остеопенічним синдромом, що хворіли на ХГД більше 3 років, його величина складала  $(19,7 \pm 1,4)$  мкмоль/л і була достовірно нижчою порівняно з дітьми всіх інших груп ( $p < 0,05$ ).

Одним з маркерів формування кісткової тканини є лужна фосфатаза (ЛФ). Вона присутня не лише в кістках, але і в інших тканинах (печінка, кишечник та інші). Її активність визначається декількома ізоферментами – кістковою ЛФ, печінковою ЛФ, ЛФ кишечника [29]. При дослідженні загальної ЛФ отримано наступні результати (рис. 19).

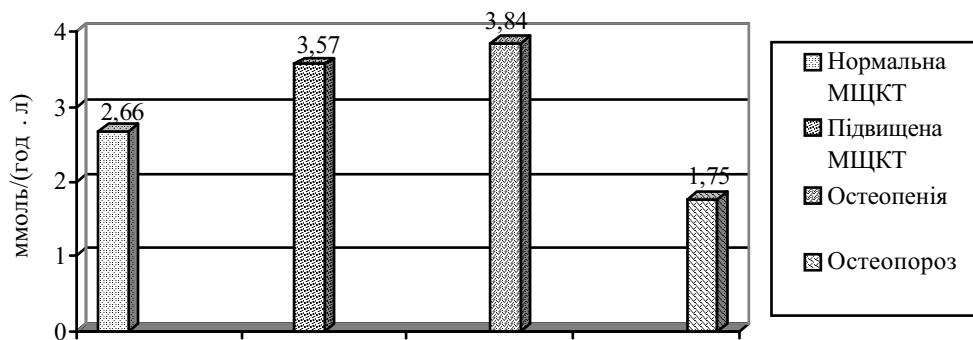


Рис. 19. Показники ЛФ у дітей з ХГД за різної МЩКТ.

У хворих з ОП були достовірно нижчі показники ЛФ ( $p < 0,05$ ) відносно дітей з нормальною МЩКТ. Ці дані співпадають з даними інших дослідників [29]. У дітей з підвищеною МЩКТ порівняно з групою з нормальною мінеральною щільністю достовірної різниці не було ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів з остеопенією середній показник ЛФ становив 3,84 (мкмоль/(год·л)) і був найвищим, порівняно з усіма іншими групами, що також співпадає з даними інших авторів.

Встановлено залежність ендоскопічної картини хворих та даних денситометричного обстеження. Зокрема, значний запальний процес слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки (пангастрит і дуоденіт) та гастрит помірного і тяжкого ступеня частіше поєднувалися із остеопенічним синдромом.

У 69,2% дітей з ОП діагностована знижена кислотоутворювальна функція шлунка, а у пацієнтів з нормальною МЩКТ мала місце переважно збережена кислотність (95,0%) і лише у 5,0% – знижена. Серед хворих з підвищеною МЩКТ переважали пацієнти з підвищеною кислотоутворювальною функцією шлунка (71,0%).

При гістологічному дослідженні у 44,5% пацієнтів із остеопенічним синдромом виявлений помірний та виражений атрофічний гастрит.

Таким чином, у результаті переважання атрофічних процесів слизової оболонки шлунка, зниження кислотоутворювальної функції шлунка порушуються процеси травлення, що може, в свою чергу, призвести до виникнення остеопенічного синдрому.

При порівнянні захворювань гепатобіліарної системи в групах з нормальною (І група) та зниженою МЩКТ (ІІ група) встановлено, що у хворих ІІ групи діагностувався хронічний холецистохолангіт середнього ступеня тяжкості та хронічний холангіт середнього ступеня тяжкості, спровокований дискінезією жовчного міхура

за гіпотонічним типом. У той же час у дітей з нормальною МЩКТ переважали хворі з дискінезією жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом. Отже, запальні процеси жовчовивідних шляхів призводили до порушення відтоку жовчі, зміни її якості та процесів травлення, що відіграло певну роль у розвитку остеопенічного синдрому.

Таким чином, у хворих з ХГД у 52,0% випадків діагностується остеопенічний синдром, який пов'язаний з розвитком запальних та атрофічних змін в слизовій оболонці шлунка та ДПК, що, в свою чергу, ведуть до порушення травлення та низького всмоктування речовин необхідних для нормальної мінералізації кісткової тканини.

*Клінічним прикладом* вищенаведеного може бути витяг із історії хвороби № 448 дівчинки Я. 14 років, яка госпіталізована зі скаргами на біль в епігастрії, який виникав після їжі, нудоту, відрижку повітрям, головний біль, загальну слабкість, біль в попереково-крижовому відділі хребта після статичного навантаження.

З анамнезу хвороби: перебуває на диспансерному спостереженні з приводу хронічного гастродуоденіту протягом 7 років. Періодично проходила курси реабілітації. Останнє стаціонарне лікування – 2 роки тому.

З анамнезу життя: дитина від другої вагітності, яка перебігала з явищами гестозу II половини. Маса тіла при народженні 3100 г. На грудному вигодовуванні 2 міс. Часто хворіла на респіраторні захворювання. Перебуває на диспансерному спостереженні в ортопеда з приводу кіфосколіозу.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Астенічної тілобудови. Відстає у фізичному розвитку: зріст – 142 см, маса тіла – 32 кг. Шкіра бліда, суха. Язик вологий, з білою осугою. Пальпуються перешийок щитоподібної залози. Відмічається асиметрія надпліч, трикутників талії, “крилоподібні лопатки”, деформація хребта в грудному і поперековому відділах. В легенях – везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, ослаблені, функціональний систолічний шум на верхівці та в V точці, ЧСС – 92 за хв, АТ – 85 і 45 мм рт. ст. Живіт м'який, болючий при пальпації в епігастрії та правому підребер'ї. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, еластична, чутлива при пальпації. Симптом Ортнера позитивний.

Лабораторні обстеження:

Загальний аналіз крові: еритроцити –  $3,75 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 98 г/л, колірний показник – 0,8, лейкоцити –  $9,4 \cdot 10^9/л$ , еозинофіли – 2%, нейтрофіли: паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 53%, лімфоцити – 41%, моноцити – 1%, ШОЕ – 2 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,56 ммоль/л, білірубін загальний – 16,68 мкмоль/л, АсАТ – 0,51 ммоль/(год·л), АлАТ – 0,6 ммоль/(год·л), білок загальний – 68 г/л, кальцій – 2,32 ммоль/л, фосфор – 2,7 ммоль/л, оксипролін – 19,4 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 1,5 ммоль/(год·л).

УЗД органів черевної порожнини: печінка на рівні реберної дуги, жовчний міхур грушоподібної форми, містить осад, стінки його не потовщені, підшлункова залоза не збільшена.

ЕФГДС: антральний поверхневий гастрит легкого ступеня, бульбін помірного ступеня. Уреазний тест на *Helicobacter pylori* від'ємний.



Біопсія слизової антрального відділу: субатрофічний гастрит.

pH-метрія: гіпоацидність помірна (рН – 2,2-2,4).

ЕКГ: синусова аритмія, ЧСС – 92 уд/хв.

Консультація ортопеда: кіфосколіоз грудного і поперекового відділів хребта II ступеня.

Консультація ендокринолога: затримка фізичного та статевого розвитку. Ендемічний зоб I ступеня, еутиреоїдний стан.

Денситометричне обстеження поперекового відділу хребта: остеопороз (дефіцит МЩКТ становить:  $L_1 - 28\%$ ,  $L_2 - 26\%$ ,  $L_3 - 30\%$ ,  $L_4 - 26\%$ ).

Після проведеного клініко-лабораторного обстеження було встановлено діагноз: хронічний антральний субатрофічний гастрит легкого ступеня зі зниженою кислотоутворювальною функцією, бульбіт помірного ступеня, фаза загострення. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом. Кіфосколіоз грудно-поперекового відділу хребта II ступеня. Вторинний остеопороз. Затримка фізичного та статевого розвитку. Залізовітамінодефіцитна анемія легкого ступеня. Дифузний ендемічний зоб I-A ступеня, еутиреоїдний стан. Вегетосудинна дисфункція за гіпотонічним типом.

### Література

1. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік. // Проблеми остеології.–1998.–Т. 2, № 1.–С. 12-27.
2. Крисюк А.П., Кінчя-Поліщук Т.А., Гайко О.Г. Остеопороз у дітей та підлітків: класифікація, діагностика, лікування // Проблеми остеології.– 1998.– № 1.– С. 41-45.
3. Остеопороз на Україні / Поворознюк В.В., Подрушняк Є.П., Орлова Є.В. та інші.– Київ, 1995.– 48 с.
4. Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. Остеопороз: клініка, діагностика, профілактика і лечение // Харьковський медичинський журнал.– 1997.–№ 5.– С. 24-29.
5. Зарубина Н.А., Дорохова И.И., Коннова Е.В. Роль кальцитропних гормонів в патогенезі ідиопатических остеопорозів // Тез. докл. на III Всесоюзном съезде ендокринологов, 16-19 мая.– 1989.– 59 с.
6. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.– М.: Медицина, 1989.–342 с.
7. Bachrach L. K. Bone mineralization in childhood and adolescence // Curr. Opin. Pediatr.– 1992.– Aug.– Vol. 5.– P. 467-473.
8. Renner E. Milk calcium metabolic bone and prevention osteoporosis // J. Milc Sci.– 1994.– Vol. 77, № 12.– P. 3498-3505.
9. Boyle I.T. Bones for the future // Acta. Pediatr. Scand. Suppl.– 1991.–Vol. 3.– P. 58-65.
10. Abrams S.A., Stuff J.S. Calcium metabolism in girls. Current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty // Amer. J. Clin. Nutr.– 1994.– Vol. 60.– P. 739-743.
11. Jonston C.C.Jr., Miller J.Z., Slemenda C.W. Calcium supplementations and increase in bone mineral density in children // New Engl. J. Med.– 1992.– Vol. 327.–P. 82-87.
12. Антипкин Ю.Г. Особенности нарушения кальций-фосфорного гомеостаза костной системы, их коррекция в ante- и постнатальном периоде ребенка // Перинатология та педіатрія.– 1999.–№ 1.–С. 31-35.

13. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependents upon calcium intake thought milk and milk products / Stracke H., Renner E., Knie G. et al // Eur. J. Clin. Nutr. – 1993. – Sep. – Vol. 47, №9. – P. 617-622.
14. Andreassen T. T., Melsen F., Oxlund H. // Ibid. – 1992. – Vol. 11. – P 1094-1102.
15. Buillon R. // Horm Res. – 1991. – Vol. 36. – P. 49-53.
16. Calvo M. S. Dietary phosphorus, calcium, metabolism and bond // J. Nutr. – 1993. – Vol. 123. – P. 1627-1632.
17. Canalis E. Primer on the metabolic bone disease and disorder if mineral metabolism. - New York, 1993. – P. 33-37.
18. Tyllavsky F.A., Anderson J., Talmage R.V., Taft T.N. Are calcium intake and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females ? // Osteoporos. Int. – 1992. – Vol. 2. – P. 232-240.
19. Рябова Т.Б., Шарова А.А. Возможность применения рекомбинантного гормона роста для коррекции побочных эффектов кортикостероидной терапии у детей // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 40-44.
20. Романенко В.Д. Физиология кальциевого обмена. - Киев: Наукова думка, 1975. – 171 с.
21. Дослідження стану кісткової системи у дітей хворих на хронічний гастродуоденіт / Сміян І.С., Багірян І.О., Павлишин Г.А. // Проблеми остеології. – 1999. – № 1. – С. 95-98.
22. Шицкова А.П. Метаболизм кальция и его роль в питании детей. – М.: Медицина, 1994. – 108 с.
23. Калмыков П.Е., Логаткин М.Н. Современные представления о роли составных частей пищи. – Л.: Медицина, 1974. – 240 с.
24. Halleen J., Heniuen T.A., Hellmain J. Tartrate-resistant acid phosphatase from human bone: purification and development of an immunoassay // J. Bone Miner. Res. – 1996. – Oct. – Vol. 11. – P. 1444-1452.
25. Determinants of bone density in young women. Relationships among pubertal development, total body bone mass and total body density in premenarchel females. Lioyd T., Rollings, Demers L.M. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Aug. – Vol. 75. – P. 383-387.
26. Optimal calcium intake // NIH Consents Statement. – 1994. – Jun. – Vol. 12. – № 4. – P. 1-31.
27. Шевченко Н.С. Остеопения у дітей та підлітків, хворих на склеродермію // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 1. – С. 12-14.
28. Морфофункциональные особенности двенадцатиперстной кишки при остеопеническом синдроме у детей и подростков / Котова С.М., Горделадзе А.С., Карлова Н.А. и др. // Терапевтический архив. – 1999. – № 2. – С. 40-44.
29. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров метаболизма // Клиническая медицина. – 1998. – № 5. – С. 20-24.

## 2. ГЕМАТОЛОГІЯ

### 2.1. Залізодефіцитна анемія

Анемічні стани, а точніше залізодефіцитна анемія (ЗДА) та анемія при хронічних захворюваннях (провідну роль в генезі якої відводять інтоксикації при хронічних інфекціях, запальних та бластомних процесах [1]), є найбільш масовим захворюванням жіночої частини людства [2, 3], при якому стан КТ фактично не вивчений. У своїх національних програмах охорони здоров'я більшість країн визнає, що анемія та ОП належать до найбільш серйозних проблем охорони здоров'я [4].

Остеопороз (ОП) був вперше описаний як захворювання кісткової тканини (КТ), що переважно зустрічається в жінок похилого віку [5]. Сучасний погляд на ОП як на первинну [6] та вторинну [7] патологію КТ отримав підтвердження як в археологічних дослідженнях єгипетських жіночих мумій з піраміди династії Lisht Верхнього Єгипту [8] та при гістологічному та гістохімічному вивченні скелетів з доіспанських поховань на Канарських Островах [9], так і в популяційних дослідженнях останнього десятиріччя [10, 11]. За даними [12-14] спостерігається активне зростання кількості вторинних форм ОП, в тому числі і при гематологічних захворюваннях [15]. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) як одне з найбільш розповсюджених захворювань жіночої частини людства [2] потребує прискіпливої уваги в плані вивчення не тільки патогенетичних механізмів розвитку, а і можливих ускладнень з боку кісткової системи [13, 14].

Метою дослідження було вивчення стану кісткової тканини (КТ) у жінок із ЗДА різного віку та перевірка гіпотези про можливий вплив генезу виникнення анемії та ступеня її тяжкості на стан КТ у таких жінок.

Нами було обстежено 88 жінок із ЗДА. Діагноз ЗДА і ступінь тяжкості встановлювали на основі діагностичних критеріїв [3]. Клініко-інструментальними дослідженнями виявляли генез виникнення ЗДА.

Віковий склад, клініко-антропометричні характеристики та основні остеоденситометричні характеристики КТ ПВХ обстежених жінок наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Основні описові статистичні показники досліджуваної групи жінок

Показники	Середнє	Стандартна похибка	Медіана	Мода	Стандартне відхилення	Дисперсія вибірки	Експес	Асиметрія	Інтервал
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вік	40,26	1,62	41	16	15,24	232,38	-0,52	0,02	67
Вага	62,12	1,1	62	70	10,35	107,13	-0,13	0,28	52
Зріст	162,01	0,66	162	164	6,18	38,22	1,54	0,59	39
Пологи	1,51	0,1	2	2	0,95	0,91	-0,55	-0,14	4
Ступінь тяжкості анемії	1,89	0,08	2	2	0,73	0,53	-1,09	0,18	2

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Наявність менопаузи	0,4	0,05	0	0	0,49	0,24	-1,89	0,4	1
Індукована менопауза	0,12	0,04	0	0	0,33	0,11	3,49	2,33	1
Генез анемії	0,44	0,05	0	0	0,5	0,25	-1,98	0,25	1
Ускладнення	0,47	0,05	0	0	0,5	0,25	-2,03	0,11	1
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,14	0,02	1,14	0,89	0,19	0,04	0,83	0,07	1,13
BMC L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	61,42	1,53	61,86	41,61	14,33	205,27	-0,27	-0,04	71,73
Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	53,47	0,55	53,17	46,95	5,17	26,75	0,17	0,21	29,39
Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	4,02	0,03	4,01	4,28	0,25	0,06	-0,34	0,11	1,16
Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	13,3	0,08	13,32	13,32	0,76	0,58	2,31	-0,89	4,8

Аналіз стану КТ ПВХ за критеріями ВООЗ в обстежених жінок виявив гетерогенність стану кісткової тканини (рис. 1).

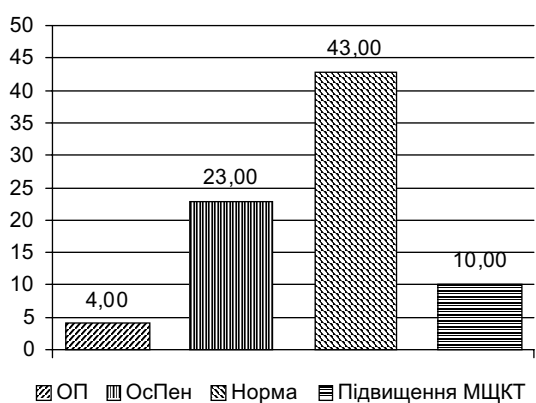


Рис. 1. Стан кісткової тканини в обстежених жінок

Для цього за матеріалами дослідження була сформована матриця, що включала клініко-антропометричні та остеоденситометричні показники в натуральному вираженні та якісні показники:

- наявність (1) чи відсутність (0) менопаузи;
- генез виникнення анемії (ураження шлунково-кишкового тракту – 1, ураження статевих-гормональної сфери: гіперменорея, дисфункціональні кровотечі, фіброміома матки тощо – 0).

Дані, отримані при вивченні кореляційних, коваріаційних та часткових кореляційних зв'язків, подано в табл. 2, 3. Оцінюючи їх, слід зауважити відсутність лінійного взаємозв'язку між віком та МЦКТ, а також вкрай низький вплив віку на вміст мінералів у обстежених жінок у ПВХ.

Вага та зріст обстежених мали слабкий позитивний зв'язок з основними характеристиками КТ ПВХ. Кількість пологів, наявність природної чи індукованої

Для визначення основних факторів, що обумовлюють стан КТ ПВХ в жінок з залізодефіцитною анемією ми скористалися процедурою факторного аналізу отриманих даних за наступною схемою:

- 1) вивчення кореляційних, коваріаційних та часткових кореляційних зв'язків;
- 2) визначення основних компонент;
- 3) знаходження, за критерієм Varimax, після обертання осей головних компонент в просторі, факторів, що впливають на стан КТ у жінок з ЗДА.

менопаузи та анемічних ускладнень негативно впливали на основні остеоденситометричні характеристики КТ обстежених.

Окремо відзначимо достовірний негативний вплив ЗДА, що виникла внаслідок ураження шлунково-кишкового тракту, на стан КТ ПВХ у обстежених жінок.

Таблиця 2

**Лінійні кореляційні взаємозв'язки клініко-антропометричних та остеоденситометричних показників в анемізованих жінок**

Показники	Вік	Вага	Зріст	Кількість пологів	Ступінь тяжкості	Наявність менопаузи	Індукована менопауза	Генез анемії	Ускладнення анемії	МЩК T L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Вміст мінералів L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
Вага	0,45*												
Зріст	-0,33*	0,17											
Кількість пологів	0,75*	0,43*	-0,33*										
Ступінь тяжкості	-0,12	-0,33*	-0,13	-0,04									
Наявність менопаузи	0,57*	0,09	-0,36*	0,37*	0,15								
Індукована менопауза	0,20	-0,01	-0,16	0,19	0,01	0,38*							
Генез анемії	0,45*	-0,05	-0,32*	0,22*	0,09	0,72*	0,30*						
Ускладнення анемії	0,23*	-0,23*	-0,42*	0,11	0,07	0,47*	0,41*	0,52*					
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	-0,13	0,37*	0,27*	0,08	-0,09	-0,39*	-0,31*	-0,43*	-0,70*				
BMC L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	-0,14	0,41*	0,44*	0,01	-0,11	-0,42*	-0,31*	-0,46*	-0,75*	0,94*			
Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	-0,17	0,37*	0,61*	0,11	-0,16	-0,37*	0,21	-0,39*	-0,63*	0,59*	0,82*		
Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	0,15	0,48*	0,39*	0,07	-0,12	-0,15	-0,19	-0,23*	-0,57*	0,59*	0,76*	0,82*	
Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	-0,46*	0,11	0,60*	-0,26*	-0,16	-0,46*	-0,14	-0,40*	-0,44*	0,35*	0,55*	0,78*	0,29*

Примітка: \* – достовірний коефіцієнт кореляції,  $p < 0,05$ .

Обрахування коваріаційної матриці (табл. 3) вказало на негативний вплив на стан КТ обстежених жінок таких факторів:

- віку анемізованих жінок;
- ступеня тяжкості анемії;
- наявності природної чи індукованої менопаузи;
- генезу виникнення анемії.

У той же час уточнився вплив кількості пологів на стан КТ ПВХ у обстежених: зростання частоти пологів негативно впливало тільки на вміст мінералів у КТ і на основні геометричні (висота, ширина та сумарна площа) показники хребців ПВХ.

Таблиця 3

**Матриця оціночних коваріаційних коефіцієнтів та коефіцієнтів часткової кореляції для обстеженої групи жінок**

Показники		Вік	Вага	Зріст	Кількість пологів	Ступінь тяжкості	Наявність менопаузи	Генез анемії	BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Вміст мінералів L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
Вік	1	234,59											
	2												
Вага	1	72,01	107,92										
	2	0,33											
Зріст	1	-31,36	11,10	37,91									
	2	-0,09	0,20										
Кількість пологів	1	10,80	4,20	-1,94	0,90								
	2	0,70	0,057	-0,15									
Ступінь важкості	1	-1,38	-2,50	-0,57	-0,03	0,53							
	2	-0,34	-0,15	-0,05	0,25								
Наявність менопаузи	1	4,35	0,48	-1,08	0,18	0,05	0,25						
	2	0,18	0,12	-0,08	-0,02	0,20							
Генез анемії	1	3,42	-0,27	-0,97	0,11	0,03	0,18	0,25					
	2	0,22	-0,16	0,03	-0,15	0,03	0,50						
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1	-0,38	0,75	0,32	0,01	-0,01	-0,04	-0,04	0,04				
	2	-0,31	0,20	-0,23	0,17	-0,28	-0,17	0,05					
Вміст мінералів L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1	-10,15	10,80	7,38	-0,01	-0,25	-0,69	-0,71	0,55	8,58			
	2	0,28	-0,17	0,22	-0,14	0,28	0,16	-0,05	0,99				
Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1	-13,30	19,86	19,42	-0,53	-0,59	-0,95	-1,00	0,59	11,13	26,76		
	2	0,07	-0,05	-0,13	-0,05	0,03	-0,22	-0,07	-0,61	0,61			
Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1	0,59	1,24	0,60	0,02	-0,02	-0,02	-0,03	0,03	0,44	1,07	0,06	
	2	-0,13	0,11	0,10	0,08	-0,10	0,22	0,09	0,42	-0,42	0,97		
Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1	-5,29	0,90	2,83	-0,19	-0,09	-0,17	-0,15	0,05	1,30	3,07	0,05	0,58
	2	-0,18	0,11	0,11	0,12	-0,12	0,21	0,10	0,41	-0,41	0,98	-0,99	

Примітка: 1 – коефіцієнт коваріації, 2 – коефіцієнт часткової кореляції.

Визначення коефіцієнтів часткової кореляції (табл. 3), що визначають взаємозв'язок між двома змінними, контролюючи при цьому можливий вплив інших змінних показників даного дослідження, підтвердило попередньо отримані дані про негативний вплив віку обстежених та наявності менопаузи на стан КТ ПВХ. При урахуванні взаємозв'язків між всіма змінними виявився більший негативний вплив ступеня тяжкості анемічного синдрому на МЦКТ ПВХ та геометричні показники (висота, ширина) хребців.

Проте на підставі наведених обрахунків, зробити однозначний висновок про вплив генезу виникнення ЗДА на стан КТ було неможливо. Останнє, на наш погляд, пояснюється двома причинами – гетерогенністю причин анемічного синдрому в групі досліджених жінок та якісним характером змінної.

Все вищезазначене спонукало нас до пошуку основних факторів, що впливають на стан КТ в жінок із ЗДА, методами факторного аналізу.

На основі факторної матриці (табл. 4) стала можливою побудова моделі стану КТ ПВХ у жінок із ЗДА за наступними показниками:

– відношення визначеної в них МЩКТ до такого ж показника в групі здорових молодих жінок 20-річного віку в нормованих значеннях за віком обстежених (фактор 1 –  $f_1$ );

– ступенем тяжкості анемії (фактор 2 –  $f_2$ );

– якісними показниками наявності чи відсутності менопаузи (фактор 3 –  $f_3$ );

– показником генезу виникнення анемічного синдрому (фактор 4 –  $f_4$ ).

Обраховане методом факторного аналізу кінцеве рівняння має вигляд:

$$Y = -0,27f_1 - 0,06f_2 + 0,96f_3 + 0,04f_4.$$

Таблиця 4

Основні дані факторного аналізу з використанням критерію Varimax

Змінна	Відсоток внеску	Відсоток нагромадження	Коефіцієнти факторів
Вік	49,0	49,0	-0,27
Ступінь тяжкості ЗДА	22,0	70,9	-0,06
Наявність менопаузи	15,7	86,7	0,96
Генез виникнення анемії	8,2	94,9	-0,04
Стан КТ порівняно з групою молодих здорових жінок, %	5,1	100,0	

Аналіз коефіцієнтів моделі вказує на значний та статистично достовірний вплив даних факторів на стан КТ ПВХ, що обумовлюють достатньо високу (94,9%) для медико-біологічних досліджень прогностичну цінність моделі, що, можливо, дозволить використовувати її для майбутніх передбачень. Трактуючи отримане рівняння, необхідно, по-перше, зазначити відсоток впливу виявлених факторів на кісткові реконструктивні процеси, що контролюється на 49% віком обстежених, на 22% – ступенем тяжкості анемічного синдрому, на 15,7% – наявністю чи відсутністю менопаузи та на 8,2% – генезом виникнення ЗДА.

Принципово важлива, на наш погляд, і знакова оцінка отриманого рівняння. Так, встановлений нами в інших дослідженнях [16] негативний вплив віку на стан КТ у пацієнтів із гематологічною патологією отримав підтвердження і в даному дослідженні, як найбільш вагомий фактор зниження МЩКТ у жінок із ЗДА.

Другим за вагомістю впливу на стан КТ у жінок із анемією є ступінь тяжкості ЗДА. Згідно з отриманою моделлю, цим фактором контролюється четверта частина реконструктивних процесів та зі зростанням тяжкості ЗДА поглиблюються остеодеструктивні процеси. Зниження ступеня тяжкості анемії призводить, як випливає з отриманого рівняння, до зменшення глибини ураження КТ.

Серед відомих нам досліджень такий висновок отриманий вперше, хоча ще Frost [17] та Krieg [18] у 70-х роках ХХ століття звернули увагу на неадекватність гемопоетичної активності і кровообігу в пацієнтів із остеопоротичними ураженнями КТ.

Достатньо відомий [19] негативний фактор впливу на стан КТ – наявність менопаузи – завдяки своїй якісній характеристиці в даному дослідженні проявив



себе вкрай цікавим чином: він втрачає свій математичний вплив на отриманий результат у жінок фертильного віку і обумовлює до 16 % змін КТ у жінок із ЗДА в період менопаузи. Подібним чином в отриманому рівнянні проявляє себе і якісний показник генезу виникнення анемічного синдрому – він обумовлює активізацію остеодеструктивних процесів на 8 % тільки в жінок із ЗДА, що виникла внаслідок ураження шлунково-кишкового тракту.

Виходячи з вищенаведеного, можна вважати, що жінки, в яких ЗДА обумовлена ураженням шлунково-кишкового тракту, мають більший ризик виникнення вторинних змін КТ у вигляді остеопоротичних та остеопенічних уражень, а зростання ступеня тяжкості ЗДА сприяє інтенсифікації остеодеструктивних процесів в таких жінок. Вищезазначені фактори поглиблюються зі зростанням віку пацієнток і досягненням ними менопаузального періоду.

Таким чином, жінки із ЗДА, що виникла внаслідок ураження шлунково-кишкового тракту, складають групу ризику щодо можливого вторинного ураження КТ і тому потребують періодичного остеоденситометричного контролю з метою раннього виявлення і попередження змін КТ. Адекватне і своєчасне лікування ЗДА спроможне позитивно вплинути на стан КТ таких жінок.

#### Література

1. Соломатина М.А., Альпидовский В.К. Анемия при хронических заболеваниях // Вестник Российского университета дружбы народов. – Серия “Медицина”. – 1999. – № 1. – С. 36-38.
2. Bentley D.P. Anaemia and chronic disease // Clin. Haematol. – 1982. – Vol. 11, №2. – P. 465-479.
3. Руководство по гематологии / Под редакцией А.И. Воробьева – Москва: “Медицина”, 1985. – Т. 2.
4. Moriarty P.L., Chen S.B., Catchpole M., Lu H.Q. Women’s health in the People’s Republic of China: some challenges of modernization // Chin. Med. J. – 1997. – Vol. 12. – P. 899-906.
5. Pommer G. Untersuchungen unber Osteomalacie und Rachitis. – F.C.W. Vogel. – Leipzig, 1885.
6. Hoszowski K. Clinical diagnosis of osteoporosis // Przegl. Lek.. – 1997. – Vol. 54. – P. 215-219.
7. Kotkowiak L. Behavior of selected bio-elements in women with osteoporosis // Ann. Acad. Med. Stetin. – 1997. – № 43. – P. 225-238.
8. Dequeker J., Ortner D.J, Stix A.I, Cheng X.G., Brys P. Boonen S. Hip fracture and osteoporosis in a XIIth Dynasty female skeleton from Lisht, upper Egypt. Arthritis and Metabolic Bone Disease Research Unit. Universitaire Ziekenhuizen.-Leuven Belgium // J. Bone Miner. Res. – 1997. – Vol. 6. – P. 881-888.
9. Gonzalez R. E., Arnay de la Rosa M. Ancient skeletal remains of the Canary Islands: bone histology and chemical analysis // Anthropol. Anz. – 1992. – Vol. 3. – P. 201-215.
10. Santos Eggimann B. Demographic trends: implications for prevention in the female and men population // Ther Umsch. – 1997. – № 8. – P. 431-435.
11. Scheidt-Nave C., Ziegler R., Raspe H. Epidemiology of osteoporosis // Med. Klin. – 1998. – Vol. 93. – P. 7-11.
12. Bonjour J.P., Burckhardt P., Dambacher M., Kraenzlin M.E., Wimpfheimer C. Epidemiology of osteoporosis // Schweiz Med. Wochenschr. – 1997. – 16. – P. 659-667.
13. Жулкевич І.В. Реконструкція кісткової тканини – погляд гематолога // Вісник наукових досліджень. – 1999. – № 1. – С. 12-16.

14. Жулкевич І.В., Корильчук Н.І. Гематологічні аспекти остеопорозу // Лікарська справа. – 1999. – № 2. – С. 12-17.
15. Bentley D.P. Anaemia and chronic disease // Clin. Haematol. – 1982. – Vol. 11, № 2. – P. 465-479.
16. Жулкевич І.В. Аналіз показників остеоденситометрії в хворих на хронічний лімфолейкоз // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №1. – С.32-35.
17. Frost H. M. Postmenopausal osteoporosis: the evaluation of our concept of its cause // Henry Ford Hosp. Med. J. – 1972. – № 20. – P. 83-90.
18. Krieg H. Quantitativ erfabbare Veranderungen am Knochen und Knochenmark in verschidenen Altersklassen // Acta Gerontol. – 1972. – №2. – P.531-543.
19. Aranda Gallegos J.E., Barron Vallejo J., Ortega Diaz R. A physiopathological overview of climacteric and menopause // Ginecol. Obstet. Mex. – 1998. – Vol. 66. – P. 253-258.

## 2.2. Мієломна хвороба

Достатньо відомі клініцистам різноспрямовані зміни КТ при ураженнях кровотворних органів та гемостатичної системи доповнюються у дослідженнях останніх років новими денситометричними характеристиками. Донедавна класичним прикладом вторинного ОП була мієломна хвороба (МХ) [1, 2]. Подальші дослідження сформували новий погляд на патоморфоз зміни мінеральної щільності кісткової тканини при парапротеїнемічному гемобластозі [3]. За спостереженнями над хворими з мієломною хворобою III стадії з давністю захворювання від 1 до 25 років, які були розділені на 2 групи за критерієм отриманих доз глюкокортикоїдів (малих і великих), автори, аналізуючи біохімічні, гістоморфологічні і денситометричні дані, дійшли до висновку, що мінеральна щільність кісткової тканини як у поперековому відділі хребта, шийці стегна, так і у всьому скелеті була значно нижчою в групі пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди у великих дозах. Наступний регресійний аналіз виявив три важливих фактори, які відповідають за зниження мінеральної щільності кісткової тканини: сумарна доза преднізолону, ступінь інфільтрації плазматичними клітинами і рівень парапротеїнемії. Але якщо перші два фактори були відповідальними за зниження рівня МЩКТ у поперековому відділі хребта, то два останні найкраще співвідносилися з рівнем втрати КТ у шийці стегна [4].

Обстежено 40 хворих на дифузно-вогнищеву МХ, з них 20 чоловіків (50,0 %) віком від 29 до 72 років (середній вік –  $(52,31 \pm 2,14)$  років) і 20 жінок (50,0 %) віком від 43 до 77 років (середній вік –  $(59,25 \pm 1,76)$  років). У більшості з обстежених давність захворювання складала від 1 до 3 років.

Діагноз мієломної хвороби встановлювався за клініко-лабораторними критеріями: наявність плазматичної інфільтрації кісткового мозку (більше 15,0 % плазматичних клітин за даними стерильної пункції), гіперпротеїнемії – більше 100,0 г/л та парапротеїнемії – більше 30,0 %, синдрому ураження кісткової тканини [5, 6]. Стадію МХ визначали за В.Г.М. Durie і S.E. Salmon [7, 8]. За стадіями МХ хворі розподілились наступним чином: з II – 31 хворий (77,5 %), з III – 9 хворих (22,5 %).

Серед обстежених нами хворих осалгічний синдром відмічався у 31 (77,5 %) пацієнта, патологічні переломи хребців ПВХ – у 14 (35,0 %), з них у 8 чоловіків (20,0 %) та у 6 жінок (15,0 %). У 3 (7,5 %) хворих встановлені деформації хребта і груднини, у 21 (52,5 %) спостерігалось зменшення зросту за період спостереження.

За морфологічним аналізом мієлограм у хворих на МХ визначено коливання вмісту плазматичних клітин від 15,0 до 90,0 % (в середньому  $(63,4 \pm 4,5)$  %). Межі коливання загального білка в сироватці крові обстежених хворих склали від 77,2 до 149,6 г/л ( $(95,6 \pm 1,5)$  г/л – у чоловіків та  $(99,8 \pm 1,8)$  г/л – у жінок). Середній рівень парапротеїнемії становив  $(39,4 \pm 0,8)$  % у чоловіків і  $(44,3 \pm 0,7)$  % – у жінок. Гіперкальціємія визначена у 26 (65,0 %) обстежених хворих.

При рентгенологічному обстеженні діагностовані помірно виражені кісткові деструктивні процеси в ПВХ у 11 (27,5 %) хворих, виражений остеопороз – у 23 (57,5 %), у 6 (15,0 %) пацієнтів ознак кісткової деструкції не виявлено.

У всіх обстежених здорових і хворих на МХ визначали наступні антропометричні показники: вік, роки; довжину тіла, см; масу тіла, кг; абсолютну поверхню

тіла за Benejес та Sen [9],  $m^2$ ; відносну поверхню тіла,  $cm^2/kg$ ; відносну масу тіла,  $kg/m^2$ ; знежирену масу тіла за R. Hume [10],  $kg$ ; біомас-індекс за A. Keys et al. [11],  $kg/m^2$ ; дійсний об'єм тіла за D.K. Wakat et al. [12], л.

Контрольні групи здорових за показником "вік" були статистичними засобами узгоджені з групами обстежених хворих на МХ і їх склали 63 здорові жінки та 217 здорових чоловіків репрезентативного віку.

Вибірку контрольної групи здійснювали з загальної денситометричної бази здорових осіб, створеної в лікувально-діагностичному центрі ТДМА [13, 14]

Для статистичного аналізу цифрових даних використовували загальностатистичні принципи і рекомендації [15].

Створення основного чисельного масиву в електронній таблиці Excel дозволило вільно експортувати цифрові та нецифрові дані в обрані статистичні пакети для подальших математичних обрахунків.

Статистичний аналіз та візуалізація отриманих даних виконувалися за допомогою поширеної програми – статистичного пакета "OpenStat" (версія 3.5.5) і "Statgraphics" (версія 3.0), за рекомендаціями для статистичного дослідження біомедичних даних [16]. Визначення необхідного об'єму статистичної вибірки проводили за принципами J.H. Steiger та J.C. Lind [17]. Для спростування чи підтвердження "нульової" гіпотези обрали критерії параметричної та непараметричної статистики згідно з рекомендаціями [15].

За основний критерій статистичного аналізу отриманих даних ми обрали робастний критерій Левена-Брауна-Форсайта (тест дисперсій), який є статистичним еталоном для дослідження масивів даних з нерівними об'ємами [18] і дозволяє з високим рівнем передбачення значущих відхилень проводити статистичне дослідження в умовах зменшення об'єму вибірки [19], що особливо важливе при медико-біологічних дослідженнях.

Коефіцієнти кореляцій вивчали за Пірсоном [20]. Покрокові регресійні моделі будували методом найменших квадратів за G. Yule [21]. Факторний та дискримінантний аналіз виконували у статистичному пакеті "Statgraphics".

Антропометричні показники обох досліджених статевих груп хворих на МХ наведені в табл. 1.

При порівнянні даних за критерієм Левена-Брауна-Форсайта не виявлено достовірної статистичної відмінності між групами здорових та хворих на МХ за всіма антропометричними характеристиками, крім достовірного зменшення відносної площі тіла в жінок, хворих на МХ, порівняно з відповідною статевою групою здорових. Отже, групи обстежених чоловіків і жінок за антропометричними характеристиками загалом були статистично гомогенні, а тому є репрезентативними для статистичного порівняння.

Усім хворим на МХ проведено первинне дослідження ПВХ методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (табл. 2).

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану КТ чоловіків, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, виявив достовірне зниження ВМС у КТ ПВХ. Там же зареєстровано і тотальне зменшення МЩКТ. Порівняльна оцінка

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика антропометричних показників обстежених хворих на мієломну хворобу з групами здорових**

Антропометричний показник	Група обстежених чоловіків		Група обстежених жінок	
	здорові, n=217	хворі на МХ, n=20	здорові, n=63	хворі на МХ, n=20
Маса тіла, кг	77,31±0,84	75,15±3,38	71,49±1,26	72,60±3,27
Довжина тіла, см	173,17±0,48	174,77±2,46	162,08±0,62	159,50±2,00
Дійсний об'єм тіла, л	72,76±0,84	70,59±3,39	66,91±1,27	68,03±3,28
Біомас-індекс, кг/м <sup>2</sup>	25,77±0,26	24,54±0,84	27,21±0,44	28,67±1,43
Абсолютна поверхня тіла, м <sup>2</sup>	1,98±0,01	1,97±0,05	1,83±0,16	1,82±0,04
Відносна поверхня тіла, см <sup>2</sup> /кг	259,67±1,40	265,39±5,36	258,33±2,30	250,54±6,62*
Відносна маса тіла, кг/м <sup>2</sup>	38,52±0,83	37,87±0,78	38,91±0,36	39,64±1,05
Знежирена маса тіла, кг	54,59±0,37	54,42±1,78	45,62±0,52	44,87±1,41

Примітка. \* – достовірність різниці між групами порівняння за критерієм Левена-Брауна-Форсайта (0,001 < p < 0,05).

Таблиця 2

**Дані денситометричного дослідження кісткової тканини поперекового відділу хребта хворих на мієломну хворобу**

Показник денситометрії	Група обстежених чоловіків		Група обстежених жінок	
	здорові, n=217	хворі на МХ, n=20	здорові, n=63	хворі на МХ, n=20
ВМС в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	77,22±0,58	60,40±4,82*	57,54±0,17	47,85±0,62*
МЩКТ в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,21±0,00	0,97±0,05*	1,15±0,01	0,93±0,03*
Young adult в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , %	98,15±0,52	79,62±4,20*	98,87±0,66	78,79±2,19*
Young adult в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	-0,11±0,04	-2,07±0,43*	-0,11±0,06	-2,10±0,22*
Age Matched в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , %	101,39±0,44	82,38±4,09*	103,41±1,12	87,95±2,62*
Age Matched в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	0,12±0,04	-1,70±0,40*	0,23±0,10	-1,12±0,23*
Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см <sup>2</sup>	64,11±0,40	60,92±2,16	54,66±0,60	51,37±1,21
Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	4,52±0,02	4,45±0,11	4,12±0,03	4,06±0,06
Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	14,16±0,05	13,67±0,26	13,26±0,09	12,64±0,19
ВМС/ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см	17,18±0,11	13,38±0,84	15,38±0,35	12,12±0,45*

показника співвідношення виявленої МЩКТ до належної (пікової) у молодому віці свідчила про значне достовірне його зменшення в усій ділянці дослідження ПВХ у чоловіків, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, порівняно з групою здорових чоловіків.

До аналогічного висновку ми прийшли, проаналізувавши показник співвідношення виявленої у чоловіків, хворих на МХ, МЩКТ з її належною величиною у тому ж віці: відмічено статистично достовірне його зменшення як у відсотковому вираженні, так і в ум. од. стандартного відхилення.

Порівняльний аналіз геометричних характеристик хребців ПВХ визначив недостовірне зменшення площі поперекових хребців, яке проходило паралельно достовірному зменшенню ширини хребців ділянки L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

У чоловіків, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, порівняно з групою здорових чоловіків встановлено і недостовірне зменшення відношення вмісту мінералів у кожному з досліджених хребців ПВХ до його ширини.

Виявлені зміни вказують на глибоку структурну перебудову КТ ПВХ порівняно зі станом КТ у здорових чоловіків репрезентативного віку, що проявлялося втрапою ВМС, зниженням її мінеральної щільності та співвідношень виявленої МЦКТ з піковою і належною віковою. Ці зміни супроводжувалися геометрично-топографічною перебудовою ПВХ.

Порівняльний аналіз показників стану КТ у жінок, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, виявив достовірне зниження ВМС в ділянці  $L_1-L_4$ . Там же зареєстровано і суттєве зменшення МЦКТ. Порівняльна оцінка показника співвідношення виявленої МЦКТ з належною піковою вказала на значне достовірне зменшення цього показника в усій ділянці дослідження ПВХ у групі жінок, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, порівняно з відповідною статевою групою здорових.

Проаналізувавши отримані дані показника співвідношення МЦКТ, виявленої в групі жінок з МХ, з її належною віковою величиною, ми визначили його достовірне зменшення як у відсотковому вираженні, так і в ум. од. стандартного відхилення порівняно з контрольною групою жінок.

Порівняння геометрично-топографічних характеристик хребців ПВХ групи жінок з дифузно-вогнищеву формою МХ з аналогічними показниками відповідної статевої групи здорових виявило недостовірне зменшення площі та висоти поперекових хребців. У жінок, хворих на МХ, виявлено і достовірне зменшення відношення вмісту мінералів у ділянці дослідження  $L_1-L_4$  до ширини всієї ділянки ПВХ.

Аналізуючи отримані дані, слід відзначити, що за показниками подвійної рентгенівської абсорбціометрії в обстеженій групі жінок, хворих на МХ, відмічаються значні зміни структурно-функціонального стану КТ ПВХ, які проявляються тотальним зменшенням вмісту мінералів та мінеральної щільності КТ. Ці процеси перебігають на тлі геометрично-топографічної перебудови поперекових хребців.

Порівнюючи стан КТ ПВХ в цілому в групах чоловіків і жінок за показниками ВМС та ВМД, слід відзначити статистично достовірно вищі проаналізовані показники ВМС у всіх хребцях ПВХ у групі чоловіків, хворих на МХ, і відсутність статистичної різниці при аналізі МЦКТ у тій же ділянці дослідження.

Відсутність достовірної статевої різниці при порівнянні основних характеристик стану КТ ПВХ, відома з ряду досліджень [4, 22, 23], може вказувати на високу активність парапротейнічного гемобластозу, що призвів до зменшення вмісту мінералів і мінеральної щільності КТ ПВХ у обстежених хворих.

Даючи якісну характеристику змінам, виявленим при денситометричному дослідженні ПВХ в групах чоловіків та жінок, хворих на МХ, слід відзначити, що вони носять односпрямований характер, що ознаменований тотальним зниженням основних характеристик стану КТ ПВХ та його геометрично-топографічною перебудовою. В цілому виявлені зміни вказують на глибоку структурно-функціональну перебудову кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на мієломну хворобу порівняно зі здоровими.



Для проведення аналізу цих змін групи обстежених хворих на МХ були розділені за станом КТ згідно з критеріями ВООЗ (рис. 1).

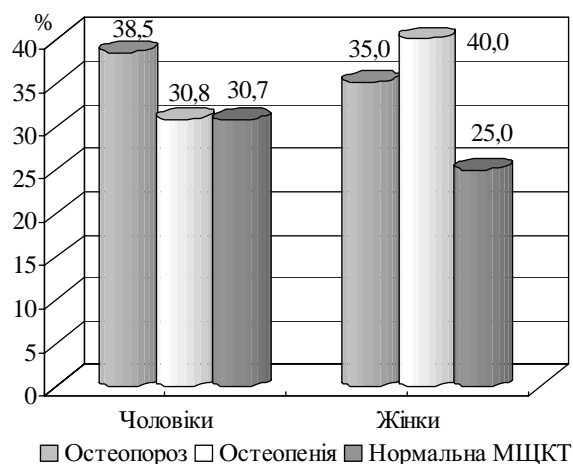


Рис. 1. Розподіл хворих на мієломну хворобу залежно від стану кісткової тканини, за критеріями ВООЗ.

Як впливає з наведеного графічного зображення, серед хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ остеопоротичні зміни КТ зустрічаються у 40,0 % випадків, а остеопенічні – в 32,5 %. У групі чоловіків, хворих на МХ, остеопенічні прояви виявлені в 30,0 %, а остеопоротичні – у 40,0 % випадків. У групі жінок, хворих на МХ, остеопенічні прояви виявлені в 35,0 %, а остеопоротичні – у 40,0 % випадків.

Для виявлення інших осередків ураження кісткової тканини методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії проведено вивчення стану КТ проксимальної ділянки стегнової кістки у хворих

на МХ (табл. 3). Отримані дані у чоловіків та жінок, хворих на дифузно-вогнищеву форму МХ, при порівняльному аналізі за показниками відношення виявленої МЩКТ як окремо взятих ділянок стегнової кістки, так і в цілому до належного показника у молодих осіб, а також за відношенням до належної вікової МЩКТ, вказують на наявність остеопенічних змін КТ проксимальної ділянки стегнової кістки.

Таблиця 3

**Показники денситометрії проксимальної ділянки стегнової кістки у статевих групах хворих на мієломну хворобу**

Показник денситометрії	Група хворих на МХ	
	чоловіки, n=9	жінки, n=11
BMD шийки стегна, г/см <sup>2</sup>	0,88±0,03	0,86±0,03
BMD трикутника Варда, г/см <sup>2</sup>	0,73±0,04	0,79±0,10
BMD вертлюга, г/см <sup>2</sup>	0,84±0,08	0,77±0,02
BMD проксимальної ділянки стегна, г/см <sup>2</sup>	0,98±0,07	0,93±0,02
Young adult шийки стегна, %	81,67±2,77	88,00±2,82
Young adult трикутника Варда, %	76,00±4,38	77,18±4,14
Young adult вертлюга, %	86,14±7,08	97,91±2,66
Young adult ПДС, %	87,43±5,06	92,82±2,36
Young adult шийки стегна, ум. од.	-1,38±0,37	-0,99±0,22
Young adult трикутника Варда, ум. од.	-1,80±0,33	-1,61±0,29
Young adult вертлюга, ум. од.	-0,84±0,77	-0,17±0,18
Young adult ПДС, ум. од.	-0,89±0,55	-0,55±0,18
Age Matched шийки стегна, %	91,00±3,48	96,45±2,27
Age Matched трикутника Варда, %	88,22±4,34	92,27±3,97



Продовження табл. 3

Показник денситометрії	Група хворих на МХ	
	чоловіки, n=9	жінки, n=11
Age Matched вертлюга, %	90,29±7,11	100,55±2,33
Age Matched ПДС, %	94,00±6,18	98,91±2,07
Age Matched шийки стегна, ум. од.	-0,66±0,27	-0,27±0,16
Age Matched трикутника Варда, ум. од.	-0,78±0,28	-0,45±0,22
Age Matched вертлюга, ум. од.	-0,59±0,67	0,04±0,16
Age Matched ПДС, ум. од.	-0,47±0,50	-0,10±0,15
ВМС шийки стегна, г	5,13±0,23	3,97±0,26
ВМС трикутника Варда, г	2,67±0,15	1,96±0,14
ВМС вертлюга, г	12,26±1,72	9,99±0,49
ВМС проксимальної ділянки стегна, г	34,83±2,96	25,55±2,40
Площа шийки стегна, см <sup>2</sup>	11,78±6,05	4,58±0,20
Площа трикутника Варда, см <sup>2</sup>	3,69±0,15	2,78±0,10
Площа вертлюга, см <sup>2</sup>	14,34±1,23	12,96±0,62
Площа проксимальної ділянки стегна, см <sup>2</sup>	35,52±1,40	31,19±0,82

Аналіз стану КТ ПВХ та проксимальної ділянки стегнової кістки за показниками відношення до пікової та належної вікової МЦКТ (табл. 4) і їх статистичне порівняння показало відсутність достовірних змін між цими показниками, що вказує на системність проявів ураження КТ.

Таблиця 4

## Порівняльний аналіз відносних показників денситометрії у хворих на мієломну хворобу

Ділянка дослідження	Показник денситометрії		
	Age Matched, %	Young adult, %	Age Matched – Young adult, %
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	82,38±4,09	79,62±4,20	2,77±0,84
Шийка стегна	91,00±3,48	81,67±2,77	9,33±1,38*
Трикутник Варда	88,33±4,40	76,00±4,38	12,33±2,78*
Вертлюг	92,56±7,35	82,78±5,85	9,78±7,86
Проксимальна ділянка стегна	93,78±5,14	84,67±4,28	9,11±3,90

Примітки:

1. Age Matched – Young adult – різниця відносних показників BMD;

2. \* – достовірність різниці показників за критерієм Левена-Брауна-Форсайта (0,001 < p < 0,05) порівняно з ділянкою L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

Проте статистичний аналіз різниці між виявленою МЦКТ і її належною віковою та піковою величиною в ділянці L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> порівняно з аналогічною різницею в ділянці шийки стегна, трикутника Варда та вертлюга виявив її достовірне зростання в останніх.

Для дослідження впливу пухлинної прогресії плазматичних клітин і нагромадження продуктів їх синтезу на стан КТ у хворих на МХ визначено коефіцієнти парної кореляції між МЦКТ в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та рівнем плазматичних клітин в кістковому мозку і основними показниками білкового метаболізму (табл. 5).

Таблиця 5

**Взаємозв'язок мінеральної щільності кісткової тканини з рівнем плазматичних клітин у кістковому мозку і основними показниками білкового метаболізму**

Показник крові та кісткового мозку	Група хворих на мієломну хворобу			
	чоловіки, n=20		жінки, n=20	
	Абс.	г	Абс.	г
Загальний білок крові, г/л	95,56±1,45	0,31	99,77±2,80	0,48
Альбуміни, %	37,89±2,01	0,18	36,07±1,47	0,05
Парапротеїни, %	39,37±0,78	-0,46	44,29±0,70	-0,51
Альфа <sub>1</sub> -глобуліни, %	4,89±0,38	0,34	4,62±0,53	0,28
Альфа <sub>2</sub> -глобуліни, %	7,77±0,64	0,07	5,95±0,56	-0,04
Бета-глобуліни, %	8,28±0,65	0,20	7,39±1,21	0,24
Гамма-глобуліни, %	12,24±1,53	0,41	10,22±1,42	0,39
Плазматичні клітини, %	63,40±4,51	-0,38	69,12±3,97	-0,54

Примітка: г – коефіцієнт парної лінійної кореляції з рівнем BMD в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що жоден з обчислених нами коефіцієнтів кореляції не досягнув рівня статистичної достовірності. На основі цього можна зробити висновок про відсутність пропорційного зв'язку між зниженням МЦКТ у ділянці дослідження ПВХ та основними показниками морфологічної та секреторної активності мієломи в обстежених хворих. Тому ми прийшли до висновку про необхідність вивчити наслідки нагромадження продуктів життєдіяльності пухлинних клітин системи В-лімфоцитів, що диференціювалися до стадії секреції імуноглобулінів. Для цього проаналізовані показники імуногостазу та основні маркери рівня ендогенної інтоксикації в обстежених групах хворих на МХ (табл. 6) і вивчений ступінь їх лінійного взаємозв'язку з рівнем ВМС у КТ та МЦКТ у всіх поперекових хребцях (сумарно в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) (табл. 7). Порівнюючи чисельні характеристики стану імуногостазу та проявів ендогенної інтоксикації в групах чо-

Таблиця 6

**Показники імуногостазу та основні маркери рівня ендогенної інтоксикації в обстежених групах хворих на мієломну хворобу**

Показник крові	Група хворих на мієломну хворобу	
	чоловіки, n=15	жінки, n=16
T-лімфоцити, %	39,10±1,53	37,11±2,00
T-хелпери, %	28,10±2,24	24,56±1,73
T-супресори, %	12,20±0,49	11,44±0,50
0-клітини, %	38,40±1,66	40,22±1,76
B-лімфоцити, %	9,80±0,93	10,44±0,34
Імуноглобуліни G, г/л	11,47±1,29	13,92±1,04
Імуноглобуліни A, г/л	3,52±0,49	3,17±0,30
Імуноглобуліни M, г/л	3,89±0,41	3,98±0,37
ЦК, од. оптич. щільності	363,33±61,46	355,00±50,38
СМП-254, ум.од.	657,67±33,51	536,67±30,39*
СМП-280, ум.од.	305,63±23,29	247,67±17,71

ловіків та жінок, хворих на МХ, статистичних відмінностей ми не виявили, крім достовірно вищого показника середньомолекулярних пептидів, визначених при 254 нм, у чоловіків порівняно з жінками. Статистичний аналіз кореляційного зв'язку між вищезазначеними параметрами і ВМС у КТ та МЦКТ ПВХ у різних статевих групах хворих на МХ визначив відсутність прямолінійних кореляційних зв'язків між цими показниками.

Таблиця 7

**Ступінь взаємозв'язку показників імунгомеостазу, основних маркерів рівня ендогенної інтоксикації та показників вмісту мінералів і мінеральної щільності кісткової тканини в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> при мієломній хворобі**

Показник крові	Коефіцієнт кореляції			
	у чоловіків		у жінок	
	BMD	BMC	BMD	BMC
Т-лімфоцити	0,56	0,50	-0,13	0,81
Т-хелпери	0,38	0,29	-0,16	0,86
Т-супресори	0,12	0,25	0,13	-0,61
0-клітини	0,02	0,05	0,40	-0,64
В-лімфоцити	-0,02	-0,13	0,88	-0,11
Імуноглобуліни G	-0,11	-0,21	-0,70	-0,73
Імуноглобуліни A	-0,61	-0,48	-0,05	-0,87
Імуноглобуліни M	-0,04	-0,15	0,88	-0,02
ЦК	-0,37	-0,17	0,14	-0,66
СМП-254	-0,45	-0,24	0,93	0,44
СМП-280	-0,75	-0,59	0,85	0,02

Для дослідження впливу проведеного лікування на зміни КТ у хворих на МХ, в терапевтичний комплекс яких входив преднізолон в дозі 60 мг/м<sup>2</sup>/добу, проведено порівняльний аналіз їх денситометричних показників ПВХ з хворими на МХ, які не лікувалися глюкокортикоїдами (ГК) (табл. 8).

Таблиця 8

**Показники денситометричного дослідження поперекового відділу хребта у хворих на мієломну хворобу залежно від лікування**

Показник денситометрії	Хворі на мієломну хворобу	
	не ліковані ГК, n= 23	ліковані ГК, n=17
BMD в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,16±0,02	0,93±0,04
Young adult в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , %	95,45±1,63	77,50±3,20
Young adult в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	-0,43±0,17	-2,25±0,32
Age Matched в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , %	99,20±2,57	84,31±3,83
Age Matched в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	-0,11±0,24	-1,51±0,35
BMC в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	72,37±2,94	51,47±3,02
Площа L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см <sup>2</sup>	62,15±1,73	55,00±1,78
Ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	4,67±0,10	4,21±0,08
Висота L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	13,29±0,22	13,03±0,26
BMC/ширина L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см	15,38±0,35	12,12±0,55

Порівнюючи денситометричні характеристики КТ ПВХ в групі хворих, що не отримували раніше глюкокортикостероїдів, з тими, що отримували преднізолон, виявити достовірної різниці показників денситометричного дослідження ПВХ не вдалося.

Враховуючи, що класифікація стадій МХ як основний критерій використовує інтегральне поняття “пухлинної маси”, пряме визначення рівня якої утруднене, ми скористались розробленими клініко-лабораторними аналогами для дослідження можливого взаємозв'язку стадії розвитку МХ та стану КТ, а саме критеріями стадійності множинної мієломи за V.G.M. Durie і S.E. Salmon [8].

Для статистичного дослідження можливого взаємозв'язку стадії розвитку МХ та стану КТ обрано метод покрокового регресійного аналізу, а його умовами – зниження рівня критерію Фішера, що дозволяє включити в статистичну модель складники з рівнем значущості дещо більшим від 0,05, але не вищим за 0,2. Завдяки цьому збільшується коефіцієнт детермінації моделі, тобто з'являється можливість повніше оцінити ступінь впливу досліджуваних факторів на стан КТ, враховуючи не тільки прямолінійні взаємозв'язки.

Визначена нами статистична модель залежності рівня МЩКТ в  $L_1-L_4$  ( $y$ ) від стадії дифузно-вогнищевої МХ та статі обстежених хворих має наступний вигляд:

$$y = 0,032x_1 - 0,007x_2 + 0,012x_3, \quad (1)$$

де  $x_1$  – стать пацієнта (0 – жінка, 1 – чоловік);

$x_2$  – стадія МХ за V.G.M. Durie і S.E. Salmon (I – 1, II – 2, III – 3), бали;

$x_3$  – відношення ВМД до її належної пікової величини, %.

Ця статистична залежність має високу ( $R^2=0,99$ ) предикативність, а також високий рівень достовірності ( $p < 0,05$ ). Для визначення потужності впливу кожного члена отриманої моделі на прогнозуєний рівень МЩКТ обчислено їх відсотковий внесок в отриманий кінцевий результат (табл. 9).

Таблиця 9

**Відсотковий внесок факторів впливу на рівень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на мієломну хворобу**

Дійсні члени рівняння	Внесок, %	p
Стать пацієнта	43,28	< 0,001
Стадія МХ	49,76	< 0,001
Young adult	6,96	< 0,001

Порівнюючи відсотковий внесок в прогнозований рівень МЩКТ у хворих на МХ, відзначимо, що найменше останній залежить від рівня співвідношення виявленої у конкретного хворого на МХ МЩКТ з її піковою величиною. Фактично 93,04% прогнозу стану МЩКТ залежить від статі пацієнта та стадії МХ.

Для оцінки динаміки змін структурно-функціонального стану кісткової тканини при МХ проведено повторне обстеження хворих з МХ. Мінімальний термін повторного денситометричного обстеження для хворих, яким не призначалась цільова реконструктивна (щодо кісткової тканини) терапія, не був лімітований і коливався від 6 місяців до 3 років, причому структурно-функціональний стан КТ ПВХ аналізувався у тих пацієнтів, які пройшли первинне денситометричне дослідження, що і зумовило особливості статистичної оцінки результатів даного розділу нашого дослідження [24].

Проведений динамічний аналіз показників денситометричного обстеження у чоловіків і жінок, хворих на мієломну хворобу (табл. 10).

Таблиця 10

**Динаміка змін показників структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на мієломну хворобу**

Обстеження	Ділянка дослідження				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
Чоловіки, хворі на МХ, n=10					
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>					
Первинне	0,91±0,05	0,97±0,05	1,00±0,06	0,99±0,07	0,97±0,06
Повторне	0,82±0,05*	0,90±0,05*	0,88±0,03*	0,86±0,08*	0,87±0,06*
Вміст мінералів у кістковій тканині, г					
Первинне	12,82±1,24	13,59±1,19	13,86±1,31	17,08±2,05	57,34±1,27
Повторне	10,69±1,32*	12,19±1,19*	13,56±1,31*	14,81±2,05*	51,24±1,67*
Площа поперекових хребців, см <sup>2</sup>					
Первинне	13,42±0,71	14,16±0,59	15,24±0,70	17,29±0,94	60,11±2,63
Повторне	12,80±0,83	13,41±0,81	14,95±0,78	16,70±1,05	57,85±3,03
Ширина поперекових хребців, см					
Первинне	4,15±0,14	4,23±0,15	4,43±0,12	4,81±0,14	4,41±0,13
Повторне	3,90±0,14	4,01±0,12	4,32±0,13	4,81±0,11	4,27±0,12
Висота поперекових хребців, см					
Первинне	3,23±0,09	3,37±0,05	3,43±0,08	3,58±0,09	13,61±0,08
Повторне	3,12±0,10*	3,24±0,11*	3,25±0,09*	3,45±0,08*	13,17±0,09*
Вміст мінералів/ширина хребця, г/см					
Первинне	2,96±0,22	3,27±0,19	3,47±0,25	3,58±0,31	13,30±0,92
Повторне	2,69±0,25*	3,01±0,24*	3,10±0,23*	3,02±0,36	11,83±1,01
Жінки					
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>					
Первинне	0,82±0,01	0,92±0,02	0,94±0,02	0,95±0,02	0,91±0,01
Повторне	0,82±0,02*	0,84±0,01*	0,85±0,02*	0,85±0,03*	0,83±0,02*
Вміст мінералів у кістковій тканині, г					
Первинне	9,65±0,35	11,16±0,36	13,04±0,50	14,68±0,44	48,54±1,86
Повторне	9,06±0,38*	10,03±0,49*	11,52±0,53*	12,82±1,11*	43,43±1,17*
Площа поперекових хребців, см <sup>2</sup>					
Первинне	11,70±0,38	12,18±0,25	13,87±0,54	15,42±1,07	53,16±1,94
Повторне	11,04±0,49	11,95±0,54	13,25±0,55	14,86±0,89	51,11±2,13
Ширина поперекових хребців, см					
Первинне	3,89±0,09	3,84±0,09	4,08±0,08	4,60±0,13	4,11±0,09
Повторне	3,90±0,13	3,79±0,14	4,05±0,08	4,35±0,13	4,03±0,11
Висота поперекових хребців, см					
Первинне	3,02±0,09	3,18±0,06	3,39±0,08	3,33±0,15	12,91±0,13
Повторне	2,83±0,09*	3,06±0,06*	3,16±0,10*	3,24±0,08*	12,45±0,09*
Вміст мінералів/ширина хребця, г/см					
Первинне	2,49±0,10	2,92±0,09	3,19±0,09	3,16±0,17	11,79±0,30
Повторне	2,32±0,04*	2,65±0,07*	2,83±0,09*	2,91±0,17	10,73±0,30

Примітка: \* – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці показників між групами обстежених за критерієм Фішера.

Аналіз наведених у табл. 10 даних повторного денситометричного обстеження хворих виявив у них основні напрямки динамічних змін стану кісткової тканини поперекового відділу хребта. Так, у хворих на МХ, як у чоловіків, так і у жінок відмічено достовірне зменшення ВМС у КТ (у чоловіків – на 10,4, у жінок – на 10,5 %) і рівня МЩКТ (у чоловіків – на 10,3, у жінок – на 8,8 %) за період між двома обстеженнями. Вищезазначені зміни відбувалися на фоні зниження висоти хребців ПВХ (у чоловіків – на 3,2, у жінок – на 3,6 %).

Для подальшої об'єктивізації отриманих результатів та більш детального визначення тенденцій динамічних змін структурно-функціонального ураження КТ і з метою аналізу динамічних показників денситометричного обстеження гематологічних пацієнтів ми використали обчислення індексів реконструкції кісткової тканини (РКТ) (табл. 11).

Таблиця 11

**Індекси реконструкції кісткової тканини при динамічному обстеженні хворих з гематологічною патологією**

Нозологічна форма	Індекс реконструкції кісткової тканини		
	відносно Young adult	відносно Age Matched	абсолютний
Мієломна хвороба	-0,48±0,04	-0,57±0,01*	-1,04±0,02*

Примітка: \* – достовірність показника за критерієм Брауна.

Враховуючи негативну спрямованість визначених індексів та достовірно менші величини індексів як абсолютного, так і відносно належної вікової кісткової маси порівняно з індексом відносно ПМЩКТ, можна зробити висновок про те, що в хворих на мієломну хворобу остеодеструктивні процеси переважали над репаративними.

Виявлена тенденція зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини за даними динамічного спостереження за хворими з МХ спонукала нас до розрахунку ризику виникнення хребцевих деформацій для вибору стратегії і тактики планування лікувальних заходів.

Порівняльні дані ризику виникнення ХД у загальних статевих групах обстежених хворих на МХ наведені в табл. 12. Як випливає з наведених даних, найбільший ризик виникнення ХД серед обстежених хворих мали жінки з мієломною хворобою.

Таблиця 12

**Показники ризику виникнення хребцевих деформацій у статевих групах хворих з гематологічною патологією**

Група обстежених жінок		Група обстежених чоловіків	
Нозологія	Ризик	Нозологія	Ризик
Мієломна хвороба	3,15±0,29	Мієломна хвороба	3,10±0,11

Необхідно вказати на високу предикативність методу обрахунку ризику ХД за D. Marshall [25], який був використаний в даному дослідженні. Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що у обстежених групах хворих ризик розвитку ХД був встановлений.

Вищенаведене дозволяє віднести пацієнтів з МХ до груп ризику виникнення ХД і стверджувати про необхідність включення в плани клінічного обстеження таких хворих визначення МЩКТ.

Таким чином, динамічне спостереження за змінами структурно-функціонального стану КТ у хворих на МХ визначило, що вони відбуваються в напрямку прогресування процесів остеодеструкції.

Високі темпи негативних структурно-функціональних змін КТ ПВХ при МХ потребують впровадження хворим з такою патологією диференційованих комплексних заходів, спрямованих не тільки на корекцію вже існуючих змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, а й на запобігання виникнення зниженої МЩКТ. Методом комплексного динамічного клініко-денситометричного моніторингу ми провели клінічну апробацію лікувальних програм для корекції зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на МХ:

1) лікувальна програма № 1 з використанням препарату “Кальсин” (курсдова доза препарату – 1300 МО);

2) лікувальна програма № 2 з використанням препарату “Кальсин” (курсдова доза препарату – 650 МО);

3) лікувальна програма № 3 з використанням препарату “Фосамакс” (курсдова доза препарату – 840 мг).

Призначення та вибір схем лікування зумовлювався наявністю остеопенічних та остеопоротичних змін кісткової тканини поперекового відділу хребта.

Методом оцінки клінічної ефективності призначення лікувальних комплексів обрано дві групи критеріїв:

1) стан КТ ПВХ, який оцінювали за МЩКТ, сумарним вмістом мінералів та кальцію у КТ ПВХ і відношенням ВМС до ширини хребця;

2) покращання загального стану обстежених хворих, яке ми оцінювали за шкалою Карновскі, і позитивний вплив на ЯЖ – за основною анкетною “ЄОДТР-30” [26, 27].

Мотивацією до клінічної апробації у хворих на МХ “Фосамаксу” і “Кальсину” були дані про клінічну їх ефективність, отримані в дослідженнях попередніх років при призначенні цих препаратів при первинному остеопорозі. На користь вибору алендронату натрію у хворих на МХ вказувало і тривале дослідження “Клодронату”, проведене у Фінляндії саме в хворих на МХ [28, 29]. За даними вищенаведених досліджень при призначенні цих препаратів ми очікували отримати позитивний вплив на стан МЩКТ.

При виборі того чи іншого лікувального комплексу ми виходили з медичних показань і протипоказань до призначення медикаментозних середників, що в нього входили, та вихідного стану КТ ПВХ.

З метою корекції значного зниження МЩКТ при МХ, таким хворим проведений курс лікування препаратом “Кальсин” за лікувальною програмою № 2. Динаміка змін показників денситограми та оцінки загального стану пацієнтів, хворих на МХ, наведена в табл. 13.



Таблиця 13

**Динаміка змін показників денситограми та оцінки загального стану пацієнтів,  
хворих на МХ, під впливом лікування “Кальсином” за програмою № 2**

Показник	До лікування	Після лікування
BMD в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,01±0,04	1,08±0,03*
ВМС в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	54,39±1,22	56,27±2,01
Кальцій в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	51,67±1,37	52,34±1,84
ВМС/ширина, г/см	13,33±0,21	15,72±1,37*
Шкала Карновскі, бали	52,58±3,01	67,31±2,41
Якість життя, бали	1,84±0,07	1,91±0,08

Примітка. \* – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між показниками до і після лікування за критерієм Фішера.

Таким чином, використання “Кальсину” протягом 3-х місяців курсовою дозою 650 МО призвело до достовірного підвищення рівня МЩКТ (на 2,2% за місяць лікування). Проте не відмічено достовірної зміни інших вивчених нами показників, таких, як ВМС у КТ ПВХ та рівень кальцію у поперекових хребцях. Не відзначено і зміни стану хворих на МХ, визначеного за індексом Карновскі та узагальненим показником ЯЖ.

Аналіз даних, отриманих при порівнянні стану КТ, та основних критеріїв загального стану у хворих на МХ при 3-6-місячному призначенні їм препарату “Кальсин” за лікувальною програмою № 1 наведений в табл. 14.

Таблиця 14

**Динаміка змін показників денситограми та оцінки загального стану пацієнтів,  
хворих на МХ, під впливом лікування “Кальсином” за програмою № 1**

Показник	До лікування	Після лікування
BMD в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,88±0,04	0,99±0,03*
ВМС в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	39,58±1,59	44,15±1,32*
Кальцій в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	37,81±1,48	41,94±1,51*
ВМС/ширина, г/см	10,54±0,34	11,87±0,50*
Шкала Карновскі, бали	50,57±2,83	59,97±2,54*
Якість життя, бали	1,79±0,06	1,72±0,07

Примітка. \* – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між показниками до і після лікування за критерієм Фішера.

Призначення препарату “Кальсин” протягом 3 місяців в курсовій дозі 1300 МО хворим на мієломну хворобу призвів до достовірного підвищення рівня МЩКТ (на 3,7% за місяць лікування), зростання вмісту мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта (на 3,9% за місяць лікування), рівня кальцію (на 3,6% за місяць лікування) та відношення вмісту мінералів до ширини хребців у ділянці L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> поперекового відділу хребта (на 4,2% за місяць лікування).

У той же час зареєстровано і зміну стану хворих на МХ, визначеного за індексом Карновскі: цей показник достовірно збільшувався, що вказує на покращання загального стану хворих (на 18,6%), яким було призначено препарат “Кальсин” за лікувальною програмою № 1.

Проаналізовано дані при порівнянні змін кісткової тканини та основних критеріїв загального стану у хворих на мієломну хворобу за 3-6-місячний термін призначення їм препарату “Фосамакс” за лікувальною програмою № 3 (табл. 15). Аналіз отриманих даних вказує на достовірне збільшення рівня мінеральної щільності кісткової тканини (в середньому на 4,5 % в перерахунку за місяць лікування), вмісту мінералів та кальцію (в середньому на 4,1 та 4,0 % в перерахунку за місяць лікування) в ділянці дослідження та зростання відношення ВМС до ширини хребців (в середньому на 2,7 % в перерахунку за місяць лікування).

Таблиця 15

**Динаміка змін показників денситограми та оцінки загального стану пацієнтів, хворих на МХ, під впливом лікування “Фосамаксом” за програмою № 3**

Показник	До лікування	Після лікування
ВМД в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,84±0,06	1,04±0,04*
ВМС в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	41,28±1,72	49,51±1,56*
Кальцій в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	39,21±1,64	47,03±1,52*
ВМС/ширина, г/см	10,38±0,11	11,24±0,09*
Шкала Карновскі, бали	51,89±7,08	61,89±4,21*
Якість життя, бали	1,75±0,05	1,58±0,04*

Примітка. \* – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між показниками до і після лікування за критерієм Фішера.

Аналіз за обраною нами групою критеріїв, що оцінюють стан хворих на МХ та узагальнюють самооцінку їх ЯЖ, вказав на достовірні зміни цих показників – покращання загального стану хворих (на 19,3 %) за шкалою Карновскі. Призначення препарату “Фосамакс” призводило до достовірного покращання (на 9,7 %) якості життя хворих на МХ. Так, загальний стан хворих за індексом Карновскі достовірно збільшився в кінці лікувального курсу, а узагальнений критерій оцінки ЯЖ хворих на МХ в кінці курсу лікування зменшився, що вказує на позитивні зміни в групі цих показників.

Аналізуючи дані, отримані при призначенні трьох лікувальних комплексів хворим на МХ, необхідно вказати на їх різну ефективність. Також відзначимо, що частина позитивних зрушень стану хворих при узагальненій самооцінці ЯЖ може бути зумовлена виявленим нами фактом зміни характеристик психофізичної орієнтації хворих на МХ, що отримували “Фосамакс”.

Порівняльний аналіз основних показників психофізичної орієнтації хворих на МХ залежно від призначеної лікувальної програми наведено в табл. 16. Виходячи з наведених даних, відзначимо зменшення показника самооцінки вираження болу в балах у хворих на МХ, які отримували “Фосамакс”, порівняно з хворими, що не отримували лікування “Фосамаксом”, а також зменшення показника самооцінки хворими впливу болу на їх активність.

У той же час відзначена достовірна позитивна динаміка зміни й інших показників психофізичної самооцінки хворими на МХ якості свого життя. Це виявлялось у достовірному зменшенні бальної характеристики показників, що відображають дратливість та депресію хворих на МХ.

Таблиця 16

**Динаміка змін основних показників психофізичної орієнтації хворих на МХ  
залежно від призначеної лікувальної програми**

Запитання за анкетой «ЄОДТР-30»	Оцінка запитання залежно від призначеної програми лікування, бали		
	Не отримували	№ 2	№ 3
9. Вас турбував біль?	3,57±0,24	2,79±0,21	2,12±0,35*
19. Вашій активності заважав біль?	3,14±0,31	2,69±0,32	2,01±0,41*
21. Ви відчували напруження?	2,86±0,19	2,38±0,34	2,18±0,21*
22. Ви відчували занепокоєння?	3,56±0,21	3,19±0,34	2,71±0,20*
23. Ви відчували дратівливість?	3,17±0,17	3,12±0,29	2,54±0,10*
24. Ви відчували депресію?	3,08±0,19	2,58±0,18	2,17±0,20*

Примітка: \* – достовірність ( $0,001 < p < 0,05$ ) різниці між показниками за критерієм Фішера.

Аналізуючи ефективність впровадження в лікувальну практику запропонованих лікувальних програм № 1 і № 2 (препарат “Кальсин”), а також № 3 (препарат “Фосамакс”), відзначимо їх різний вплив як на структурно-функціональний стан КТ ПВХ, так і на загальний стан хворих на МХ і їх якість життя (рис. 2). Враховуючи отримані дані, можна стверджувати, що найбільший вплив на стан КТ у хворих на МХ має “Фосамакс”, до того ж тільки він покращує їх якість життя.

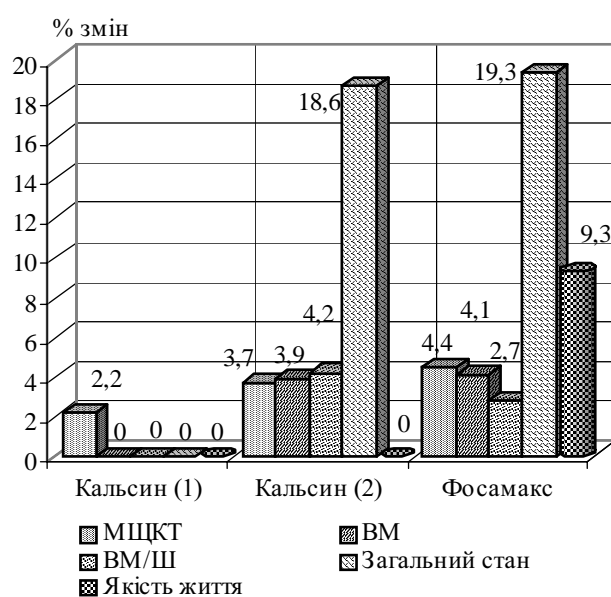


Рис. 2. Комплексна оцінка клінічного впливу апробованих лікувальних програм у хворих на МХ:  
1 – лікувальна програма № 2;  
2 – лікувальна програма № 1

профілактичні заходи, спрямовані на виявлення майбутніх та попередження прогресування існуючих уражень КТ.

Таким чином, статистичний аналіз клінічних, імунологічних даних, оцінка стану КТ ПВХ за показниками двофотонної рентгенівської абсорбціометрії, порівняльний аналіз самооцінки хворими основних характеристик ЯЖ, оцінка загального стану обстежених за шкалами ВООЗ і Карновскі, а також визначені нами математичні моделі стану МЩКТ при МХ дозволили зробити спробу статистичними засобами визначити контингент хворих, у яких в результаті гематологічної патології можуть з високою ймовірністю виникнути остеопоротичні та остеопенічні ураження КТ ПВХ, а відтак, взявши це за основу, спланувати майбутні основні

Спираючись на отримані нами дані про ефективність фармакологічної корекції стану КТ в різних групах гематологічних хворих ми прийшли до висновку, що:

– призначення алендронату натрію хворим на мієломну хворобу показано з метою корекції зниженої МЩКТ, що призводить до покращання якості життя таких пацієнтів саме за рахунок зменшення больового синдрому та розширення рухової активності;

– використання препарату “Кальсин” показано хворим на мієломну хворобу з метою покращання структури кісткової тканини за рахунок збільшення вмісту мінералів та кальцію і зростання МЩКТ.

В основу своєчасного виявлення змін МЩКТ у хворих з МХ покладена денситометрична діагностика стану КТ ПВХ. Показанням до її проведення у гематологічного хворого з морфологічно верифікованим діагнозом є побудована нами прогностична модель стану КТ ПВХ в обстежених нами хворих.

Для цього, спираючись на наші попередні дослідження [30-32], створена кількісно-якісна кваліфікаційна база денситометричних даних стану кісткової тканини у хворих з первинним ураженням гемопоетичної системи.

Методом вирішення поставленої умови обрано дискримінантний аналіз. Для цього була створена навчальна матриця, яка описує за 16 ознаками три види стану КТ ПВХ у гематологічних хворих з первинними ураженнями гемопоетичної системи.

За ознаки обрано вивчені нами найбільш прості та доступні в широкій клінічній практиці показники:

- стать пацієнта (використана кодуєча ознака: чоловіки – 1, жінки – 2);
- менопауза в жінок (наявність – 1, відсутність – 2);
- вік пацієнта, роки;
- маса тіла, кг;
- довжина тіла, см;
- дійсний об’єм тіла, л;
- біомас-індекс, кг/м<sup>2</sup>;
- абсолютна поверхня тіла, м<sup>2</sup>;
- відносна поверхня тіла, см<sup>2</sup>/кг;
- відносна маса тіла, кг/м<sup>2</sup>;
- знежирена маса тіла, кг;
- ураження лімфопоетичного відростка системи кровотворення – 1;
- ураження мієлопоетичного відростка системи кровотворення – 2;
- морфологічний клас уражених клітин (використана кодуєча ознака: бластні клітини-родоначальники рядів – 3, клас дозріваючих клітин – 2);
- вік настання менархе, роки;
- тривалість менопаузи, роки.

Стан КТ ПВХ у пацієнтів з первинними ураженнями системи гемопоезу характеризувався якісним показником – балом:

- нормальний стан КТ ПВХ – 1 бал;
- остеопенічні ураження КТ ПВХ – 2 бали;
- остеопоротичні ураження КТ ПВХ – 3 бали.

Методом дискримінантного аналізу отримано характеристики двох дискримінантних функцій ( $F_1$  та  $F_2$ ), які з математичної точки зору найкраще описуються за вісьмома зі всіх вибраних нами ознаками: статтю, віком, наявністю чи відсутністю менопаузи, біомас-індексом, знежиреною масою тіла, абсолютним об'ємом тіла, ураженням відростка системи кровотворення та морфологічним класом уражених клітин крові, вираженими в балах чи в одиницях натурального вимірювання. Ми обчислили числові вирази власного значення функції, внеску кожної функції та показників канонічної кореляції, які були оцінені за критеріями  $\lambda$  (критерій Уїлкса (Wilks) та  $\chi^2$  (табл. 17). Аналіз даних, наведених в табл. 17, виявив, що для вирішення поставленого завдання достатньо використати дискримінантні функції  $F_1$ ,  $F_2$ , які за сумою своїх ознак пояснюють 98-відсоткові зміни дисперсії кінцевого рівняння.

Таблиця 17

**Основні обчислені показники даних дискримінантних функцій**

Функція	Значення	Внесок, %	Канонічна кореляція	л	$\chi^2$	р
$F_1$	0,28	75,47	0,47	0,72	59,55	0,001
$F_2$	0,08	22,53	0,28	0,92	14,34	0,040

Обидві виділені функції статистично достовірні, оскільки мають рівень достовірності менший 0,05. Вищенаведене дозволяє зробити висновок, що для вирішення поставленого діагностичного завдання достатньо використати дві знайдені функції.

Обчислено коефіцієнти двох дискримінантних функцій ( $F_1$  та  $F_2$ ) у стандартизованому вигляді, що дозволило побудувати моделі вищезазначених функцій, надаючи їм натурального значення ознак (табл. 18).

Таблиця 18

**Стандартизовані і нестандартизовані значення дискримінантних функцій за діагностичними ознаками**

Діагностична ознака	Стандартизоване значення		Нестандартизоване значення	
	$F_1$	$F_2$	$F_1$	$F_2$
Стать	0,90	2,12	1,79	4,25
Наявність менопаузи	1,16	-0,28	2,84	-0,68
Ураження відростка	0,12	-0,38	0,25	-0,76
Клас ураження клітин	-0,04	0,17	-0,06	0,28
Знежирена маса тіла	7,87	11,66	1,07	1,59
Біомас-індекс	1,17	2,07	0,28	0,50
Абсолютна поверхня тіла	-8,02	-12,01	0,00	-0,01
Вік пацієнта	0,14	-0,08	0,01	-0,01
Константа	–	–	10,06	19,56

На основі вищенаведеної таблиці отримані наступні дискримінантні моделі:

$$F_1 = 10,06 + 1,79x_1 + 2,83x_2 + 0,25x_3 - 0,06x_4 + 1,07x_5 + 0,28x_6 - 0,007x_7 + 0,009x_8; \quad (2)$$

$$F_2 = 19,55 + 4,25x_1 - 0,68x_2 - 0,76x_3 + 0,28x_4 + 1,53x_5 + 0,49x_6 - 0,006x_7 - 0,005x_8; \quad (3)$$

- де  $x_1$  – стать пацієнта, бал;  
 $x_2$  – наявність менопаузи, бал;  
 $x_3$  – ураження відростка кровотворної системи, бал;  
 $x_4$  – клас уражених клітин кровотворної системи, бал;  
 $x_5$  – знежирена маса тіла, кг;  
 $x_6$  – біомас-індекс, кг/м<sup>2</sup>;  
 $x_7$  – абсолютна поверхня тіла, м<sup>2</sup>;  
 $x_8$  – вік, роки.

Обчислено координати центроїдів трьох станів КТ для груп обстежених хворих:

- у яких не виявлено ураження КТ ПВХ:  $F_1 = -0,40$ ;  $F_2 = 0,25$ ;
- у яких виявлено остеопенічні ураження КТ ПВХ:  $F_1 = -0,6$ ;  $F_2 = 0,35$ ;
- у яких виявлено остеопоротичні ураження КТ ПВХ:  $F_1 = 1,05$ ;  $F_2 = 0,17$ .

У табл. 19 наведені середні значення та середні квадратичні відхилення восьми вибраних діагностичних ознак у кожній групі хворих з денситометрично встановленим ураженням КТ ПВХ. На основі отриманих значень можна прийти до висновку про неможливість прогнозування стану КТ ПВХ в обстежених нами хворих за однією окремо визначеною ознакою.

Таблиця 19

**Середні значення та середні квадратичні відхилення діагностичних ознак у групах хворих з денситометрично встановленим видом ураження КТ ПВХ**

Діагностична ознака	Група хворих		
	без уражень КТ	з остеопенією	з остеопорозом
Стать	1,46±0,50	1,50±0,50	1,63±0,49
Наявність менопаузи	1,10±0,30	1,29±0,46	1,57±0,50
Ураження відростка	1,38±0,49	1,49±0,50	1,46±0,51
Клас ураження клітин	2,16±0,66	2,03±0,58	2,14±0,49
Знежирена маса тіла	48,08±8,15	48,83±6,79	45,28±6,38
Біомас-індекс	24,46±4,03	25,11±3,20	25,01±5,93
Абсолютна поверхня тіла	1,83±0,22	1,86±0,17	1,77±0,19
Вік пацієнта	43,51±16,35	48,61±14,21	53,94±17,14

Для вивчення можливих зв'язків стану КТ з виділеними діагностичними ознаками обчислено матрицю внутрішньогрупової коваріації (табл. 20) та кореляції (табл. 21) ознак стану КТ ПВХ. Аналізуючи отримані значення коваріаційних та кореляційних коефіцієнтів, відзначимо, що використані нами ознаки впливу на стан КТ у обстежених гематологічних пацієнтів корелюють між собою різноспрямовано та з різним ступенем проявляють глибину лінійного парного взаємозв'язку. При визначенні їх повної внутрішньогрупової взаємодії визначено достатньо високий внесок кожної з вивчених ознак у кінцеву інформацію про стан КТ ПВХ.

У табл. 22 наведено результати вирішення поставленого діагностичного завдання для всього контингенту гематологічних пацієнтів, що увійшли в матрицю навчальної вибірки.

Таблиця 20

**Матриця внутрішньогрупової коваріації ознак стану кісткової тканини ПВХ**

Ознака	Стать	Менопауза	Ураження відростка	Клас уражених клітин	Знежирена маса тіла	Біомас-індекс	Абс. поверхня тіла	Вік
Стать	0,25	0,12	0,02	0,01	-2,33	-0,07	-450,52	-0,29
Менопауза	0,12	0,17	-0,01	0,01	-0,86	-0,44	-100,90	2,73
Ураження відростка	0,02	-0,01	0,25	-0,07	-0,23	-0,44	-0,90	-1,75
Клас уражених клітин	0,01	0,01	-0,07	0,36	-0,26	-0,49	-117,91	-1,07
Знежирена маса тіла	-2,34	-0,87	-0,23	-0,27	53,92	13,43	13874,80	10,28
Біомас-індекс	-0,07	0,44	-0,44	-0,49	13,43	17,42	4926,85	28,20
Абс. поверхня тіла	-450,52	-100,90	-90,49	-117,92	13874,80	4926,85	3,81Е <sup>6</sup>	5127,87
Вік	-0,30	2,74	-1,75	-1,07	10,28	28,20	5127,87	247,09

Таблиця 21

**Матриця внутрішньогрупової кореляції ознак стану кісткової тканини ПВХ**

Ознака	Стать	Менопауза	Ураження відростка	Клас уражених клітин	Знежирена маса тіла	Біомас-індекс	Абс. поверхня тіла	Вік
Стать	1,00	0,59	0,07	0,01	-0,64	-0,04	-0,46	-0,04
Менопауза	0,59	1,00	-0,06	-0,02	-0,29	0,26	-0,13	0,43
Ураження відростка	0,07	-0,06	1,00	-0,24	-0,06	-0,21	-0,09	-0,22
Клас уражених клітин	0,01	-0,02	-0,24	1,00	-0,06	-0,20	-0,10	-0,11
Знежирена маса тіла	-0,64	-0,29	-0,06	-0,06	1,00	0,44	0,97	0,09
Біомас-індекс	0,44	0,26	-0,21	-0,20	-0,04	1,00	0,60	0,43
Абс. поверхня тіла	0,97	-0,13	-0,09	-0,10	-0,46	0,60	1,00	0,17
Вік	0,09	0,43	-0,22	-0,11	-0,04	0,43	0,17	1,00

Таблиця 22

**Результати і точність вирішення поставленого діагностичного завдання**

Група центротидів	Норма		Остеопенія		Остеопороз		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	51	63,0	19	23,5	11	13,6	81	100,0
2	23	31,9	27	37,5	22	30,6	72	100,0
3	6	17,1	4	11,4	25	71,4	35	100,0

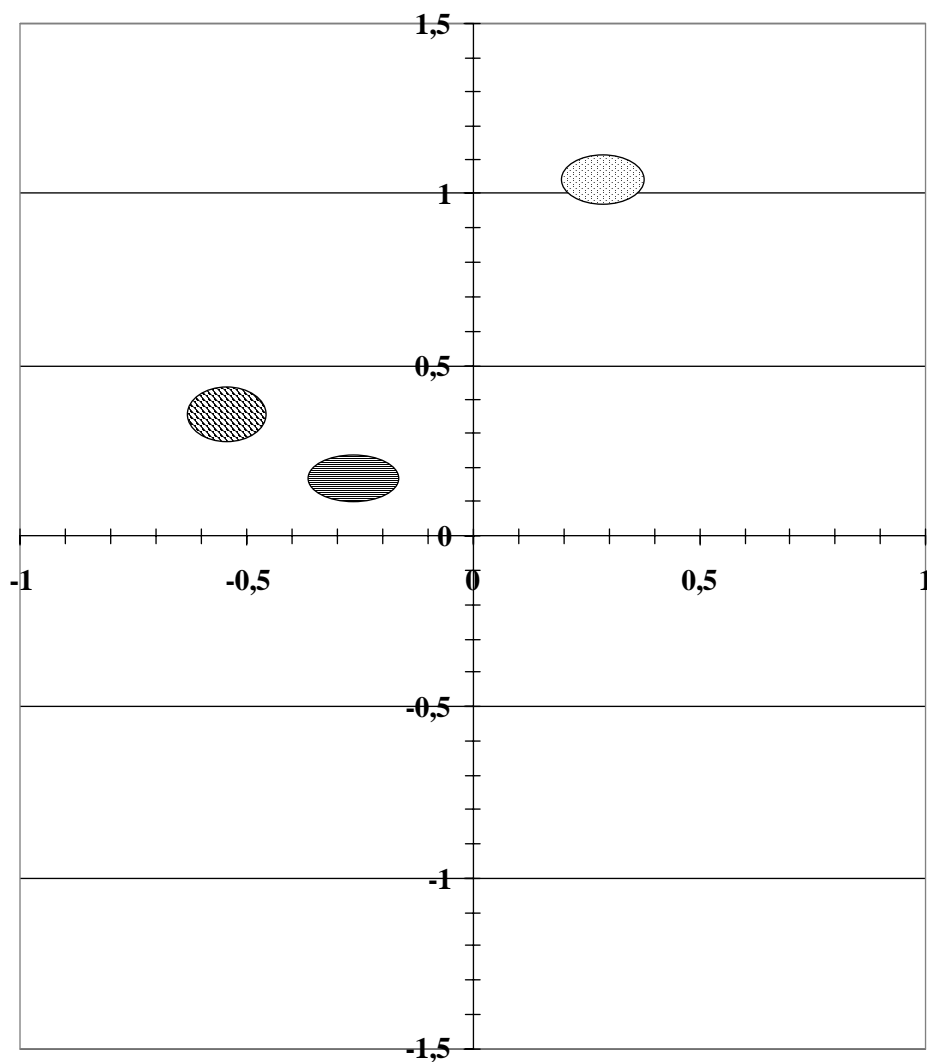
Примітки:

- 1 – група гематологічних хворих, які не мали ураження КТ;
- 2 – група гематологічних хворих з остеопенічними ураженнями КТ;
- 3 – група гематологічних хворих з остеопоротичними ураженнями КТ.



З вищенаведеної таблиці випливає, що точність вирішення поставленого діагностичного завдання для першої групи гематологічних пацієнтів, які не мали ураження КТ ПВХ, складає 63,0%, для гематологічних хворих з остеопенічними ураженнями ПВХ – 37,5%, а для групи хворих з остеопоротичними ураженнями – 71,4%.

Для зручності вирішення даного діагностичного завдання в клінічних умовах ми візуалізували двомірний графік нормованих значень кожної з функцій (станів КТ ПВХ в обстежених гематологічних хворих), на який нанесено просторове розміщення центроїдів та цифровані нульові та інші нормовані значення дискримінантних функцій з ціною поділки 0,5 (рис. 3).



● Не виявлено змін МЦКТ    ● Остеопенія    ● Остеопороз

Рис. 3. Графік просторового розміщення центроїдів для визначення стану кісткової тканини у хворих з патологією гемопоєзу.

В результаті вирішення поставленого завдання ми отримали вирішальні правила для доденситометричної діагностики стану кісткової тканини поперекового відділу хребта в гематологічних хворих з первинними ураженнями кровотворної системи.

Перше – за отриманими анамнестичними, паспортними та антропометричними даними про пацієнта з первинним ураженням гемопоетичної системи, опираючись на верифікований гематологічний діагноз, обчислюються дискримінантні функції  $F_1$  і  $F_2$ , що описують діагностичні ознаки конкретного гематологічного хворого.

Друге – отримані значення функцій  $F_1$  і  $F_2$  наносяться на графік (див. рис. 3), на якому оцінюють відстань нанесеної точки від центроїдів 1-3.

Найменша відстань до точки розміщення центроїда на графіку буде вказувати на найбільш ймовірний стан кісткової тканини у конкретного пацієнта.

Для широкого впровадження створеного методу доденситометричної діагностики стану КТ у гематологічних хворих створено комп'ютерну програму "BoneTissueDiscriminantAnalysis"<sup>1</sup> для формування остеологічної бази знань та проведення дискримінантного аналізу даних доденситометричного обстеження. Програму реалізовано в термінах інструментальної системи Delphi Inprise 4.3. Структурно вона складається з трьох взаємопов'язаних програмних модулів.

Перший модуль призначений для роботи з остеологічною базою знань, перегляду результатів даних попередніх прогнозувань та введення нових записів. Модуль Patient (рис. 4) призначено для введення даних доденситометричних обстежень та підрахунку значень дискримінантних функцій. Третій модуль призначено для графічної візуалізації значень дискримінантних функцій, встановлення та модифікації значень центроїдів (рис. 5, 6).

The screenshot shows a window titled "Patient" with two tabs: "Паспортні дані" (selected) and "Дані обстеження". The form contains the following fields and values:

- Стать пацієнта: чоловік (dropdown menu)
- Навність менопаузи:
- Довжина тіла (в метрах): 1.8
- Маса тіла (в кг): 60
- Вік, роки: 50 (with a calendar icon)
- Ураження паростка кровотворної системи: ураження лимфатичного паростка (dropdown menu)
- Клас ураження клітин кровотворної системи: бліскі клітинеридовеличання радіо (dropdown menu)
- Біомас-індекс (в кг/кв.м): 18.5185185185185
- Абсолютна поверхня тіла (в кв.м): 1.83600311684125
- Знежирена маса тіла (в кг): 51.2246

Рис. 4. Введення даних для проведення прогнозування стану КТ в конкретного пацієнта.

<sup>1</sup> Комп'ютерна програма створена спільно з канд. фіз.-мат. наук, доц. Марценюком В.

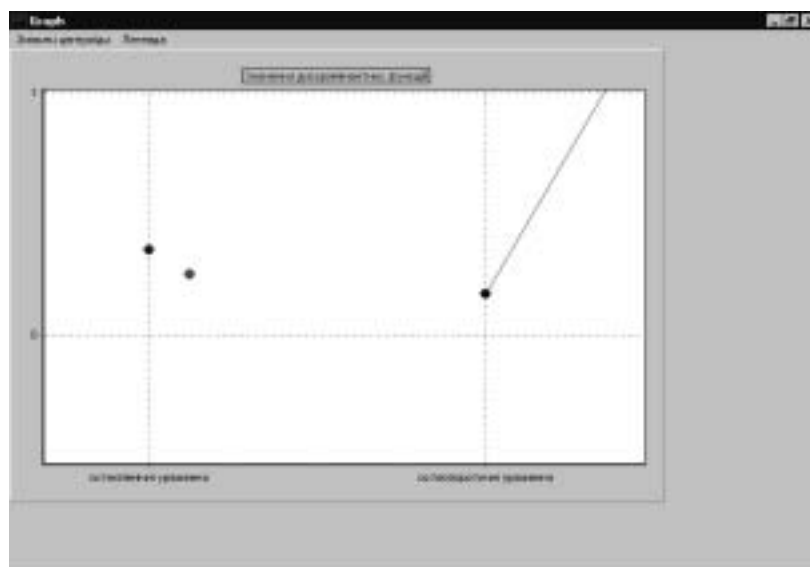


Рис. 5. Модуль візуалізації. Точками позначено центроїди, які встановлюються на основі бази знань.

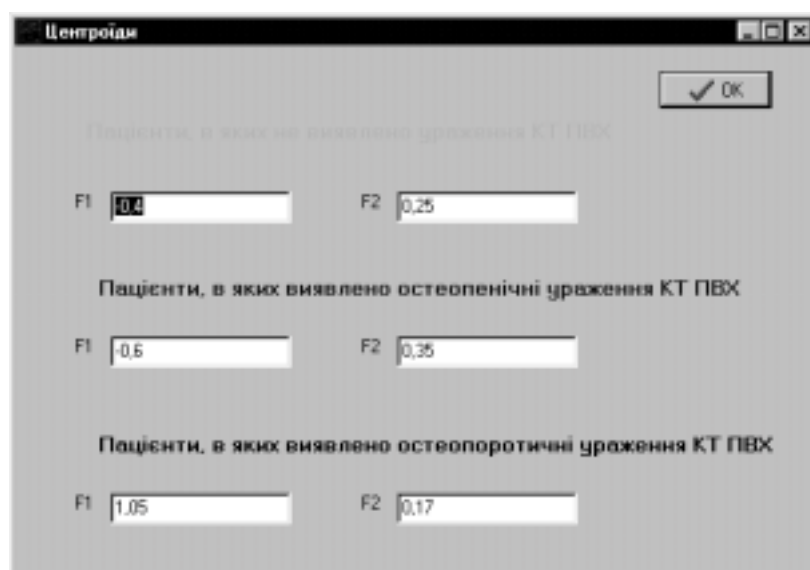
A screenshot of a software window titled "Центроїди". It contains three sections for inputting F1 and F2 values. The first section is for "Пацієнти, в яких не виявлено ураження КТ ПВХ" with F1 = 0,4 and F2 = 0,25. The second section is for "Пацієнти, в яких виявлено остеопенічні ураження КТ ПВХ" with F1 = 0,6 and F2 = 0,35. The third section is for "Пацієнти, в яких виявлено остеопоротичні ураження КТ ПВХ" with F1 = 1,05 and F2 = 0,17. There is an "OK" button in the top right corner.

Рис. 6. Вікно для перегляду значень координат центроїдів та їх корекції.

Створена нами комп'ютерна програмна система підтримки рішень для доденситометричного прогнозування структурно-функціонального стану КТ поперекового відділу хребта за умов первинного ураження системи гемопоезу впроваджена в практику охорони здоров'я в Тернопільській та Рівненській областях.

Таким чином, значне поширення серед гематологічних пацієнтів вторинних остеопенічних та остеопоротичних уражень кісткової тканини [33, 34] і використання

для виявлення останніх різних за своєю чутливістю методів діагностики призводить до необхідності створення прогностичних методів для ідентифікації пацієнтів з вторинними ураженнями кісткової тканини. Проте нам відомі лише поодинокі повідомлення про використання подібних систем в остеологічній практиці, причому більшість з них реалізована у вигляді клінічних алгоритмів [35, 36]. Так, розроблено діагностичний алгоритм для клінічної ідентифікації жінок з високим ризиком розвитку ОП серед хворих на ревматоїдний артрит [37].

Створений нами метод та його комп'ютерна реалізація є необхідним інструментом для прогнозування стану кісткової тканини у даної категорії пацієнтів не тільки в плані можливого прогнозу у них змін структурно-функціонального стану КТ, а й тому, що використовуючи прості доступні в широкій клінічній практиці критерії дозволяє чітко розмежувати високу ймовірність ураження КТ ПВХ у категорії гематологічних пацієнтів та визначити показання конкретного хворого до дослідження стану кісткової тканини, причому таке дослідження може бути виконане будь-яким методом (радіографічним, комп'ютерно-томографічним, ультразвуковим, денситометричним тощо). Цю можливість ми заклали в модель на етапі її створення не тільки враховуючи наявність в Україні обмеженої кількості двофотонних рентгенівських абсорбціометрів, а й вартість денситометричного дослідження, як і всіх інших лікувально-діагностичних заходів, пов'язаних з остеопоротичними ураженнями кісткової тканини.

#### **Висновки:**

1. У 72,7% пацієнтів з мієломною хворобою визначається зниження рівнів мінеральної щільності, вмісту мінералів у кістковій тканині та структурна перебудова хребців поперекового відділу хребта, що зумовлює значне зростання у них ризику виникнення хребцевих деформацій.

2. Динамічним денситометричним спостереженням встановлено, що прогресування остеопоротичних та остеопенічних змін кісткової тканини в групах обстежених гематологічних хворих проходить різними темпами, які визначають різний ступінь ризику виникнення хребцевих деформацій, що потребує адекватної корекції, спрямованої на реконструкцію структурно-функціонального стану кісткової системи.

3. Апробовані лікувальні програми корекції рівня мінеральної щільності кісткової тканини препаратами "Кальсин" і "Фосамакс" показали різну свою ефективність, причому найбільша, за даними денситометричного обстеження і самооцінки якості життя хворих, належить алендронату натрію в курсовій дозі 840 мг.

#### **Література**

1. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 292 с.
2. Li S., Li H., Zhao X. On the diagnosis of multiple myeloma an analysis of 2547 domestic cases // *Chung Hua Chung Liu Tsa Chin.* – 1995. – Vol. 17, № 1. – P. 43-46.
3. Human interleukin-6 receptor super-antagonists with high potency and wide spectrum on multiple myeloma cells / Sporeno E., Savino R., Ciapponi L. et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 87, № 11. – P. 4510-4519.
4. A case of primary hyperparathyroidism accompanying multi myeloma / Otsuka F., Hayakawa N., Ogura T. et al. // *Endocr. J.* – 1997. – Vol. 44, № 1. – P. 105-109.

5. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
6. Руководство по гематологии: В 2 т. / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т. 1. – 448 с.
7. Андреева Н.Е. Диагностика множественной миеломы. – М.: Из-во “Ньюдиамед”, 1998. – 158 с.
8. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – P. 842-852.
9. Никитюк Б.А., Пашкова В.И. БМЭ: Антропометрия / Под ред Б.В. Петровского. – М.: Советская энциклопедия, 1975. – Изд. 3-е. – Т. 2. – С. 61-64.
10. Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight // *J. Clin. Path.* – 1966. – Vol. 19. – P. 389-391.
11. Keys A., Fidmann F., Karnoven M.J. Indices of relative weight and obesity // *J. Chron. Dis.* – 1972. – Vol. 25, № 6/7. – P. 329-343.
12. Correlation between body volume and body mass in men / Wakat D.K., Johnson R.E., Крауwicki H.J., Gerber L.I. // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1977. – Vol. 24, № 11. – P. 1308-1212.
13. Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич І.В. Показники мінеральної щільності кісткової тканини здорових чоловіків за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії // *Проблеми остеології*. – 2002. – № 2. – С. 9-16
14. Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових жителів України (на прикладі Тернопільської області) за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії. Повідомлення I: жіноче населення / Сміян С.І., Жулкевич І.В., Масик О.М., Корильчук Н.І., Бабінець Л.С. // *Проблеми остеології*. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 9-16.
15. Афффи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход к использованию ЭВМ. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
16. Cleveland W.S. Visualizing data. – Murray Hill, NJ: AT&T, 1993. – 220 p.
17. Steiger J.H., Lind J.C. Statistically-based tests for the number of common factors // Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. May 30. – 1980.
18. Brown M.B., Forsythe A.B. Robust tests for the equality of variances // *Journal of the American Statistical Association*. – 1974. – Vol. 69. – P. 264-267.
19. Olejnik S. F., Algina, J. Type I error rates and power estimates of selected parametric and nonparametric tests of scale // *Journal of Educational Statistics*, 1987. – Vol. 12. – P. 45-61.
20. Pearson K. Skew variation in homogeneous material // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. – 1895. – Vol. 186. – P. 343-414.
21. Yule G.U. On the theory of correlation // *Journal of the Royal Statistical Society*. – 1897. – Vol. 60. – P. 812-854.
22. Biochemical, histomorphometric and densitometric changes in patients with multiple myeloma: effects of glucocorticoid therapy and disease activity / Diamond T., Levy S., Day P. et al. // *Br. J. Haematol.* – 1997. – Vol. 97, № 3. – P. 641-648.
23. Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma / Lahtinen R., Laakso M., Palva I., Virkkunen P., Elomaa I. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1049-1052.
24. Жулкевич И.В., Вайнштейн С.Г. Методика спланированного диетологического эксперимента с программой обработки результатов на микро-ЭВМ типа “Электроника БЗ-34” // *Вопросы питания*. – 1987. – № 3. – С. 24-26.
25. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures // *Br. Med. J.* – 1996. – Vol. 312. – P. 1254-1259.

26. Переводчикова Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии // Тер. арх. – 1996. – № 10. – С. 37-41.
27. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores / Osoba D., Rodrigues G., Myles J., Zee B., Pater J. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 139-144.
28. Jantunen E., Lahtinen R., Laakso M. Use of clodronate in multiple myeloma // Leuk. Lymphoma. – 1995. – Vol. 19, № 3-4. – P. 207-211.
29. Recommendations for the health economics analysis to be performed with a drug to be registered in prevention or treatment of osteoporosis (editorial) / Dere W., Avouac B., Boers M. et al. // Calcif. Tissue Int. – 1998. – Vol. 63, № 2. – P. 93-97.
30. Жулкевич І.В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта при ураженні різних паростків кровотворення // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 3. – С. 80-85.
31. Жулкевич І.В., Марценюк В.П. Фактори формування остеопоротичних змін при гемобластозах // Український медичний альманах. – 2002. – Т. 5, № 2. – С. 158-160.
32. Жулкевич І.В., Оришин Л.Ю. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на мієломну хворобу // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – 85 с.
33. Жулкевич І.В. Вплив ураження системи кровотворення на стан мінеральної щільності кісткової тканини // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
34. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, поширення хребцевих деформації та ризик їх виникнення при ураженні гемопоетичної системи (огляд літератури і власні дослідження) / Жулкевич І.В., Сміян С.І., Гаврилюк М.Є., Оришин Л.Ю. // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 2. – С. 15-18.
35. Жулкевич І.В., Сміян С.І., Оришин Л.Ю. Алгоритм диференціальної діагностики вторинних форм остеопорозу в гематологічній практиці // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – 85 с.
36. Construction of an algorithm for quick detection of patients with low bone mineral density and its applicability in daily general practice / Van der Voort D.J., Dinant G.J., Rinkens P.E. et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2000. – Vol. 53. – P. 1095-1103.
37. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis / Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T. et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 805-811.

### 3. ГЕПАТОЛОГІЯ

#### 3.1. Хронічний гепатит

Печінка відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму, практично будь-які, навіть “локальні”, патологічні зміни її структури характеризуються системними проявами. До порушення функції органа часто призводять хронічні патологічні процеси, до яких належать хронічні гепатити і цирози [1]. Провідними етіологічними чинниками, вірогідно, є вірусна інфекція, хронічні інтоксикації, спадкові фактори, порушення прохідності жовчних шляхів. Гострі отруєння також можуть закінчуватися хронічним гепатитом або цирозом. У випадку токсичного та вірусного ураження печінки має місце пошкодження клітин паренхіми, що в кінцевому результаті призводить до структурної дезорганізації печінкових часток і порушення усіх життєво важливих функцій органа [2].

Враховуючи той факт, що роль печінки у мінеральному обміні ще не до кінця вивчена, ми вирішили дослідити структурно-біохімічні зміни в кістках у хворих на гострі вірусні гепатити (ВГ) В і С та хронічні гепатити різної етіології (вірусної, алкогольно-вірусної та алкогольної) і вплив цієї патології на розвиток ОП.

Обстежено 147 хворих на гепатити: з них 59 – на гострі ВГ і 88 – на хронічні гепатити (ХГ) різної етіології: вірусної (В і С) – 48, вірусно-алкогольної – 20, алкогольної – 20. При диференціюванні етіологічних видів гепатиту використовували епідеміологічні, клініко-біохімічні та вірусологічні дані. Підтвердженням діагнозу гепатиту В (ГВ) було виявлення у сироватці крові HBsAg та анти-HBs, анти-HBc антитіл, а гепатиту С (ГС) – анти-HCV IgM і IgG.

Для дослідження кісткової структури застосували двофотонний кістковий денситометр DPX-A фірми “Lunar”, США. Визначали МЦКТ чотирьох поперекових хребців ( $L_1$ - $L_4$ ).

Хворі на гострі ВГ були віком від 15 до 54 років. Чоловіків було 37, жінок – 22. ГВ мали 45 (76,3 %) пацієнтів, ГВ+ГС – 14 (23,7 %). Групу порівняння склали здорові особи віком від 20 до 40 років. Осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні, обстежували в розпал жовтяничного періоду хвороби та у стадії ранньої реконвалесценції (перед випискою).

З епідеміологічного анамнезу встановлено, що 64,4 % хворим на ВГ протягом останніх 6 міс. проводились різні медичні маніпуляції: внутрішньовенні та внутрішньом'язові ін'єкції, гемотрансфузії, екстракції зубів, оперативні втручання тощо. У більшості пацієнтів (54,2 %) захворювання розпочиналося з диспептичного синдрому, катаральний синдром виявлено в 3,4 % хворих, артралгічний – у 8,4 %, астено-вегетативний – у 6,7 %. У 27,3 % пацієнтів був змішаний синдром. Тривалість початкового періоду коливалась від 3 до 17 діб. Тяжкість перебігу гепатиту встановлювали на основі ступеня інтоксикації (наявність нудоти, блювання, слабості, головного болю, порушення сну тощо), інтенсивності жовтяниці, розмірів печінки, вмісту білірубину в сироватці крові, появи ускладнень та ін.



Виходячи з мети і завдань досліджень, підбирали хворих із середньотяжким, тяжким і дуже тяжким перебігом захворювання.

До групи зі середнім ступенем тяжкості гепатиту були віднесені хворі з незначною інтоксикацією, яка проявлялася астено-вегетативним і диспептичним синдромами (загальна слабкість, зниження апетиту, нудота, інколи блювання, неприємні відчуття і слабкий біль у правому підребер'ї та епігастрії). Функція печінки була порушена помірно. Вміст загального білірубину в сироватці крові коливався в межах 90-170 мкмоль/л. Жовтяничний період тривав три-п'ять тижнів.

До групи з тяжким перебігом захворювання увійшли хворі з вираженою інтоксикацією, що проявлялася різкою загальною слабкістю, адинамією, швидкою втомлюваністю, головним болем, анорексією, постійною нудотою, частим блюванням, болем у правому підребер'ї та епігастрії. Вміст білірубину коливався від 170 до 700 мкмоль/л. Осадкові проби, як правило, були різко позитивними, тривалість жовтяничного періоду становила більше п'яти тижнів.

У 17 хворих відзначалися прояви гострого гепатонекрозу (зміна поведінки, інверсія сну, біль у правому підребер'ї, нудота з блюванням, геморагічний синдром, тахікардія, зменшення розмірів печінки, білірубін-ферментна дисоціація).

Середньотяжку форму гепатиту спостерігали у 25 (42,4%) пацієнтів, тяжку – у 17 (28,8%), дуже тяжку (з ознаками гострої печінкової енцефалопатії I ступеня) – у 17 (28,8%). Відповідно до мети дослідження, обстежувалися пацієнти як без супровідних захворювань – 41 (69,5%) особа, так і зі супровідною патологією чи факторами, що сприяли остеопенічним змінам у кістках – 18 (30,5%). Зокрема, виявили, що 3 пацієнти довготривало приймали гепарин після перенесеного геморагічного інсульту, 1 хворий мав гемохроматоз, 2 – хронічний панкреатит, 1 – постгастрорезекційний синдром, 1 – ревматоїдний артрит, 2 – хронічний гастрит. 1 пацієнт довгий час приймав аміназин з приводу неврозу, у 4 осіб відігравав роль спадковий фактор (сімейний ОП), у 3 – аліментарний (недостатнє споживання продуктів, що містять кальцій).

Вміст білірубину крові в основному відповідав тяжкості хвороби. На висоті жовтяничного періоду при середньотяжкому перебігу він склав  $(153,53 \pm 18,55)$  мкмоль/л, тяжкому –  $(300,56 \pm 20,77)$  мкмоль/л, дуже тяжкому –  $(628,27 \pm 91,85)$  мкмоль/л. У всіх хворих переважала зв'язана фракція пігменту.

У всіх пацієнтів також виявлено підвищену активність аланін- та аспартатаміно-трансфераз, високі показники тимолової проби крові.

Таким чином, спостерігали хворих з типовим перебігом жовтяничної форми гострих ВГ.

10 осіб з дуже тяжким перебігом ГВ (гостра печінкова енцефалопатія I ступеня) у гострий період отримували глюкокортикоїди – преднізолон не менше 1 міс., починаючи з дози 60-120 мг, з поступовим її зменшенням. Іншим 7 пацієнтам з подібною клінікою і тяжкістю перебігу гормони у курс терапії не включали, оскільки внаслідок інтенсивної дезінтоксикаційної терапії, застосування антиагрегантів, антиферментних препаратів та інших засобів патогенетичного впливу стан покращився, на відміну від перших.

У хворих на гострі ВГ, які отримували лише загальноприйнятну базисну терапію, у розпал жовтяничного періоду гепатиту та перед випискою мінеральна щільність хребців поперекового відділу суттєво не змінилася, незалежно від того, була до початку гепатиту структура кістки нормальною чи остеопенічно зміненою.

Щоб вплинути на мінеральну щільність кісткової тканини, потрібен час, а тривалості гострого гепатиту недостатньо для суттєвих змін кісток. Деякі автори вважають, що при захворюваннях печінки кістковий метаболізм порушується нечасто, оскільки печінка має великі резервні можливості [1].

У хворих на гострий ГВ з дуже тяжким перебігом (із загрозою гострого масивного гепатонекрозу) без супровідної патології, у комплексне лікування яких входили глюкокортикоїди, що вживалися не менше місяця, виявили статистично вірогідне зниження МЩКТ порівняно з аналогічними даними хворих на ВГ із загрозою гепатонекрозу, але без гормонотерапії ( $p < 0,05$ ). У всіх пацієнтів відносні значення МЩКТ поперекових хребців були менші 90 %, або менші (-1) (табл. 1).

Таблиця 1

**Мінеральна щільність поперекових хребців у хворих на гострі ГВ і ГВ+ГС з дуже тяжким перебігом без супровідної патології ( $M \pm m$ )**

Хребець	Група	BMD, г/см <sup>2</sup>	T, %	Z, %
L <sub>1</sub>	1, n=7	1,187±0,038	103,43±3,21	103,71±2,14
	2, n=10	0,949±0,050*	83,00±4,20*	84,22±3,49*
L <sub>2</sub>	1, n=7	1,296±0,038	105,86±2,93	105,71±1,98
	2, n=10	1,019±0,044*	83,44±3,29*	84,78±2,73*
L <sub>3</sub>	1, n=7	1,286±0,053	105,14±4,32	105,57±3,09
	2, n=10	1,041±0,037*	85,44±2,78*	86,67±2,33*
L <sub>4</sub>	1, n=7	1,250±0,062	102,14±4,94	102,57±3,66
	2, n=10	1,010±0,021*	82,89±1,76*	84,56±1,56*

Примітки:

- 1) група 1 – хворі на гострий ГВ, які не отримували глюкокортикоїдів;
- 2) група 2 – хворі на гострий ГВ і ГВ+ГС, які отримували глюкокортикоїди;
- 3) \* – різниця між показниками груп 1 та 2 вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Застосування глюкокортикоїдів у комплексному лікуванні хворих на ВГ призвело до істотного зменшення мінеральної щільності всіх чотирьох поперекових хребців у середньому на (16,11±2,65) % за T-показником і на (14,78±1,91) % за Z-показником ( $p < 0,05$ ). Не відмічено переважного ураження якогось із хребців.

У розпал гострих ГВ і ГВ+ГС, коли в організмі хворої людини виражені клініко-біохімічні зміни, зменшене жовчовиділення, ми виявили порушення фосфорного обміну – вміст фосфору в сироватці крові знизився і суттєво відрізнявся від контролю ( $p < 0,01$ ). У період реконвалесценції вміст фосфору в крові повертався до нормальних показників (рис. 1).

Гомеостаз кальцію в крові не порушувався протягом усіх періодів гострого ГВ чи ГВ+ГС.

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що зміни в кістковій тканині діагностуються у хворих на гострі ВГ, які довготривало отримують преднізо-

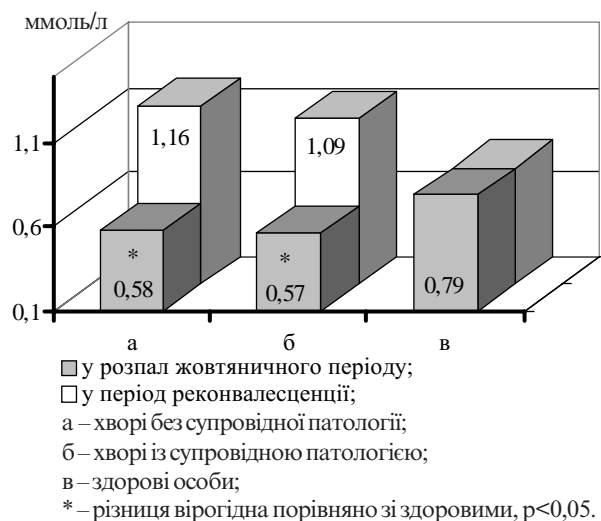


Рис. 1. Вміст фосфору в крові у хворих на гострі ГВ і ГВ+ГС.

лягає в уповільненні утворення кісткової тканини, гальмуванні дозрівання остеобластів, починаючи з їх попередників. У фармакологічних дозах глюкокортикоїди також пригнічують формування кістки за аналогічним механізмом, тобто завдяки недостатньому утворенню остеобластів з клітин-попередників. При надлишку преднізолону в організмі може стимулюватися і резорбція кістки внаслідок підвищеної секреції паратиреоїдного гормону, яка виникає в результаті порушення всмоктування кальцію в кишечнику та зниження його реабсорбції в нирках. Крім цього, глюкокортикоїди знижують синтез кісткового колагену та індукують дефіцит вітаміну  $D_3$ . Отримані дані про пряму стимулювальну дію глюкокортикоїдів на секрецію паратиреоїдного гормону [3]. Негативний вплив ГК на кісткову тканину збільшується при гіпоальбумінемії [4]. Вірусні захворювання печінки супроводжуються диспротеїнемією – зниженням у крові рівня альбуміну, підвищенням вмісту глобулінових фракцій.

Після трансплантації печінки виникає чи посилюється ураження кісткової тканини (остеопенія), і щільність кістки підвищується лише через 1-5 років [5, 6]. Протягом першого року часто (у 35 % хворих) спостерігалися спонтанні переломи. Можливо, одна з причин високої частоти переломів – застосування кортикоїдів з метою імуносупресії. Рівень вітаміну D не повертався до норми протягом кількох місяців після трансплантації [5, 7].

У пацієнтів, які отримували глюкокортикоїдну терапію, спостерігається ще й інші фактори ризику ОП. По-перше – підвищений рівень білірубину, який зменшує проліферацію остеобластів. У недавніх дослідженнях на щурах було доведено зменшення проліферації остеобластів під дією плазми, отриманої від хворих на ВГ із жовтяницею; при цьому інгібуючу дію мав білірубін [8].

По-друге – порушується обмін вітаміну К. Окрім карбоксилювання остеокальцину, вітамін К впливає на інші параметри обміну кістки – на гомеостаз каль-

лон (більше місяця). Це можна пояснити тим, що глюкокортикоїди в терапевтичних дозах сприяють виникненню остеопорозу (пригнічують синтез остеобластами колагену). Згідно з Т.Гее (1996), сумарна доза преднізолону більше 7,5 мг на день протягом 3 міс. викликає остеопороз [2], а обстежені хворі прийняли більшу сумарну дозу, хоча й за короткий термін.

Глюкокортикоїди можуть викликати зміни в обміні білків та кальцію у скелеті, спричинюючи руйнування білкового матриксу кістки. Основна їх дія полягає

цію, простагландини  $E_2$ , утворення інтерлейкіну 6. Також він відіграє важливу роль як модулятор проліферації остеобластів.

По-третє – патологія кісткової тканини посилюється порушенням всмоктування кальцію (зв'язування кальцію з жирами в просвіті кишечника, утворення кальцієвих мил), адже лише вплив жовчних кислот дозволяє перевести кальцій у засвоювані сполуки, а в період розпаду ВГ порушується жовчовиділення.

Як відомо, глюкокортикоїди мають здатність знижувати рівень інсуліноподібного фактора росту-I (ІПФР-I). Останній також впливає на гомеостаз кальцію, включаючи стимуляцію ниркового синтезу  $1,25(OH)_2D$  [9, 10], стимуляцію проліферації і диференціації остеобластів у процесі ремоделювання [11] і, можливо, стимуляцію диференціації остеокластів і кісткової резорбції [12]. ІПФР-I збільшує синтез і пригнічує розпад колагену, посилює утворення кісткового матриксу [1, 13].

Також має значення короткочасне підвищення активності тиреоїдних гормонів. При гострих ВГ у жовтяничному періоді має місце активація функції щитоподібної залози, внаслідок чого зростає рівень тироксину ( $T_4$ ) в сироватці крові до 7-10-го дня лікування. Паралельно виявляється підвищення вмісту  $rT_3$  [14]. Гіпертиреоз призводить до підвищення кісткового обміну за рахунок збільшення кількості остеокластів і резорбтивних поверхонь, а також порушення співвідношення резорбційних і кісткоутворюючих процесів [15]. Також посилюється остеобластна функція, але кісткоутворення при цьому не компенсує різкого підвищення резорбції. У результаті зменшується кісткова маса і МЩКТ [16].

Слід відзначити, що в період реконвалесценції гепатиту спостерігається зниження рівня  $T_4$  в сироватці крові, що може свідчити про нормалізацію реакції щитоподібної залози, з одного боку, а також про метаболічну інактивацію його в  $T_3$  внаслідок затухання активного процесу в печінці – з іншого [14].

В комплексі вищеперераховані фактори викликають суттєві остеопенічні зміни в кістковій тканині за порівняно короткої час.

Хворі на ХГ були віком від 17 до 54 років, з них 66 чоловіків і 22 жінки. Пацієнти з ХГ обстежувалися в період неповної ремісії. Залежно від етіології гепатиту, вони були розподілені на 4 групи.

У 1-шу групу ввійшли 26 пацієнтів з ХГВ чи ХГС з помірним порушенням функції печінки (з періодами загострення і ремісії). Тривалість захворювання, яку вираховували з моменту першої згадки хворим про ознаки недуги, була така: до 2-х років – 8 чоловік; 2-4 роки – 10 і понад 4 роки – 8. Обстежено 13 осіб з ХГВ, 13 – з ХГС.

Другу групу склали 22 хворих на ХГС з незначним порушенням функції печінки або без її порушення. У цих пацієнтів хвороба розпочалася безсимптомно і діагноз був встановлений лише на основі імуноферментного (маркери гепатиту виявлялися не менше 8 міс.) і біохімічного (підвищений вміст білірубіну та амінотрансфераз у сироватці крові) аналізів.

Тривалість захворювання точно встановити не вдалося, але анти-НСV IgM і IgG виявляли в усіх пацієнтів протягом 8 міс. і довше. Відповідно до мети досліджень, обстежувалися хворі без тяжких супровідних захворювань, що могли б вплинути на структуру кісткової тканини.

У третю групу ввійшли 20 хворих на ХГ вірусно-алкогольної етіології (ВАХГ) з помірним порушенням функції печінки. Пацієнти протягом тривалого періоду (понад 10 років) зловживали алкоголем. Крім того, у всіх обстежених виявлено в сироватці крові HBsAg, антитіл до вірусу ГС не знайдено. Тривалість захворювання вираховували з моменту появи скарг з боку гепатобіліарної системи (після гострого гепатиту). Пацієнти розподілилися так: до 2 років хворіли 7 осіб, 2-4 роки – 7, понад 4 роки – 6 осіб.

Четверта група (група порівняння) – 20 пацієнтів з ХГ алкогольної етіології (АХГ) з помірним порушенням функції печінки. Ці особи тривалий час (понад 10 років) зловживали спиртними напоями. У них у крові не було знайдено маркерів ГВ і ГС. Загострення ХГ було тісно пов'язане з алкогольними ексцесами. Діагноз гепатиту встановлювали після появи клінічних і лабораторних ознак ураження печінки (після гострого алкогольного гепатиту). У 7 чоловік на момент обстеження виявлено гепатит, який тривав 1-2 роки, ще в 7 – від 2 до 4 років, у 6 – понад 4 роки.

ХГС з незначним порушенням функції печінки або без нього не спричинив змін у кістковій системі.

ХГВ і ХГС із помірним порушенням функції печінки спричинили зміни в кістковій системі, зокрема істотне зниження МЩКТ. Оскільки обстежувалися пацієнти як з ХГВ, так і з ХГС, то спочатку порівняли абсолютні та відносні показники мінеральної щільності у хворих з різною етіологією гепатитів. Втрати мінеральної щільності у поперекових хребцях (за Т-показником) при ХГВ становила  $(15,31 \pm 2,22)\%$ , а при ХГС –  $(16,23 \pm 2,67)\%$ . За Z-показником втрата дорівнювала, відповідно,  $(11,92 \pm 1,60)$  і  $(13,85 \pm 2,29)\%$ , тобто зміна кісткової щільності суттєво не залежала від виду збудника гепатиту ( $p > 0,05$ ). Однакові результати денситометрії в подальшому дали підставу розглядати разом показники МЩКТ при ХГВ (13 осіб) і ХГС (також 13 осіб).

Отримані дані свідчать про схильність до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини як при вірусних, вірусно-алкогольних, так і при алкогольних гепатитах з вираженою клінічною маніфестацією. Практично всі денситометричні показники (і абсолютні, і відносні) у пацієнтів із тривалістю хвороби понад два роки вказували на остеопенію, а то і ОП.

У пацієнтів 1-ї групи зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта починалося вже після першого року хвороби і склало за Т-показником  $(9,63 \pm 0,54)\%$ , а за Z-показником –  $(8,50 \pm 1,05)\%$ , тобто явних змін ще не було, але відмічалася тенденція до остеопенії.

Зменшення щільності кісткової маси у хворих 3-ї та 4-ї груп виявлялося після 2-х років захворювання. В середньому в осіб з ВАХГ (при тривалості від 2-х до 4-х років) воно становило  $(12,00 \pm 2,50)\%$  за Т-показником і  $(9,86 \pm 1,30)\%$  за Z-показником. У 4-й групі ці показники становили  $(6,57 \pm 1,46)$  і  $(4,57 \pm 1,28)\%$ , а в 1-й –  $(15,10 \pm 1,50)$  і  $(12,80 \pm 1,45)\%$  відповідно. При перебігу гепатиту понад 4 роки структура кісткової тканини зменшилася на  $(22,33 \pm 1,81)$  і  $(22,33 \pm 1,43)\%$  в 3-й групі, на  $(11,83 \pm 1,93)$  і  $(10,00 \pm 1,14)\%$  – в 4-й та на  $(22,75 \pm 1,25)$  і  $(17,38 \pm 1,19)\%$  – в 1-й (табл. 2).

Таблиця 2

Мінеральна щільність кісткової тканини L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> у хворих на ХГ (M±m)

Тривалість гепатиту	Група	BMD, г/см <sup>2</sup>	Т-показник		Z-показник	
			%	SD	%	SD
До 2-х років, n=22	1	1,096±0,009*	90,38±0,54*	-0,95±0,06*	91,50±1,05*	-0,84±0,12*
	2	1,232±0,050	101,43±3,96	0,14±0,39	104,29±3,89	0,43±0,39
	3	1,254±0,024	102,71±2,02	0,30±0,21	106,14±1,57	0,60±0,15
Від 2 до 4 років, n=24	1	1,026±0,019* <sup>#</sup>	84,90±1,50* <sup>#</sup>	-1,53±0,14* <sup>#</sup>	87,20±1,45* <sup>#</sup>	-1,26±0,14* <sup>#</sup>
	2	1,063±0,034* <sup>#</sup>	88,00±2,50 <sup>#</sup>	-1,27±0,27 <sup>#</sup>	90,14±1,30* <sup>#</sup>	-0,99±0,14* <sup>#</sup>
	3	1,137±0,017 <sup>#</sup>	93,43±1,46 <sup>#</sup>	-0,69±0,14 <sup>#</sup>	95,86±1,30 <sup>#</sup>	-0,41±0,12 <sup>#</sup>
Понад 4 роки, n=20	1	0,935±0,015* <sup>#</sup>	77,25±1,25* <sup>#</sup>	-2,41±0,14* <sup>#</sup>	82,62±1,19* <sup>#</sup>	-1,78±0,16* <sup>#</sup>
	2	0,936±0,022* <sup>#</sup>	77,67±1,85* <sup>#</sup>	-2,32±0,16* <sup>#</sup>	77,67±1,43* <sup>#</sup>	-2,32±0,10* <sup>#</sup>
	3	1,0582±0,025 <sup>#</sup>	88,17±1,93 <sup>#</sup>	-1,18±0,18 <sup>#</sup>	90,00±1,14 <sup>#</sup>	-0,98±0,11 <sup>#</sup>

Примітки:

1) група 1 – хворі на ХГВ і ХГС;

2) група 2 – хворі на ВАХГ;

3) група 3 – хворі на АХГ;

4) \* – достовірна різниця (p<0,05) з показниками 3 групи;

5) <sup>#</sup> – різниця достовірна між показниками пацієнтів з різною тривалістю гепатиту однакової етіології.

Таким чином, зменшення щільності кісткової маси у хворих на АХГ відбувалося значно повільніше, ніж у пацієнтів з ВХГ чи ВАХГ. Статистично достовірну різницю виявлено лише при порівнянні показників МЦКТ в обстежених з алкогольним і вірусним гепатитами (p<0,05), а в хворих на ХГ змішаної етіології, порівняно з алкогольними, різниця стає суттєвою лише при тривалості хвороби понад 2 роки.

Аналіз стану мінеральної щільності хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> показав суттєве зменшення МЦКТ залежно від тривалості гепатиту (p<0,05). Чим довше тривав ХГ, тим суттєвіші остеопенічні і остеопоротичні зміни відмічалися в кістках.

Вміст загального кальцію в сироватці крові хворих на ХГ як вірусної чи вірусно-алкогольної, так і алкогольної етіології з помірним порушенням функції печінки був у межах норми, а неорганічного фосфору склав відповідно: (0,79±0,05), (0,97±0,04) і (0,95±0,04) ммоль/л при тривалості гепатиту до 2-х років, (0,67±0,05), (0,60±0,02) і (0,61±0,02) ммоль/л – коли хвороба тривала від 2-х до 4-х років і (0,62±0,02), (0,55±0,02) і (0,57±0,02) ммоль/л – при тривалості захворювання понад 4 роки. Отже, вміст фосфору в крові істотно не відрізнявся в осіб з однаковою тривалістю захворювання (p>0,05), але при тривалості гепатиту понад 4 роки його вміст був менший за норму (p<0,05). Відзначено, що гіпофосфатемія більш характерна для пацієнтів з остеопенічними змінами.

Активність лужної фосфатази в крові хворих на ВХГ, ВАХГ і АХГ була в межах норми в період неповної ремісії. І лише у пацієнтів з ВАХГ, що тривав понад 4 роки, активність даного ферменту була вищою за норму, що свідчить про ймовірне порушення кісткового обміну (рис. 2).

Підсумовуючи отримані дані, приходимо до висновку, що хронічні гепатити сприяють розвитку ОП.



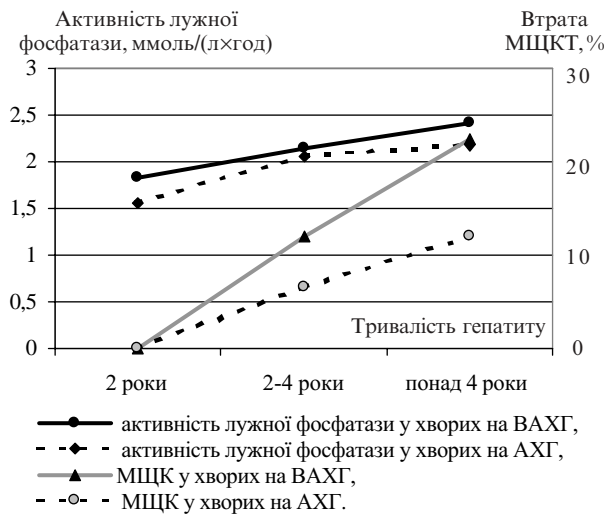


Рис. 2. Активність лужної фосфатази в сироватці крові і МЦКТ у хворих на хронічні гепатити вірусно-алкогольної та алкогольної етіології.

вітамін  $D_3$  та його активні метаболіти є компонентами гормональної системи, яка регулює кальцієво-фосфорний гомеостаз і бере участь як у мінералізації кісткової системи, так і в запобіганні гіпокальціємії [21]. Метаболізм вітаміну  $D_3$  починається з утворення в печінці транспортної форми  $25(OH)D_3$  (під впливом печінкової 25-гідроксилази) [22]. При захворюваннях печінки відбувається порушення біосинтезу ферментів [23], що, можливо, і призводить до дефіциту активних метаболітів вітаміну  $D_3$ . При хронічному холестазі ця нестача є однією з ланок печінкової остеодистрофії [24]. У патогенезі остеопорозу при захворюваннях печінки, крім вітаміну  $D$ , беруть участь ще й зовнішні чинники: зниження фізичної активності, неповноцінне харчування. Також внаслідок дії білірубину зменшується проліферація остеобластів [24-28]. Для ВГ характерне підвищення рівня білірубину в сироватці крові.

Алкоголь також сприяє зменшенню МЦКТ, впливаючи на кістку як безпосередньо, так і опосередковано. Він підвищує рівень паратиреоїдного гормону. У випадках хронічного зловживання алкоголем рівень в крові даного гормону може залишатися підвищеним, що зумовлює зменшення запасів кальцію в організмі. Алкоголь пригнічує утворення ферментів, які перетворюють неактивну форму вітаміну  $D$  в його активну форму в печінці та нирках. У людей, які хронічно зловживають спиртними напоями, відзначається тенденція до зниження кількості тестостерону та підвищення рівня кортизолу і кортикостероїдів. Надмірні дози алкоголю мають пряму токсичну дію на остеобласти, пригнічуючи формування кістки. З іншого боку, остеокласти можуть стимулюватися під дією алкоголю [5, 17, 29-31].

Але при утриманні від спиртного в алкоголіків швидко відновлюється функція остеобластів. Крім того, структура кісток частково відновлюється, коли зловживання алкоголем припиняється [23].

За даними літератури, хронічні запальні процеси печінки та жовчовидільних шляхів впливають на обмінні процеси, зокрема – на мінеральний обмін. На даний момент відомо понад 500 метаболічних функцій печінки. Зокрема, вона бере участь в обміні вітаміну  $D$ , починаючи з виділення в кишечнику жовчі [17-20]. Для ВГ характерне порушення виділення жовчі, про що свідчить наявність ахолічного калу, тому можна припустити, що знижується засвоєння холекальциферолу, який впливає на метаболізм кісткової тканини. Останнім часом визнано, що



У хворих на ВАХГ і ВХГ в патогенезі ОП, очевидно, беруть участь і віруси.

Віруси в печінці активуються під впливом спиртних напоїв [23], тому при поєднанні вірусного і алкогольного чинників у ній виникають глибші морфологічні зміни, ніж при дії лише алкоголю.

Якщо вживати достатню кількість кальцію та не зловживати алкоголем, то ОП виникає рідше. Невеликі дози алкоголю, навпаки, запобігають остеопенічним проявам [28]. Цей ефект можна пояснити тим фактом, що етанол збільшує перетворення тестостерону в естрадіол. Помірне вживання алкоголю може також бути доцільним через його здатність підвищувати рівень кальцитоніну, гормону щитоподібної залози. Можливо, на ранніх етапах ХГ алкоголь має деяке захисне значення стосовно змін МЩКТ, що пояснює менші остеопенічні прояви при ВАХГ порівняно з ВХГ.

Ряд вчених вважає, що вірусні цирози є однією з головних причин ОП, оскільки зменшують рівень ІПФР-І у сироватці крові, сприяючи цим розвитку остеопенії [32, 33]. Також знижується кількість деяких ІПФР-зв'язуючих білків (3, 4 і 5 фракції) [34, 35].

#### **Висновки:**

1. Мінеральна щільність хребців поперекового відділу хребта у хворих на гострі гепатити В і В+С суттєво не змінюється, незалежно від того, нормальною чи остеопенічно зміненою була структура кісток до захворювання.

2. У хворих на дуже тяжку форму гострого гепатиту В з провісниками гострого масивного гепатонекрозу лікування преднізолоном у середньотерапевтичних дозах протягом місяця і довше призводить до появи остеопенічних змін у поперекових хребцях.

3. Хронічні гепатити вірусної (В і С), вірусно-алкогольної і алкогольної етіології з помірним порушенням функції печінки сприяють розвитку остеопенічних і остеопоротичних змін, ступінь вираження яких залежить від тривалості хвороби. Хронічний гепатит С з незначним порушенням функції печінки або без нього не спричинює змін у кістковій системі. Порівняно з хронічними алкогольними гепатитами, хронічні вірусні В і С та вірусно-алкогольні гепатити спричинюють глибші зміни мінеральної щільності кістки.

4. У хворих на гострі гепатити В і В+С у період виражених клінічних проявів чи хронічні гепатити В і С, а також хронічні гепатити вірусно-алкогольної та алкогольної етіології з помірним порушенням функції печінки (при наявності остеопенічних змін у поперекових хребцях) у стадії неповної ремісії діагностується гіпофосфатемія, а вміст кальцію в сироватці крові коливається в межах норми.

5. Активність лужної фосфатази у хворих на хронічні вірусно-алкогольні гепатити, що тривають більше 4-х років, у період загострення вища за норму, що опосередковано може свідчити про порушення власне кісткового обміну.

#### **Література**

1. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 198 с.
2. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: В 3 т. – Витебск: Белмедкніга. – 1998. – Том 2. – 576 с.

3. Клиническая эндокринология / А.С. Логинов, Ю.Е. Блок и др. / Под ред. Старковой. – М.: Медицина, 1996. – 540 с.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы // Тер. архив. – 1997. – № 5. – С. 5-9.
5. Argao E.A., Balistreri W.F., Hollis B.W. et al. Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis // Hepatology. – 1994. – № 20. – P. 598.
6. Hay J.E., Dickson E.R., Wiesner R.H. et al. Long-term effect of orthotopic liver transplantation on the osteopenia of primary biliary cirrhosis. // Hepatology. – 1990. – № 12. – P. 838.
7. Hussaini S.H., Oldroyd B., Stewart S.P. et al. Regional bone mineral density after orthotopic liver transplantation // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – V 11, № 2. – P. 157-163.
8. Janes C.H., Dickson E. R., Okazaki R. et al. Role of hyperbilirubinaemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice // Clin. Invest. – 1995. – № 95. – P. 2577-2581.
9. Spenser E.M., Halloran B. The dependens of PTH's action on the 1-hydroxylase on insulin-like growth factor-1 // J. Bone Miner. Res. – 1992. – № 7. – P. 173-175.
10. Spenser E.M., Tobiassen O. The mechanism of the action of growth hormone on vitamin D metabolism in the rat // Endocrinology. – 1991. – № 108. – P. 1064-1070.
11. Bouillon R. Growth-hormone and bone // Horm. Res. – 1991. – № 36. – P. 49-55.
12. Mochizuki H., Hakeda Y., Nobuhiki W. et al. Insulin-like growth factor-1 supports formation and activation of osteoclasts // Endocrinology. – 1992. – № 131. – P. 1075-1080.
13. Ригтз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз. – С. Пб.: ЗАО “Невский диалект”, 2000. – 560 с.
14. Росток Л.М. Функція гіпофізарно-тиреоїдної системи, середньомолекулярні пептиди та їх корекція при гепатитах залежно від йодної забезпеченості: Автореф. дис. канд. мед. наук. – К., 1996 – 149 с.
15. Greenspan S., Greenspan F., Resnick N et al. Skeletal integrity in pre- and postmenopausal women on long-term L-thyroxine therapy // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91. – P. 5-14.
16. Lalau J., Sebert J., Marie A. et al. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on mineral and bone metabolism // J. Endocrinol. Invest. – 1986. – № 9. – P. 491-496.
17. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С. 3-23.
18. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: Блиц-Принт АО “Издательство “Блиц-Информ”, 1999. – № 5. – 208 с.
19. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: В 3 т. – Витебск: Белмедкніга. – 1998. – Т. 1. – 560 с.
20. Пасько С.Л. Коррекция расстройства обмена фосфора и кальция у больных после операции на органах брюшной полости // Клиническая хирургия. – 1990. – № 12. – С. 57-63.
21. Canalis E. Primer on the Metabolis bone disease and disorbers of mineral metabolism. – New York. – 1993. – P. 33-37.
22. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 108 с.
23. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: Блиц-Принт АО Издательство “Блиц-Информ”, 1999. – № 5. – 208 с.
24. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С. 3-23.
25. Скрипникова И.А. Профилактика и лечение остеопороза // Материалы итоговой конференции по остеопорозу. – Амстердам, 1996. – 315 с.

26. Hashng C., Charles P., Jenseii F. T. A comparison of the effects of oestrogen/progestogen high dose oral calcium, intermittent ceclie etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis // *Osteoporosis Int.* – 1994. – № 4. – P. 191-203.
27. Kanis J. A. The incidence of hip fracture in Europe // *Osteoporosis Int.* – 1993. – Vol., № 3. – P. 10-15.
28. Nordin B. C. E. Osteoporose // *Melsunger med. Mitt.* – 1988. – № 40. – P. 219-232.
29. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – Москва: Медицина. – 1995. – 304 с.
30. Оганов В. С. Гипокинезия – фактор риска остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* – 1998. – № 1. – С. 13-17.
31. Лесняк О. М. Питание и здоровый образ жизни в профилактике и лечении остеопороза // *Клиническая медицина.* – 1998. – № 3. – С. 4-7.
32. Burgener D., Bonjour J. P., Caverzasio J. Mechanisms of fluoride action on osteogenic cells: first evidence for increased tyrosine kinase activity // *Calcif. Tissue Int.* – 1993 – № 52. – P. 57.
33. Calvo M. S., Eyre D. R., Gundberg C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // *Endocrine Rev.* – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 333-363.
34. Binz K., Schmid C., Bouillon R. et al. Interactions of insulin-like growth factor I with dexamethasone on trabecular bone density and mineral metabolism in rats // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 130. – P. 387-393.
35. Delany A. M., Gabbitas B. Y., Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms // *Ibid.* – 1995. – Vol. 57, № 3. – P. 488-494.

### 3.2. Цироз печінки

Обстежено 26 хворих на цироз печінки: 11 вірусного (у 2 – асоційований з вірусом В, у 9 – з вірусом С) та 15 алкогольного генезу. Перша група порівняння складалась з 15 здорових осіб, друга – з 28 хворих на хронічний гепатит: 12 – вірусного (у 3 – асоційований з вірусом В, у 9 – з вірусом С) і 16 – алкогольного генезу, репрезентативних за віком і статтю. Розподіл пацієнтів за статтю свідчив про переважання серед хворих на цироз чоловіків (23). Вік хворих коливався від 37 до 70 років.

При госпіталізації всі хворі скаржились на загальну слабкість, зниження апетиту, здуття живота, відчуття тяжкості в правому підбер'ї. Незначна жовтяниця спостерігалась у 19,2 % хворих, помірна – у 53,8 % хворих, виражена – у 7,7 % хворих. Гепатомегалія діагностована у всіх хворих, спленомегалія – у 53,8 %.

При ультразвуковому дослідженні виявлено збільшення розмірів печінки (правої і лівої частки) у всіх хворих, рівні контури печінки – у 13, бугристі – у 13, капсула чітко не диференціювалася – у 7, підвищена ехогенність печінки – у 24, збільшення діаметра ворітної вени – у 10, спленомегалія – у 13 хворих.

За стадією патологічного процесу хворі на цироз печінки розподілялись наступним чином: стадія декомпенсації – у 5 (19,2 %), субкомпенсації – у 16 (61,5 %), компенсації – у 5 (19,2 %) хворих.

Діагноз цирозу печінки був верифікований на підставі даних анамнезу, клініки, лабораторних і інструментальних методів обстеження. Вірусна етіологія захворювань була підтверджена за допомогою вивчення маркерів вірусного гепатиту В і С.

Аналіз стану МЩКТ у хворих на цироз печінки показав її зменшення. Всі показники, незалежно від вікової групи і статі, були меншими  $1,0 \text{ г/см}^2$ . Показники МЩКТ в проміжку L1-L4 у вікових групах до 45 років, 45-60 років і старше 60 років становили, відповідно,  $(0,934 \pm 0,081)$ ,  $(0,904 \pm 0,107)$  і  $(0,858 \pm 0,043) \text{ г/см}^2$ , тобто мала місце тенденція до зменшення МЩКТ з віком. Ці дані підтверджуються рівнем показника T в одиницях SD в аналогічних вікових групах –  $(-1,928 \pm 0,694)$ ;  $(-2,047 \pm 0,451)$ ;  $(-2,267 \pm 0,485)$ .

Показники відносно групи молодих здорових осіб у відсотках демонструють втрату кісткової тканини в середньому на  $(29,4 \pm 0,7) \%$ .

Суттєвої різниці стану МЩКТ у чоловіків і жінок хворих на цироз печінки не виявлено.

При вивченні змін МЩКТ залежно від тривалості захворювання виявлено, що втрата кісткової тканини у хворих, які хворіли до 1 року, становила 8,01 %, до 5 років – 18,61 %, більше 5 років – 24,52 %. Це свідчить про поглиблення остеопоротичних змін кісткової тканини зі збільшенням тривалості захворювання.

Таким чином, аналіз денситометричних показників у хворих на цироз печінки свідчить про виражену остеопенію.

При порівнянні МЩКТ у поперековому відділі хребта хворих на хронічний гепатит і цироз печінки виявлено статистично значуще зменшення МЩКТ у хворих на цироз печінки (табл. 1).

Таблиця 1

**МЩКТ у поперековому відділі хребта при хронічних захворюваннях печінки**

Групи досліджуваних	BMD, г/см <sup>2</sup>			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
Здорові особи, n=15	1,075±0,063	1,053±0,038	1,023±0,034	1,048±0,102
ХГ, n=28	0,957±0,083	1,043±0,069	1,118±0,089	0,993±0,145
ЦП, n=26	0,871±0,081*	0,903±0,019*	0,952±0,065*	0,945±0,109

Примітка. \* – різниця показників порівняно з аналогічними в контрольній групі і у хворих на ХГ достовірна.

Показник Т свідчив про наявність остеопенії III ступеня у хворих на цироз печінки (табл. 2).

Таблиця 2

**Коефіцієнт відхилення Т для поперекового відділу хребта при хронічних захворюваннях печінки**

Групи досліджуваних	Т, ум. од.			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
Контрольна група, n=15	-0,181±0,089	0,043±0,092	-0,091±0,114	-0,115±0,096
ХГ, n=28	-1,043±0,096	-0,958±0,072	-0,943±0,078	-1,134±0,0112
ЦП, n=26	-2,239±0,563*	-2,251±0,903*	-2,150±0,851*	-2,202±0,463*

Примітка. \* – різниця показників порівняно з аналогічними в контрольній групі і у хворих на ХГ достовірна.

Проведені дослідження доводять, що суттєвішим порушенням функції печінки при цирозі відповідають і більш значні зміни МЩКТ. У хворих на цироз печінки спостерігається суттєва втрата маси тіла. У обстежених хворих втрата маси за останній рік становила в середньому (15,8±1,3)%. Цей фактор теж має негативний вплив на стан МЩКТ [1, 2].

При порівнянні показників стану МЩКТ при цирозах вірусного і алкогольного генезу не виявлено суттєвої різниці, хоча спостерігається тенденція до її зниження в осіб з алкогольним ураженням печінки. Цей факт можна пояснити додатковим негативним впливом алкоголю на стан кісткової тканини. Глибокі порушення всіх видів обміну при цирозах печінки обумовлюють і виражені зміни стану МЩКТ, тому, ймовірно, негативний вплив етіологічних чинників цирозу не відіграє суттєвої ролі.

Зміни МЩКТ виявлені у 20 з 26 (76,92%) хворих на цироз печінки. Спостерігалась виражена остеопенія або остеопороз, зокрема, у всіх 5 хворих з декомпенсованим цирозом печінки, у 16 з 18 (88,9%) – з субкомпенсованим цирозом, у 1 з 5 (20,0%) – компенсованим.

Таким чином, глибоким порушенням функції печінки при цирозі відповідають більш виражені зміни МЩКТ.

При вираженому порушенні функції печінки спостерігаються значні зміни у синтезі білків, ліпідному обміні, продукції жовчі, внаслідок чого зменшується абсорбція кальцію, фосфору, жиророзчинних вітамінів в шлунково-кишковому тракті [3, 4]. Результатом цього процесу може бути зниження МЩКТ.

**Висновки:**

1. За даними двофотонної рентгенівської денситометрії при цирозах печінки виявлено виражені порушення МЩКТ, які відповідають остеопенії III ступеня.
2. Вираженість змін МЩКТ при цирозі печінки відповідає стадії компенсації патологічного процесу.

**Література**

1. Nguyen T.V., Eisman J.A., Kelly P.J., Sambrook P Risk factors for osteoporotic fractures in ilderly men // A mer. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144. – P. 258-261.
2. Mussolino M.E., Looker A.C., Madans J.M. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES epidemiologic follow-up study // J. Bone Miner. Res. – 1998. – Vol. 13. – P. 918-924.
3. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №1. – С.50-54.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. – Москва, 1993. – 478 с.

### **3.3. Жовчнокам'яна хвороба та остеопороз у жінок в перименопаузальному і менопаузальному періодах**

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасного суспільства є остеопороз. Провідні зарубіжні фахівці вважають, що це захворювання набуло характеру епідемії. За даними ВООЗ, у третини жінок після 65 років трапляється щонайменше один перелом кісток різної локалізації. Приблизно 25% із них мають компресійні переломи хребців, а 20% – переломи кісток передпліччя. Летальність в результаті ускладнень після остеопоротичних переломів шийки стегна в жінок старше 50 років складає 2,8%. Це захворювання часто стає причиною інвалідності, тому воно є не тільки медичною, але і соціальною проблемою. За останні десятиріччя проблема остеопорозу набула особливого соціально-економічного значення, в зв'язку із значним постарінням населення України.

На сьогодні 25,6% (13,2 млн осіб) складають люди віком 55 і більше років. Станом на 1 січня 1995 р. в Україні нараховувалось 9,7 млн жінок віком понад 50 років. Жінок 60 років та старше, а саме вони найчастіше страждають на остеопороз, у нас 6,4 млн, з них 2,9 млн – віком за 70 років. В 1996 р. середня тривалість їх життя складала 72,7 роки. Враховуючи початок менопаузи (близько 50 років) та середню тривалість життя жінки в Україні, можна стверджувати, що більшість жінок проводить третину життя в постменопаузальному періоді [1, 2]. Дуже важливим медичним питанням цього періоду є клімактеричні метаболічні зрушення, зумовлені низьким рівнем естрогенів, що часто веде до остеопорозу.

Теперішнє становище у вирішенні проблеми остеопорозу погіршується відсутністю достатньо ефективних засобів лікування або ж їх дороговизною. Тому прогнозування та профілактика остеопорозу набувають великого значення.

Згідно з сучасною класифікацією [3-5], розрізняють первинний та вторинний остеопороз. До першого виду відносять постменопаузальний (тип 1), вікозалежний або сенильний (тип 2), що виникає після 70 років, та ідіопатичний остеопороз (ювенільний та ідіопатичний в середньому віці). Про первинний остеопороз говорять у випадках, коли невідомі його явні причини. Вторинний остеопороз виникає при захворюваннях інших органів і систем (шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи та ін.), малігнізації кісткової тканини, гіперпаратиреозі, ранній оваріоектомії, гіпогонадізмі у чоловіків, геміплегії, тривалій іммобілізації, впливі остеотропних агентів (глюкокортикоїди, тироксин, гепарин, антиконвульсанти, барбітурати та ін.), токсичних речовин, радіонуклідів ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ) [6-11].

Кісткова тканина перебуває в складному взаємозв'язку з іншими органами та системами організму. Експериментальні і клінічні дослідження вказують на те, що багато патологічних, деструктивно-дистрофічних процесів у кістках розвиваються внаслідок захворювань внутрішніх органів, а саме: печінки, жовчних шляхів, шлунка і підшлункової залози. При остеодистрофії даного генезу розвивається остеопороз. І навпаки – різні захворювання кісткової системи, особливо остеопороз, впливають на діяльність життєво важливих органів, нерідко викликаючи важкі захворювання. Відомо, що при патології гепатобіліарної системи порушується обмін



кальцію. У літературі є дані про тісний зв'язок, який існує між кістковою тканиною та печінкою. Так, зокрема, вона бере участь в обміні вітаміну D, який починається вже в кишечнику при наявності жовчі [12-15]. При хронічному холестази недостача  $D_3$  є однією з ланок печінкової остеодистрофії [15]. У патогенезі остеопорозу при захворюваннях печінки, крім вітаміну D, беруть участь ще й зовнішні чинники: нерухомість, неповноцінне харчування. Також внаслідок дії білірубину зменшується проліферація остеобластів [10, 15-17]. Для жовчнокам'яної хвороби в фазі загострення характерне підвищення рівня білірубину в сироватці крові. При цьому вплив печінки на мінеральний обмін вивчено недостатньо. Так, при деяких хронічних її захворюваннях виникає системний остеопороз (печінкова остеодистрофія та остеомаліяція), чим зумовлена доцільність вивчення метаболізму кальцію у хворих із жовчнокам'яною хворобою та впливу даної патології на розвиток остеопорозу.

Ми вирішили дослідити структурно-біохімічні зміни в кістках у хворих на жовчнокам'яну хворобу у жінок в пре- і власне менопаузальному періоді і вплив цієї патології на розвиток остеопорозу.

Проаналізовано результати обстеження 42 жінок основної групи, хворих на жовчнокам'яну хворобу віком від 23 до 72 років. Пацієток поділили на три підгрупи залежно від віку і фізіологічних особливостей: 1 підгрупа – жінки в пременопаузі – 15 осіб (35,7%), 2 – жінки в ранній менопаузі – 17 пацієток (40,5%), 3 – жінки в пізній менопаузі – 10 осіб (23,8%). У них не було тяжкої супутньої патології, що могла б зумовити зміни в кістковій системі. Контрольна група складала 43 жінки в цьому ж віці з ураженням кісткової системи і без тяжких супутніх захворювань (в тому числі жовчнокам'яної хвороби), які могли б спотворити результати досліджень. Її також було поділено на три підгрупи. Розподіл хворих по групах і підгрупах показано на рис. 1.

Усі хворі були обстежені за допомогою загальноприйнятих у хірургії методів: опитування, огляду, пальпації, перкусії, аускультатції, лабораторних та інструментальних методів дослідження. З лабораторних даних більше уваги приділяли показникам біохімічного дослідження крові, а саме, вмісту в сироватці крові кальцію, фосфору, лужної фосфатази та білірубину. Серед інструментальних методів користувались ультразвуковим дослідженням, яке проводилось на сучасному ультразвуковому апараті "Aloka-2000", та рентгенообстеженням. Крім того, нами проводилось ви-

вчення структурно-функціонального стану кісткової тканини, ступеня її постаріння, розповсюдженості остеопорозу.

Діагноз жовчнокам'яної хвороби встановлювався на основі скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження хворих, лабораторних даних (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальних (УЗД, рентгенологічне обстеження) методів дослідження.

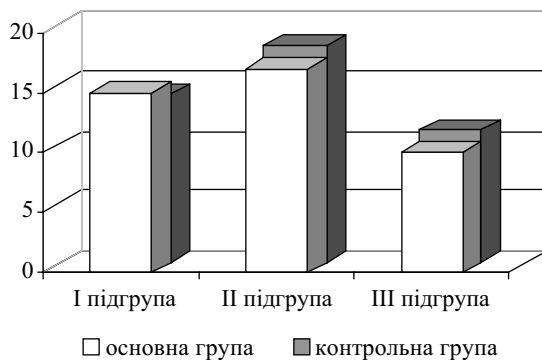


Рис. 1. Розподіл хворих по групах і підгрупах.

З найбільш частих симптомів жовчнокам'яної хвороби відмічали: біль у правому підребер'ї (в усіх обстежених хворих із блокадою міхурової протоки або ускладненої жовтяницею) – в 33 хворих (71,7%); больові симптоми (Ортнера, Мерфі, Мюссі-Георгієвського, Захар'їна) – в 32 пацієнтів (69,6%); дефанс м'язів передньої черевної стінки у правому підребер'ї – в 26 осіб (56,5%); іррадіація болю в праву лопатку, надпліччя – в 19 (41,3%); напружений болочий жовчний міхур (при пальпації) – у 28 пацієнтів (60,9%); жовтяниця різного ступеня тяжкості – в 5 осіб (10,9%); підвищення температури тіла в 15 хворих (32,6%); диспепсичні розлади – у 10 (21,7%). У чотирьох хворих жовчнокам'яна хвороба перебігала майже безсимптомно.

При об'єктивному огляді загальний стан хворих як задовільний оцінено у 28 (60,9%) пацієнтів, середнього ступеня тяжкості – у 15 (32,6%), тяжкий – у 3 (6,5%) осіб.

Ультразвукове обстеження проводилось усім хворим, у яких було виявлено наявність конкрементів у жовчному міхурі. У чотирьох хворих це був єдиний метод, завдяки якому було поставлено діагноз жовчнокам'яної хвороби.

Рентгенологічним обстеженням було діагностовано компресійний перелом третього поперекового хребця у однієї жінки, який клінічно проявлявся інтенсивним болем у хребті при рухах.

У загальному аналізі крові зміни спостерігалися тільки при загостренні жовчнокам'яної хвороби у вигляді лейкоцитозу та незначного зсуву лейкоцитарної формули вліво.

У біохімічному аналізі крові відмічали зростання білірубіну, в основному за рахунок прямих його фракцій, також, як правило, у період загострення. Клінічним проявом цього була різного ступеня вираженості жовтяниця. Це свідчило про обтурацію жовчовидільних шляхів та холестаза. Після ліквідації холестазу консервативним чи оперативним шляхом показники білірубіну нормалізувались. Рівень лужної фосфатази також мав тенденцію до наростання тільки під час загострень хвороби з наявністю механічної жовтяниці. В період ремісії активність екскреційного ферменту перебувала у межах норми. В сечі суттєвих змін не виявлено.

Для оцінки впливу жовчнокам'яної хвороби на кісткову систему через метаболізм кальцію та фосфору, нами проводилось визначення їх вмісту в сироватці крові. Встановлено, що концентрація цих мінералів у хворих обох груп перебувала у межах норми, тобто підтримувався їх гомеостаз. Тому можна припустити, що порушення виділення жовчі при жовчнокам'яній хворобі призводить до зменшення всмоктування кальцію в кишечнику [3, 4, 6, 7, 15], а підтримка його сталого рівня в крові здійснюється за рахунок руйнування кісткової тканини та ініціювання або ж посилення розвитку остеопорозу. Тому нам цікаво було дослідити структурні зміни та мінеральну щільність кістки при захворюваннях печінки та зовнішніх жовчовидільних шляхів, зокрема при жовчнокам'яній хворобі. За допомогою денситометра було визначено ці показники окремо для кожного поперекового хребця з урахуванням статі та віку пацієнтів [18]. Крім мінеральної щільності кістки, денситометрія дозволяла визначати параметри хребця: висоту, ширину, площу та їх співвідношення.

Аналізуючи показники мінеральної щільності поперекових хребців у хворих із жовчнокам'яною хворобою, встановлено зниження її з віком у жінок. Достовірна різниця із відповідними контрольними групами відмічена на рівні  $L_2$  у ранній і пізній менопаузі, на рівні  $L_3$  – у жінок в пізній менопаузі, на рівні  $L_4$  – у жінок у ранній менопаузі.

При порівнянні МЩКТ відносно осіб з групи “молоді-дорослі” достовірна різниця спостерігалася у жінок в ранній і пізній менопаузі на рівні  $L_1$ - $L_4$ , крім цього на рівні третього і четвертого поперекового хребця – у жінок до менопаузи, що може свідчити про їх першочергове ураження при жовчнокам'яній хворобі.

Стосовно показників відносно віку хворих достовірна різниця, у порівнянні з контрольною групою, спостерігалася в жінок у ранній і пізній менопаузі на рівні  $L_2$ - $L_4$ , на рівні  $L_3$  – у жінок віком від 20 до 40 років.

Порівнюючи відхилення МЩКТ у обстежуваних групах від осіб групи “молоді-дорослі”, відмічено значне її зниження у жінок з жовчнокам'яною хворобою у ранній і пізній менопаузі ( $P < 0,05$ ) щодо контрольної групи.

Відмічали зменшення маси і висоти поперекових хребців із віком у пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою в результаті зменшення мінеральної щільності кістки у відповідних групах обстежуваних. Залежність площі і ширини хребців від віку обстежуваних не спостерігали. Було знайдено достовірне збільшення ширини  $L_1$  у жінок у пізній менопаузі. На рівні  $L_4$  площа хребця у пацієнток до менопаузи була достовірно вищою контролю. Враховуючи істотні зміни в структурі четвертого поперекового хребця при жовчнокам'яній хворобі, які відмічали у всіх групах жінок, можливо припустити переважне його ураження при даній патології.

Підсумовуючи отримані дані можна зробити висновок, що найбільші зміни в кістковій тканині відбуваються у жінок саме в період ранньої та пізньої менопауз. Цим, мабуть, пояснюється те, що переважно в цей період жінки страждають захворюваннями гепатобіліарної системи, окрім того у них жовчнокам'яна хвороба перебігає вже тривалий час і в них же частіше спостерігаються остеопоротичні зміни. Тому, на нашу думку, висока імовірність того, що жовчнокам'яна хвороба посилює явища остеопорозу.

Між жовчнокам'яною хворобою та розвитком системного остеопорозу існує тісний зв'язок. Дві третини пацієнток жіночої статі, що хворіють на жовчнокам'яну хворобу, перебувають у ранній і пізній менопаузі і в них більше виражені зміни в кістковій тканині. У жінок, хворих на жовчнокам'яну хворобу, остеодистрофічні зміни частіше настають у третьому і четвертому поперекових хребцях, в яких відмічається зниження МЩКТ. У жінок в період ранньої і пізньої менопауз, внаслідок порушень кальцієвого обміну, зростає ризик розвитку остеопорозу та виникнення жовчнокам'яної хвороби.

### Література

1. Остеопороз на Україні / В.В. Поворознюк, Е.П. Подрушняк, Е.В. Орлова и др. – К.: Ин-т геронтології АМН України, 1995. – 48 с.

2. Богатирьова Р.В., Безруков В.В., Гайко Г.В., Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: проблеми та шляхи їх вирішення // Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування: Матеріали II Укр. наук.-практ. конф. (Львів, 28-30 травня 1997 р.). – К.: Ін-т геронтології АМН України, 1997. – С.3-7.

3. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 108 с.

4. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина. – 1995. – 304 с.

5. Avioli L.A. Clinical use of SERMs for post-menopausal health // Presented at: Fourth International Symposium of the National Osteoporosis Foundation. – Washington, DC, 1997.

6. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women / Chapuy M.C., Ariot M.E., Deimas P.D. et al. // B.M.J. – 1994. – Vol. 308. – P.1081-1082.

7. Chapuy M.C., Meunier P.J. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements // Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6 (Suppl. 3). – S. 60-63.

8. Christiansen C., Riis B.J. 37 Estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established Osteoporosis in elderly women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – Vol. 71. – P. 836-841.

9. Biochemical bone markers and bone mineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D a prospective, controlled randomized study // Heikkmen A.M., Parviainen M., Niskanen L. et al. // Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 2476-2482.

10. Kanis J. A. The incidence of hip fracture in Europe // Osteoporosis Int. – 1993. – Vol. 3 (Suppl 1). – S. 10-15.

11. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis / Libermann U.A., Weiss S.R., Broil J, et al. // N. Eng. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1437–1443.

12. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: Блиц-Принт АО: Издательство “Блиц-Информ”, 1999. – № 5. – 208 с.

13. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: В 3 т. – Витебск: Белмедкніга. – 1998. – Т. 1. – 560 с.

14. Пасько С.Л. Коррекция расстройства обмена фосфора и кальция у больных после операции на органах брюшной полости // Клиническая хирургия. – 1990. – № 12. – С.57-63.

15. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С. 3-23.

16. Скрипникова И.А. Профилактика и лечение остеопороза // Материалы итоговой конференции по остеопорозу. – Амстердам, 1996. – 315 с.

17. Hashng C., Charles P., Jenseii F.T. A comparison of the effects of oestrogen/progestogen high dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis // Osteoporosis Jnt. – 1994. – Vol. 4. – P. 191-203.

18. Поворознюк В.В. Вікові особливості губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії // Журнал АМН України – 1997. – Т. 3, №1. – С. 127-133.

### 3.4. Патологія гепатобіліарної системи у дітей

На сьогодні відомо більше 500 функцій, які виконує печінка в організмі людини. Вона, зокрема, бере участь в обміні вітаміну D<sub>3</sub>, синтезі його активних метаболітів (кальцитріолу та 24R,25-дигідроксикальциферолу), які безпосередньо регулюють кальцій-фосфорний гомеостаз, визначають формування кісткової тканини як у дорослих, так і в дітей. Тому особливої уваги заслуговує вивчення впливу захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) на мінеральну щільність кісткової тканини, досягнення піку кісткової маси у дітей та підлітків. Саме за їхніми показниками можна визначити ступінь ризику виникнення остеопорозу в похилому віці та ймовірність переломів у дітей. Але, незважаючи на те, що остеопороз у дітей та підлітків стає дедалі актуальнішою проблемою, на сьогодні цьому питанню приділяється ще недостатньо уваги [1]. У науковій літературі немає фундаментальних праць, в яких було б висвітлено вплив гепатобіліарної патології на стан кісткової тканини у дітей, немає даних про частоту поширеності, клінічні та параклінічні особливості остеопенічного синдрому при цих захворюваннях, хоча зустрічаються роботи про вплив патології ГБС на мінеральну щільність кісткової тканини у дорослих [2].

Актуальність проблеми вивчення впливу захворювань ГБС на стан кісткової тканини та клінічних особливостей остеопенічного синдрому визначається тенденцією до зростання кількості хворих з патологією печінки та жовчовидільних шляхів серед дитячого населення. Росту захворюваності патології ГБС сприяє погіршення екологічної ситуації, матеріально-побутових умов, зокрема недостатнє та незбалансоване харчування, незрілість ферментних систем, органів та систем детоксикації. Тривалий вплив несприятливих чинників на дитячий організм призводить до формування спершу функціональних змін в ГБС, а надалі – до запальних та органічних. Найбільш чутливий організм дитини до дії патогенних факторів зовнішнього середовища в критичні періоди розвитку: в ранньому пре- та постнатальному онтогенезі, на першому році життя, в пре- та пубертатному віці. Саме в ці періоди розвитку дитини відбувається найбільше нагромадження кісткової маси та ріст кісток у довжину, тому будь-які зміни зі сторони ГБС негативно впливатимуть на формування кісткової тканини. Зокрема, запальний процес у органах ГБС, внаслідок якого страждає обмін вітаміну D<sub>3</sub> і синтез його активних метаболітів, а також синтез кальційзв'язуючих білків сироватки крові призводять до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу та формування кісткової тканини. При функціональних змінах жовчовидільних шляхів внаслідок застою жовчі зменшується вихід в просвіт тонкої кишки жовчних кислот, які потрібні для транспорту іонів Ca<sup>2+</sup> через кишкову стінку. Отже, будь-які захворювання ГБС зумовлюють зміни кальцій-фосфорного гомеостазу, що сприяє порушенню формування кісткової тканини.

Для вивчення даної проблеми обстежено 153 дитини з гепатобіліарною патологією. Серед них переважали хлопчики – 83 (54,2%). Вік дітей становив від 5 до 15 років. Найбільша кількість дітей була старшого шкільного віку – 110 (71,9%), що пов'язано як з тривалістю дії патологічних чинників зовнішнього середовища, так і з

нейрогуморальною перебудовою дитячого організму в цьому періоді. Відповідно, дітей дошкільного та молодшого шкільного віку було 2 (1,3%) та 41 (26,8%). Таким чином, чим менший вік дитини, тим рідше виявляються зміни зі сторони ГБС.

В обстежених пацієнтів найчастіше діагностувалася дискінезія жовчовидільних шляхів (у всіх дітей), яка в четвертій частини пацієнтів ускладнилася розвитком хронічного холангіту (24,3%), в однієї дитини – хронічним калькульозним холециститом (0,7%), у половини – хронічним холецистохолангітом (51,0%). Крім цього, у 8,5% хворих виявлені маркери HBV-інфекції (HBsAg і/або анти-HBc IgM), у 7,2% – маркери HCV-інфекції (анти-HCV IgM), у 3,3% – поєднання маркерів HBV- і HCV-інфекцій, а у 2% – хронічний неідентифікований гепатит. Тривалість захворювання ГБС у хворих становила від 1 до 11 років, найчастіше – від 3 до 7 років.

Обстеження даних дітей за допомогою денситометра ДРХ-А ("Lunar") виявило зниження МЦКТ у двох третин хворих (65,4%), тоді як нормальна МЦКТ була тільки у однієї третини. Найчастіше зниження МЦКТ проявлялося остеопенією I-го та II-го ступенів, яку було діагностовано, відповідно, в 20,3 та 18,3% осіб, тоді як остеопенія III-го ступеня й остеопороз діагностувалися значно рідше – відповідно, у 12,4 та 14,9% (рис. 1). Зниження МЦКТ найчастіше спостерігалось у дітей з тривалістю захворювання три і більше років, яким несвоєчасно та неадекватно проводилося протирецидивне лікування. У 24 пацієнтів з хронічними гепатитами, які перебігали в безжовтяничній формі, зниження МЦКТ виявлено також майже у двох третин осіб (62,5%). Особливістю остеопенічного синдрому на фоні хронічних гепатитів є те, що у кожній четвертій дитини діагностовано остеопороз. Більш виражене зниження МЦКТ у дітей відзначено при хронічному гепатиті С.

Клінічним прикладом наведеного може бути витяг з історії хвороби № 44. Хлопчик Р. 14 років був госпіталізований у дитячу клінічну лікарню м. Тернополя зі скаргами на біль у правому підребер'ї при фізичному навантаженні та погрішностях

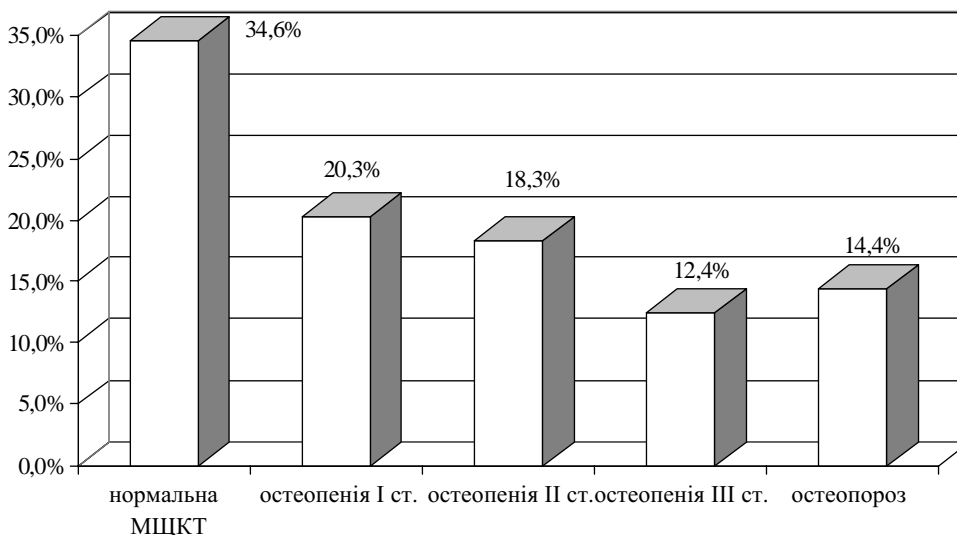


Рис. 1. Стан кісткової тканини у дітей з гепатобіліарною патологією.



у дієті, знижений апетит, періодичну нудоту, відрижку повітрям, головний біль, швидку втомлюваність, загальне нездужання, підвищену дратівливість.

Дитина хворіє останні дев'ять років, коли вперше була діагностована дискінезія жовчовидільних шляхів за гіпотонічним типом після перенесеного гепатиту А. Гепатитом А в сім'ї також хворіли батько та молодший брат. Лікувався амбулаторно.

Дитина від першої доношеної вагітності, маса тіла при народженні – 2900 г. На грудному вигодовуванні – до шести місяців. Хлопчик часто хворів на респіраторні захворювання, у чотирирічному віці – на вітряну віспу, епідемічний паротит; у шестирічному мав перелом лівого передпліччя. На диспансерному спостереженні у фтизіатра один рік з приводу туберкульозного віражу.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан дитини при госпіталізації середнього ступеня тяжкості. Нормостенічної тілобудови, зріст – 147 см, маса тіла – 38 кг. Відмічена порушена постава, деформація грудної клітки. Шкіра бліда, “синці” під очима, виражена капілярна сітка в міжлопатковій ділянці, візуалізується періоральна сірість, у ділянці великих суглобів – гіперкератоз. Слизові блідо-рожеві, язик вологий з густою жовтою осугою, в ротовій порожнині два каріозні зуби. Дихання через ніс вільне, в легенях – везикулярне. Частота дихання – 18 за хвилину. Діяльність серця ритмічна, тони помірно ослаблені, вислуховується систолічний шум над верхівкою та в V точці. Частота серцевих скорочень – 74 за хвилину. Артеріальний тиск – 100 і 60 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації чутливий в правому підребер'ї, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см, край її гладкий, ущільнений, при глибокій пальпації дещо болючий. Симптом Ортнера сумнівний. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

*Дані лабораторно-інструментального дослідження:*

загальний аналіз крові: еритроцити – 3,8·10<sup>12</sup>/л, гемоглобін – 100 г/л, колірний показник – 0,8; лейкоцити – 6,4·10<sup>9</sup>/л, еозинофіли – 2 %, нейтрофіли: паличкоядерні – 4 %, сегментоядерні – 53 %, лімфоцити – 38 %, моноцити – 3 %, ШОЕ – 3 мм/год; загальний аналіз сечі – без патологічних змін;

аналіз калу на яйця глистів, цисти лямблій, зскрібок на ентеробіоз: гельмінтів не виявлено;

біохімічний аналіз сечі: добова екскреція кальцію та фосфору з сечею, відповідно, 1,15 і 11,6 ммоль/д;

біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 14,7 мкмоль/л, білок загальний – 69,76 г/л, АлАТ – 0,53 ммоль/(л·год), АсАТ – 0,47 ммоль/(л·год), глюкоза – 4,3 ммоль/л, лужна фосфатаза – 5,26 ммоль/(год·л), кальцій – 2,34 ммоль/л, фосфор – 1,33 ммоль/л.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка помірно збільшена, паренхіма з незначними ознаками перибіліарної інфільтрації, однорідна, структура збережена. Жовчний міхур грушоподібної форми з гачкоподібним виходом, містить значний осад, стінки його не потовщені. Селезінка і підшлункова залоза без особливостей. Форма, розміри, розташування нирок звичайні. Паренхіма збережена. Чашечко-мисочковий комплекс без візуальних змін.



Денситометрія: показник Z в:  $L_1 - (-2,3)$ ,  $L_2 - (-2,3)$ ,  $L_3 - (-1,6)$ ,  $L_4 - (-1,9)$ .

Імуноферментний аналіз крові: виявлено анти-НСV.

ЕКГ: синусова аритмія, порушення внутрішньошлуночкової провідності, помірні обмінні зміни міокарда.

Клінічний діагноз: хронічний гепатит С, неактивна фаза. Хронічний холангіт середньої тяжкості, період неповної ремісії. Карієс. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня. Вторинна остеопенія III-го ступеня. Відставання в фізичному та статевому розвитку соматогенного генезу. Порушення постави. Туберкульозний віраж.

При поєднанні захворювань печінки і жовчовидільних шляхів з захворюваннями інших органів та систем, зокрема з хронічним гастродуоденітом, залізодефіцитною анемією, патологією ЛОР-органів, сечовидільної системи, органів дихання, інвазіями глистів та паразитів, туберкульозним інфікуванням діагностувалося більш виражене зниження показників МЩКТ у дітей, яке, ймовірно, залежить від ступеня синдрому ендогенної інтоксикації, що призводить до порушення регуляції всіх ланок кальцій-фосфорного гомеостазу, а, отже, і формування кісткової тканини.

Всі діти з остеопенічним синдромом мали клінічні ознаки патології кісткової системи (порушення постави, сколіоз, деформація грудної клітки та ін.), які виникали внаслідок зниження МЩКТ та порушення її архітекtonіки, а у дітей з нормальною МЩКТ їх діагностовано тільки у 32,7% осіб.

При остеопенії I-го ступеня (доклінічній стадії розвитку остеопенічного синдрому), окрім симптоматики, характерної для захворювань ГБС, інших змін у дітей виявлено не було. Патологія кісткової системи представлена лише порушенням постави.

При остеопенії II-го та, особливо, III-го ступенів у дітей при детальному зборі анамнезу спостерігали біль тупого, ниючого характеру в поперековому і/або грудному відділах хребта під час тривалого статичного фізичного навантаження, зокрема, при сидінні за столом. Цей біль в більшості випадків трактувався лікарями як один із симптомів патології сечовидільної або гепатобіліарної систем чи як прояв патології кісткової системи (сколіозу, порушення постави). У цих хворих мали місце більш виражені прояви синдрому ендогенної інтоксикації: блідість шкірних покривів, "синці" під очима, періоральна сірість, виражена капілярна сітка в міжлопатковій ділянці, швидка втомлюваність, загальне нездужання, головний біль, знижений апетит. Часто у даних пацієнтів діагностували карієс, який також є проявом порушення кальцій-фосфорного гомеостазу. Зміни кісткової системи були різноманітнішими: порушення постави, сколіоз, деформація грудної клітки, поздовжня або поперечна плоскостопість. Виявлена тенденція до зниження маси та відставання в рості. Відмічено, що переважну більшість обстежених з остеопенією II-го та III-го ступенів становили особи з астеничною та нормостеничною будовою тіла, гіперстеніків серед них не було.

У дітей, в яких було діагностовано остеопороз, окрім скарг, вказаних при остеопеніях II-го та III-го ступенів, при детальному зборі анамнезу виявляли періодичний біль в нижніх кінцівках.

При об'єктивному обстеженні такі пацієнти були емоційно лабільні, більшість з них відставала в фізичному і/або статевому розвитку, мали прояви гіповітамінозу:

сухість шкіри, згладжені сосочки по периферії язика, гіперкератоз в ділянці великих суглобів. Переважно це були особи астеничної або нормостеничної будови тіла. Наведені вище дані ілюструються витягом з історії хвороби.

*Витяг з історії хвороби № 269.* Хлопчик А. 8 років поступив в дитячу клінічну лікарню м. Тернополя зі скаргами на біль у животі навколо пупка, знижений апетит, нудоту, головний біль, в'ялість, загальне нездужання, періодичне блювання, біль у нижніх кінцівках при ходьбі.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє протягом останніх шести років, лікувався амбулаторно. При детальному розпитуванні відмічає біль тупого характеру в поперековому і/або грудному відділах хребта при тривалому сидінні за столом.

Хлопчик від першої вагітності, яка перебігала на фоні анемії вагітної, народився масою 3000 г. У першому триместрі вагітності – гестоз, загроза викидня. На грудному вигодовуванні – до двох років. Часто хворіє на респіраторні захворювання.

Сімейний анамнез: у матері хлопчика хронічний холецистит.

Об'єктивні дані: загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості. Астеничної тілобудови, маса тіла – 22 кг, зріст – 127 см. Постава порушена, відзначається асиметрія лопаток. Пальпується перешийок щитоподібної залози. Шкіра чиста, бліда, “синці” під очима, періоральна сірість з іктеричністю, виражена капілярна сітка в міжлопатковій ділянці. Слизові блідо-рожеві, язик вологий з біло-жовтою осугою, наявні каріозні зуби (6). Дихання через ніс вільне, в легенях – везикулярне. Частота дихання – 20 за хвилину. Діяльність серця ритмічна, тони помірно ослаблені, вислуховується систолічний шум над верхівкою та в V точці, а також систолічне “клацання” над верхівкою. Частота серцевих скорочень – 98 за хвилину. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3 см, край гладкий, ущільнений, при глибокій пальпації дещо болючий. Симптом Ортнера позитивний. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Випорожнення оформлені, один раз за добу, схильність до закрепів, сечовипускання без особливостей.

*Допоміжні обстеження.*

Загальний аналіз крові: еритроцити –  $3,72 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 110 г/л, колірний показник – 0,8, лейкоцити –  $4,2 \cdot 10^9/л$ , еозинофіли – 1 %, нейтрофіли паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні – 46 %, лімфоцити – 47 %, моноцити – 4 %, ШОЕ – 5 мм/год.

Загальний аналіз сечі: світло-жовта, прозора, реакція кисла, густина – 1,010, епітелій поодинокий, лейкоцити 1-3 в полі зору.

Біохімічний аналіз крові: білок загальний – 60,8 г/л, білірубін загальний – 18,38 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 4,02 ммоль/(год·л), глюкоза – 4,86 ммоль/л,  $\alpha$ -амілаза – 22,18 г·л/год, кальцій – 2,38 ммоль/л, фосфор – 1,27 ммоль/л.

Аналіз калу на яйця глистів, цисти лямблій, зскрібок на ентеробіоз: виявлено яйця гостриків.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +1,5 см, права частка збільшена, структура збережена, паренхіма однорідна, з ознаками перибіліарної інфільтрації, жовчні ходи розширені. Жовчний міхур зі звуженим виходом, містить осад, стінка його потовщена до 3 мм. Селезінка та підшлункова залоза без

особливостей. Нирки: форма, розміри, розташування звичайні, чашечко-мисочковий комплекс без візуальних змін.

ЕКГ: синусова аритмія. Помірні обмінні зміни міокарда.

Денситометрія: показник Z:  $L_1 - (-4,6)$ ,  $L_2 - (-2,7)$ ,  $L_3 - (-2,6)$ ,  $L_4 - (-3,8)$ .

Клінічний діагноз: хронічний холецистохолангіт середнього ступеня тяжкості, період загострення. Карієс. Ендемічний зоб I ступеня, еутиреоїдний стан. Вторинна міокардіодистрофія. Вторинний остеопороз. Порушення постави. Ентеробіоз.

Групу дітей зі зниженою МЩКТ склали в основному блондини та шатени. Більшість пацієнтів мали обтяжений акушерський анамнез (гестоз чи анемія вагітних, загроза переривання вагітності, кесарів розтин, затримка внутрішньоутробного розвитку плода), відносно малу масу при народженні. У даних дітей спостерігалися переломи верхніх або нижніх кінцівок, вони відставали в фізичному і/або статевому розвитку, особливо при остеопенії III-го ступеня та остеопорозі. Серед пацієнтів з нормальною МЩКТ осіб з затримкою фізичного розвитку не було.

При обстеженні двох біологічних пар (рідних брата та сестри віком 14 і 15 років, а також двох рідних сестер віком 5 і 7 років) виявлено сімейну, тобто генетичну, схильність до зниження МЩКТ та розвитку остеопенічного синдрому. У них у всіх виявлено зниження МЩКТ: відповідно, у першій парі – остеопороз, у другій – остеопенію II-го та III-го ступенів. За даними літератури, генетичний фактор визначає 50-80 % формування МЩКТ [3].

Характерним є й те, що у дітей зі зниженою МЩКТ у 59,8% осіб діагностували пролапс мітрального клапана, що, ймовірно, пов'язано із загальною гіпотонією м'язової системи внаслідок синдрому ендогенної інтоксикації, тоді як у пацієнтів з нормальною МЩКТ він діагностувався тільки у 17,4% осіб.

У хворих з остеопенічним синдромом мала місце тенденція до зниження рівня кальцію та підвищення рівня фосфору в сироватці крові, а також тенденція до зменшення екскреції кальцію та фосфору з добовою сечею – ці процеси спрямовані на підтримання кальцій-фосфорного гомеостазу.

Проаналізувавши клінічні та денситометричні дані остеопенічного синдрому у дітей на фоні захворювань ГБС, можна виділити його діагностичні критерії залежно від ступеня вираженості (табл. 1).

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна зробити наступні висновки:

а) при патології гепатобіліарної системи у двох третин обстежених дітей виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке спостерігалось в основному при тривалості захворювання три і більше років у пацієнтів, яким не своєчасно та неадекватно проводилося протирецидивне лікування;

б) у 1/4 дітей з хронічними гепатитами діагностовано остеопороз;

в) остеопенічний синдром на фоні гепатобіліарної патології виявлено у дітей, які мали астеничну або нормостенічну будову тіла, в більшості були блондинами або шатенами;

г) характерними симптомами при остеопенічному синдромі можна вважати тупий, ниючий біль у поперековому і/або грудному відділах хребта при тривалому статичному фізичному навантаженні, при остеопорозі – також біль в нижніх кінцівках при ходьбі;

Таблиця 1

**Диференціально-діагностичні критерії остеопенічного синдрому у дітей**

Критерій	Нормальна МЩКТ	Остеопенія I ст.	Остеопенія II ст.	Остеопенія III ст.	Остеопороз
Біль у поперековому і/або грудному відділі хребта при сидінні	–	–	±	+	+
Біль в нижніх кінцівках при ходьбі	–	–	–	–	+
Патологія кісткової системи	±	+	+	++	++
Затримка фізичного і/або статевого розвитку	–	–	±	±	±
Показник Z	> -1,0	≤ -1,0 та > -1,5	≤ -1,5 та > -2,0	≤ -2,0 та > -2,5	≤ -2,5

Примітки:

- 1) – критерій відсутній;
- 2) + – критерій достовірний;
- 3) ± – критерій сумнівний;
- 4) ++ – критерій обов'язковий.

д) генетична схильність визначає розвиток остеопенічного синдрому в людини на 50-80 %;

е) у кожної другої дитини з остеопенічним синдромом мав місце пролапс мітрального клапана I-го ступеня;

є) прояви синдрому ендогенної інтоксикації клінічно більш виражені у дітей зі зниженою МЩКТ порівняно з дітьми з нормальною МЩКТ на фоні гепатобіліарної патології;

ж) при остеопенічному синдромі спостерігається тенденція до зниження рівня кальцію та підвищення рівня фосфору в сироватці крові, а також тенденція до зменшення екскреції кальцію та фосфору з добовою сечею в дітей з патологією гепатобіліарної системи.

**Література**

1. Крисюк А.П., Кінчяя-Поліщук Т.А., Гайко О.Г. Остеопороз у дітей та підлітків: класифікація, діагностика, лікування // Проблеми остеології. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 41-45.
2. Андрейчин М.А., Вишневецька Н.Ю. Вплив хронічних гепатитів на структуру кісткової тканини. – К.: ООО “ДИА”, 2001. – 352 с.
3. Поворознюк В.В., Виленский А.Б. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостаза, формування костної ткани у дітей в нормі і при впливі радіаційного фактора // Вестник физиотерапии и курортологии. – 1999. – № 3. – С. 79-85.

## 4. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### 4.1. Цукровий діабет у дорослих

Як відмічалось раніше, патогенез остеопорозу вивчений недостатньо. Відповідно недостатньо розроблені ефективні методи його лікування та профілактики. У розвитку цієї патології на особливу увагу заслуговує з'ясування ролі цукрового діабету (ЦД) як поширеного захворювання у людей різного віку. Вплив ЦД на кісткову тканину залишається маловивченим, а отримані дані носять суперечливий характер. Як показує аналіз літератури, попередні дослідження проводились на неоднорідному клінічному матеріалі з використанням малоінформативних методів обстеження стану кісткової тканини [1]. Загроза розвитку малозворотних змін опорно-рухового апарату та їх значна роль у формуванні стійкої непрацездатності у хворих на ЦД визначають необхідність подальшого вивчення цього питання у плані як здійснення ранньої діагностики вказаних порушень і вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії, так і розробки профілактичних заходів.

В останні роки спостерігається значне зростання захворюваності на цукровий діабет. Так, коли в 1994 році в світі нараховувалось 110 млн хворих, то в 2000 році їх загальна кількість складала 125 млн, а, за прогнозами, до 2010 року буде становити до 239 млн. Така динаміка захворюваності дозволяє говорити про “глобальну епідемію діабету” у всьому світі [2, 3]. При цьому в структурі захворюваності цукровому діабету I типу належить 10-20%, а цукровому діабету II типу – 80-90% [4]. Гетерогенність ЦД визначається різними етіопатогенетичними механізмами. В основі ЦД I типу лежить абсолютна інсулінова недостатність, яка розвивається в результаті руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози. ЦД II типу зумовлений відносною інсуліновою недостатністю внаслідок зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, тобто інсулінорезистентністю [4].

Враховуючи, що інсуліну належить важлива роль в обміні речовин, висувається декілька варіантів його впливу на ремоделювання кісткової тканини:

а) пряма стимуляція остеобластів, що проявляється значним посиленням вироблення колагену і лужної фосфатази, необхідної для перетворення органічного фосфату в неорганічний в процесі мінералізації утвореної кістки [5];

б) опосередкована стимуляція остеобластів через інсуліноподібні і інші фактори росту [6, 7];

в) пригнічення кісткової резорбції шляхом зниження активності паратиреоїдного гормону [5].

Кісткові клітини мають високу метаболічну активність і відтворюють складні біохімічні процеси синтезу і розпаду [8].

За сучасними даними, остеопороз при ЦД I типу зустрічається в 19% [1, 9], а при ЦД II типу таких даних у доступній літературі ми не зустріли.

Тому, метою нашого дослідження було визначити характер і частоту порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта і

проксимального відділу стегна у хворих на ЦД I і II типів та дослідити динаміку її змін залежно від віку хворих і тривалості захворювання.

З метою вивчення порушень МЩКТ нами обстежено 40 хворих на ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні. Серед них – 20 пацієнтів з ЦД I типу (11 чоловіків і 9 жінок) віком від 18 до 58 років і тривалістю захворювання 2-25 років. З ЦД II типу обстежено 20 хворих (13 чоловіків і 7 жінок), вік яких коливався від 41 до 66 років. Тривалість діабету склала 1-25 років.

Мінеральну щільність кісток досліджували методом двофотонної рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта ( $L_1-L_4$ ) і проксимального відділу стегна з вибірковою оцінкою кісткової щільності в окремих зонах (шийка стегна, ділянка Варда, великий вертлюг).

Больовий синдром у кістках оцінювали в балах: 0 – відсутність болю; 1 – біль у хребті, який виникає після значного фізичного навантаження; 2 – біль у хребті при незначному фізичному навантаженні; 3 – біль у хребті й інших кістках скелета при зміні положення тіла та в спокої; 4 – біль у кістках при найменших рухах і в спокої, який порушує нічний сон.

За результатами денситометрії у хворих ЦД I типу в поперековому відділі хребта остеопороз діагностовано у 5 % хворих, остеопенія – у 75 і 20 % обстежених мали нормальну мінеральну щільність кістки. У шийці стегна остеопенія відмічалась у 45 % при відсутності змін у 15 % обстежених. У ділянці Варда остеопороз діагностовано у 5 % хворих, остеопенія – у 40 %, змін МЩКТ не виявлено у 15 % пацієнтів. У великому вертлюгу зміни відсутні у 25 % при наявності остеопорозу у 5 % хворих та остеопенії – у 30 %. Нормальну МЩКТ проксимального відділу стегна мали 40 % пацієнтів.

У хворих на ЦД II типу в поперековому відділі хребта остеосклероз діагностовано у 55 %, а в 45 % обстежених зміни МЩКТ відсутні. В проксимальному відділі стегна в ділянці шийки виявлено остеосклероз в 20 % (без змін 35 % хворих), у трикутнику Варда нормальні значення МЩКТ зустрічалися у 50 % при остеосклерозі в 1 (5 %) хворого. На відміну від вищенаведених даних, у великому вертлюгу остеосклероз діагностовано у 50 %, а нормальні параметри мінеральної щільності лише у 1 (5 %) хворого. У 45 % змін МЩКТ в проксимальному відділі стегна не виявлено (табл. 1).

Як видно з наведених у табл. 1 даних, у хворих на ЦД I типу в поперековому відділі хребта виявлено явища остеопенії у 75 %, що співпадає з даними інших дослідників [1, 10, 11]. Лише у 5 % знайдено ОП, тоді як, за даними М. Munoz-Torres et al. [9], поширеність остеопорозу у пацієнтів з ЦД I типу становить 19 %. Загалом остеопенія в проксимальному відділі стегна зустрічається у 60 % обстежених. Деякі автори [12] відзначають, що при діабеті I типу найбільш часто знаходять зміни в стегновій кістці. За нашими даними, порушення МЩКТ у поперековому відділі хребта виявляються на 20 % частіше. У більшості хворих на ЦД II типу виявлено остеосклероз, який зустрічався з приблизно однаковою частотою як у поперековому відділі хребта ( $L_1-L_4$ ), так і в проксимальному відділі стегна. На підвищення МЩКТ при цукровому діабеті II типу вказували і інші дослідники [7, 13].



Таблиця 1

**Порівняльна характеристика змін МЩКТ поперекового відділу хребта  
і проксимального відділу стегна у хворих на цукровий діабет I та II типів**

Групи обстежених	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>				ПВС	Шийка стегна				Ділянка Варда				Великий вертлюг			
	норма, %	О, %	ОП, %	ОС, %	норма, %	норма, %	О, %	ОП, %	ОС, %	норма, %	О, %	ОП, %	ОС, %	норма, %	О, %	ОП, %	ОС, %
ЦД I типу n=20	20	75	5	-	40	15	45	-	-	15	40	5	-	25	30	5	-
ЦД II типу n=20	45	-	-	55	45	35	-	-	20	50	-	-	5	5	-	-	50

Примітки:

- 1) L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> – поперековий відділ хребта;
- 2) ПВС – проксимальний відділ стегна;
- 3) О – остеопенія;
- 4) ОП – остеопороз;
- 5) ОС – остеосклероз.

Середні показники змін МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна наведено в табл. 2. У хворих на ЦД I типу значення BMD, Young Adult (%-T) у вказаних ділянках знижені. Найбільш виражені явища остеопенії за показником T у хребці L<sub>4</sub>, що може свідчити про його значне функціональне навантаження. У пацієнтів з ЦД II типу виявлено підвищення BMD поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна. За середніми значеннями показників, Young Adult (%-T) хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, шийки стегна та трикутника Варда МЩКТ відповідає нормі, а великого вертлюга – остеосклерозу.

Таблиця 2

**Середні значення показників денситограми поперекового відділу хребта  
та проксимального відділу стегна у хворих на ЦД I і II типів (M±m)**

Групи хворих	Показники	Поперековий сегмент хребта				Проксимальний відділ стегна		
		L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	Шийка	Трикутник Варда	Великий вертлюг
ЦД I типу, n=20	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,986 ±0,021	1,081 ±0,014	1,082 ±0,012	1,054 ±0,017	0,954 ±0,020	0,809 ±0,021	0,793 ±0,025
	Young Adult, %	85,950 ±1,920	88,250 ±1,140	88,250 ±1,140	85,850 ±1,380	93,000 ±2,160	86,250 ±2,580	90,650 ±2,460
	T, ум. од.	-1,395 ±0,186	-1,245 ±0,138	-1,215 ±0,144	-1,455 ±0,150	-0,615 ±0,102	-1,005 ±0,156	-0,755 ±0,156
ЦД II типу, n=20	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,209 ±0,031	1,282 ±0,025	1,303 ±0,029	1,284 ±0,029	1,090 ±0,014	0,967 ±0,021	0,987 ±0,021
	Young Adult, %	107,550 ±2,760	112,450 ±2,040	110,150 ±1,920	103,450 ±2,220	107,100 ±1,020	107,300 ±1,560	114,400 ±2,340
	T, ум. од.	0,730 ±0,234	0,740 ±0,168	0,995 ±0,198	0,820 ±0,180	0,605 ±0,084	0,555 ±0,126	1,165 ±0,162



Необхідно підкреслити, що високий відсоток розходжень результатів денситометрії в окремих сегментах скелета одного і того ж досліджуваного не дозволяє діагностувати системність та вираженість остеопорозу або остеосклерозу за результатами дослідження якої-небудь однієї ділянки кісткової тканини. Це обґрунтовує необхідність проведення одночасного дослідження всіх “критичних” для остеопорозу зон [14].

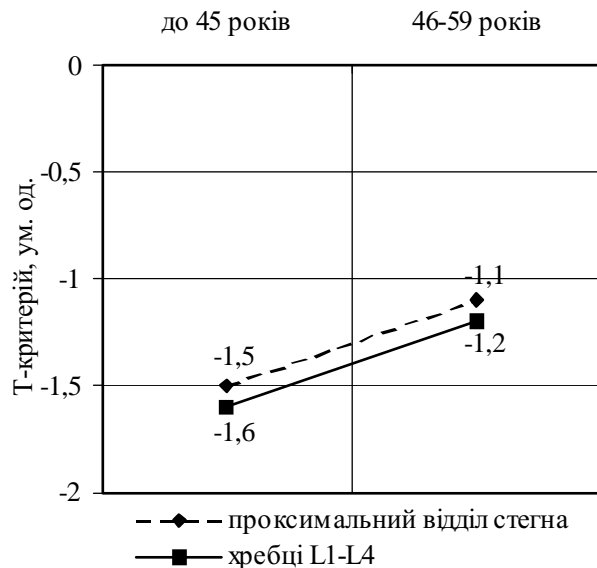


Рис. 1. Залежність змін МЩКТ хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та проксимального відділу стегна від віку у хворих з ЦД I типу.

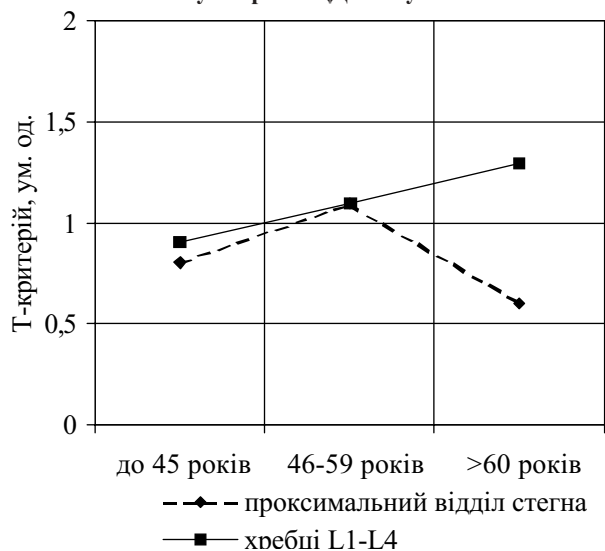


Рис. 2. Залежність змін МЩКТ хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та проксимального відділу стегна від віку у хворих з ЦД II типу.

Аналіз показників денситометрії хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та проксимального відділу стегна у хворих з ЦД I типу свідчить, що найбільше виражені явища остеопенії (Т – (-1,6) і (-1,5) ум. од., відповідно) у обстежених до 45 років, а у пацієнтів віком 46-59 років остеопенія дещо менше виражена (Т – (-1,2) і (-1,1) ум. од., відповідно) (рис.1).

У хворих на ЦД II типу у віці до 45 років МЩКТ поперекового відділу хребта знаходиться на верхній межі норми (Т = 0,9 ум. од.). У той же час у пацієнтів віком 46-59 та старших 60 років діагностується остеосклероз з більш глибокими змінами в третій віковій групі (Т = 1,1 і 1,3 ум. од., відповідно). У проксимальному відділі стегна у обстежених віком до 45 років спостерігається відносно наростання МЩКТ, хоча параметр не виходить за верхню межу норми (Т = 0,8 ум. од.). У віковій групі 46-59 діагностується остеосклероз (Т = 1,1 ум. од.), а у старших 60 років МЩКТ стегнової кістки поступово знижується до нормальних значень (Т = 0,6 ум. од.) (рис.2).

Аналізуючи зміни МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна

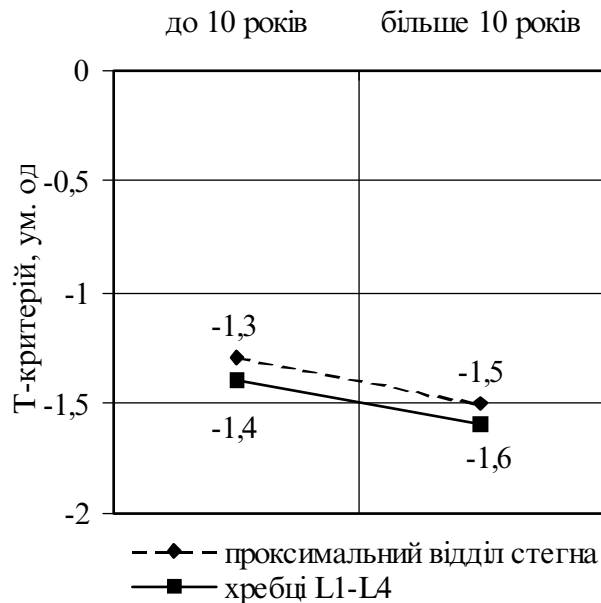


Рис. 3. Залежність змін МЩКТ хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та проксимального відділу стегна від тривалості захворювання у хворих з ЦД I типу.

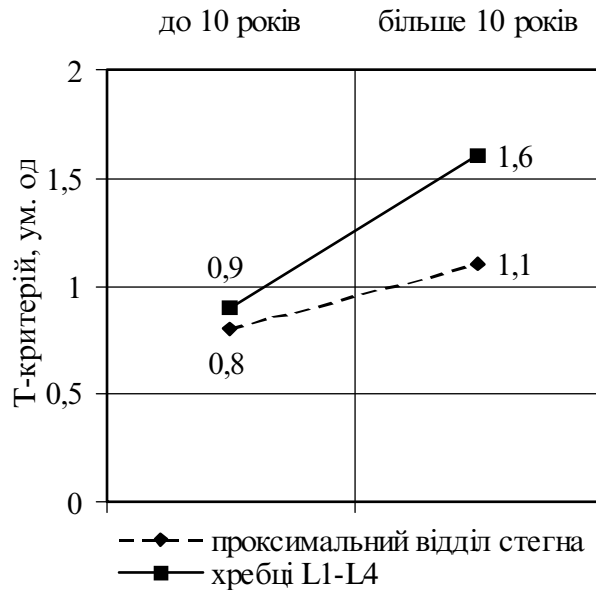


Рис. 4. Залежність змін МЩКТ хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та проксимального відділу стегна від тривалості захворювання у хворих з ЦД II типу.

років відмічається підвищення щільності у проксимальному відділі стегна, а у старших 60 років МЩКТ зменшується і наближається до норми.

у хворих на ЦД I типу з тривалістю захворювання до 10 і більше 10 років, відмічаємо наростання явищ остеопенії в міру збільшення тривалості діабету. Так, в хребцях L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> критерій T зменшувався від (-1,4) до (-1,6) ум. од., а в проксимальному відділі стегна відносна щільність падала від (-1,3) до (-1,5) ум. од. (рис. 3).

У пацієнтів з ЦД II типу з тривалістю захворювання до 10 років МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна знаходилася на верхній межі норми (T = 0,9 і 0,8 ум. од., відповідно). У обстежених з тривалістю діабету більше 10 років відмічали ознаки остеосклерозу в хребцях L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> та в проксимальному відділі стегна (T = 1,6 і 1,1 ум. од.) (рис. 4).

У цілому можна підсумувати, що у хворих з ЦД I типу більш глибокі зміни МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна діагностуються в молодому віці – до 45 років, а у пацієнтів 46-59 років відмічається тенденція до ущільнення кісткової тканини. В той же час, за даними J.M. Olmos et al. [11], вказується на зв'язок зниження кісткової маси з віком.

У обстежених на ЦД II типу простежується наростання явищ остеосклерозу в хребцях L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> з віком. У віці до 59

Виявлену нами чітку залежність змін МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна у хворих з ЦД I типу від тривалості захворювання підтверджено і в інших дослідженнях [11, 15].

Дані залежності змін кісткової щільності від тривалості захворювання у хворих з ЦД II типу у доступній літературі відсутні. Згідно з нашими дослідженнями, виявлено прямо пропорційний зв'язок підвищення МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна зі збільшенням тривалості діабету.

Клінічно у 4 хворих (20%) на ЦД I типу відмічався чітко виражений больовий синдром (2 бали), у 16 хворих (80%) больовий синдром був відсутній (0 балів). У пацієнтів з ЦД II типу больовий синдром зустрічався частіше, ніж у пацієнтів з ЦД I типу. Так, у 7 хворих (35%) больовий синдром оцінений в 2 бали, у 2 пацієнтів (10%) – у 3 бали, а в 11 хворих (55%) біль відсутній (0 балів).

З метою ілюстрації характерних змін МЩКТ у хребцях  $L_1-L_4$  та у проксимальному відділі стегна наводимо витяги з історій хвороб пацієнтів з ЦД I та II типів.

Витяг з історії хвороби хворої В., 45 років, госпіталізована в ендокринологічне відділення Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні 14.02.01 р. зі скаргами на сухість у роті, спрагу, поліурію, зниження працездатності, загальну слабкість, парестезії, біль в руках і ногах, який турбує вдень і вночі, посилюється при фізичному навантаженні. Вважає себе хворою 5 років.

В анамнезі спадковість не обтяжена, переломів не було, режиму харчування не дотримується, шкідливих звичок немає.

Стан хворої при госпіталізації середньої важкості і зумовлений дієтичною компенсацією цукрового діабету I типу і наявності ускладнень у вигляді макро- та мікроангіопатій (діабетична ретинопатія в ексудативно-геморагічній стадії, макроангіопатія нижніх кінцівок).

Результати лабораторно-інструментальних обстежень наступні: еритроцити –  $4,0 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 114 г/л; колірний показник – 0,9, лейкоцити –  $4,0 \cdot 10^9/л$ , ШОЕ – 14 мм/год; глюкоза – 4,22 ммоль/л, білірубін – 16,27 мкмоль/л, кальцій – 2,51 ммоль/л, фосфор – 1,27 ммоль/л, лужна фосфатаза – 1,466 ммоль/(год·л), креатинін – 0,118 мкмоль/л, сечовина – 6,99 ммоль/л. Глікемічний профіль: 5,81 – 4,18 – 8,8. Глюкозуричний профіль: 1032 – 3%; 1030 – 2,5%; 1032 – 3%.

Денситограма поперекового відділу хребта:

Region	BMD g/cm <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
L <sub>1</sub>	0,898	80	-1,9	80	-1,9
L <sub>2</sub>	1,043	87	-1,3	87	-1,3
L <sub>3</sub>	0,983	82	-1,8	82	-1,8
L <sub>4</sub>	1,007	84	-1,6	84	-1,6
L <sub>1</sub> – L <sub>2</sub>	0,976	85	-1,5	85	-1,5
L <sub>1</sub> – L <sub>3</sub>	0,978	84	-1,6	84	-1,6
L <sub>1</sub> – L <sub>4</sub>	0,986	84	-1,6	84	-1,6
L <sub>2</sub> – L <sub>3</sub>	1,012	84	-1,6	84	-1,6
L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub>	1,010	84	-1,6	84	-1,6
L <sub>3</sub> – L <sub>4</sub>	0,995	83	-1,7	83	-1,7

Продовження

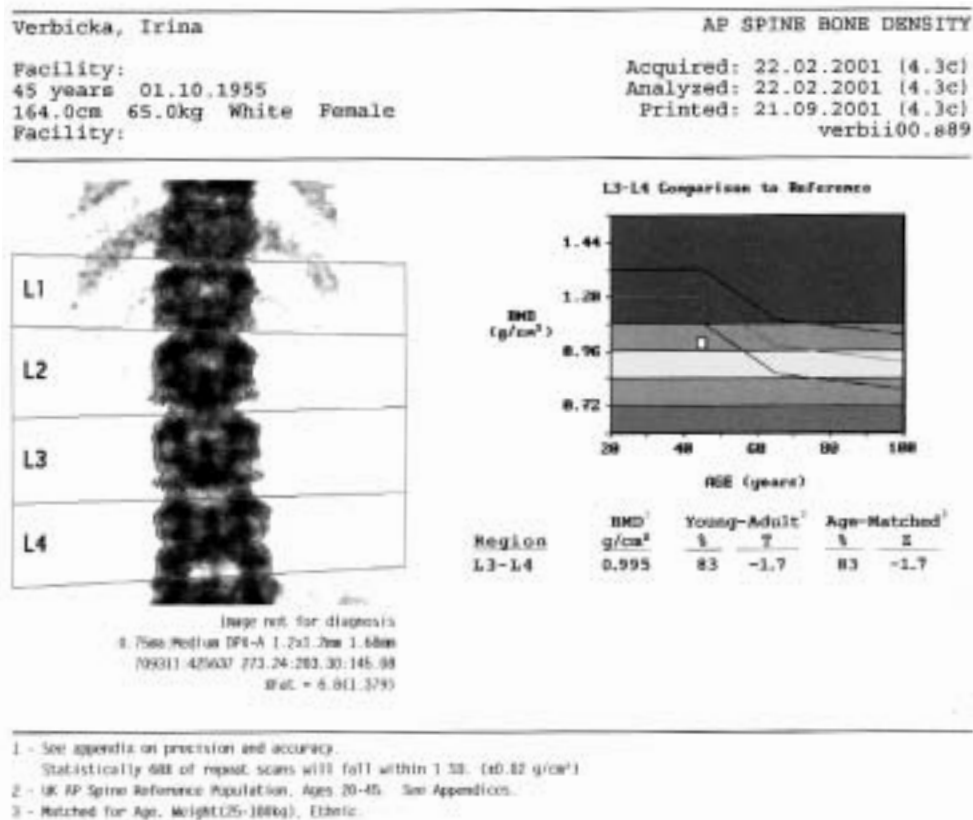
Region	BMC (grams)	Area (cm <sup>2</sup> )	Wight (cm)	Height (cm)	BMC /W (g/cm)
L <sub>1</sub>	11,93	13,27	3,95	3,36	3,02
L <sub>2</sub>	15,88	15,22	3,96	3,84	4,01
L <sub>3</sub>	16,64	16,92	4,28	3,96	3,89
L <sub>4</sub>	17,89	17,77	4,78	3,72	3,74
L <sub>1</sub> – L <sub>2</sub>	27,80	28,49	3,96	7,20	7,02
L <sub>1</sub> – L <sub>3</sub>	44,44	45,42	4,07	11,16	10,92
L <sub>1</sub> – L <sub>4</sub>	62,33	63,19	4,25	14,88	14,67
L <sub>2</sub> – L <sub>3</sub>	32,52	32,14	4,12	7,80	7,89
L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub>	50,40	49,92	4,33	11,52	11,63
L <sub>3</sub> – L <sub>4</sub>	34,53	34,70	4,52	7,68	7,64
Z – SCORE FOR VERTEBRAL HEIGHT (L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub> )					
Compared to young adult: Z = 2,24					
Adjusted for stature: Z = 2,51					

Висновок: остеопенія І ступеня в L<sub>2</sub>, ІІ ступеня в L<sub>1</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>.

Денситограма проксимального відділу стегна

Region	BMD g/cm <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
WECK	0,856	86	-1,1	90	-0,8
WARDS	0,675	74	-1,8	79	-1,3
TROCH	0,730	92	-0,5	92	-0,5
SHAFT	0,967	-	-	-	-
TOTAL	0,852	85	-1,1	87	-1,0,
Region	BMC (grams)		Area (cm <sup>2</sup> )		
WECK	4,56		5,32		
WARDS	2,12		3,15		
TROCH	10,42		14,27		
SHAFT	14,64		15,15		
TOTAL	29,62		34,74		

Висновок: остеопенія І ступеня в шийці стегна, ІІ ступеня – в трикутнику Варда при нормальній МЦКТ у великому вертлюгу.



У стаціонарі виставлений клінічний діагноз: цукровий діабет, тип I, тяжка форма, лабільний перебіг. Діабетична ангіоретинопатія II ст., ангіопатія нижніх кінцівок II ст., полінейропатія периферична з вираженим больовим синдромом.

Для ілюстрації особливостей денситометричних змін при ЦД II типу наводимо витяг з історії хвороби хворого П., 65 років, який поступив в ендокринологічне відділення зі скаргами на полідипсію, часте сечовипускання, підвищену втомлюваність, погіршення зору, біль в ногах в денний час, парестезії, знижену загальну працездатність, біль у хребті при зміні положення тіла і у спокої. Хворіє на цукровий діабет протягом 25 років. На догоспітальному етапі лікування включало: дотримання дієти, фітозасоби – антидіабетичний рослинний збір “Арфазетин”.

Стан хворого при госпіталізації задовільний і відповідає стадії компенсації цукрового діабету II типу.

При лабораторно-інструментальному дослідженні отримали наступні результати: еритроцити –  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 105 г/л; колірний показник – 0,9, лейкоцити –  $8,6 \cdot 10^9/л$ , ШОЕ – 2 мм/год; глюкоза – 6,76 ммоль/л, білок – 66 г/л, білірубін – 16,27 мкмоль/л, кальцій – 2,56 ммоль/л, фосфор – 1,302 ммоль/л, лужна фосфатаза – 1,576 ммоль/(год·л), креатинін – 0,088 мкмоль/л, сечовина – 6,10 ммоль/л. Глікемічний профіль: 6,34–7,97–7,6. Глюкозуричний профіль: 250,0–1017–0,5 %; 400,0–1011–0,5 %; 200,0–1009–0,5 %.

## Денситограма поперекового відділу хребта

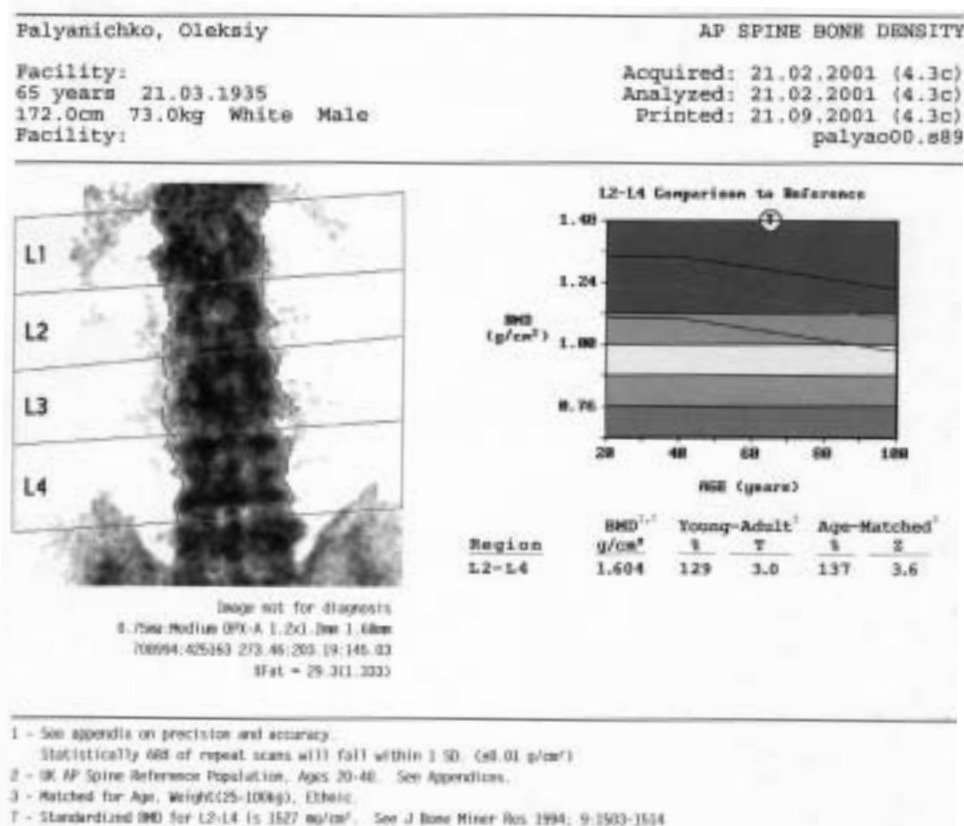
Region	BMD g/cm <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
L <sub>1</sub>	1,625	140	3,9	149	4,5
L <sub>2</sub>	1,536	124	2,5	132	3,1
L <sub>3</sub>	1,637	132	3,3	140	3,9
L <sub>4</sub>	1,622	131	3,2	139	3,8
L <sub>1</sub> – L <sub>2</sub>	1,584	132	3,2	140	3,8
L <sub>1</sub> – L <sub>3</sub>	1,604	133	3,3	141	3,9
L <sub>1</sub> – L <sub>4</sub>	1,609	132	3,2	140	3,8
L <sub>2</sub> – L <sub>3</sub>	1,593	128	2,9	136	3,5
L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub>	1,604	129	3,0	137	3,6
L <sub>3</sub> – L <sub>4</sub>	1,629	131	3,2	140	3,8
Region	BMC (grams)	Area (cm <sup>2</sup> )	Wight (cm)	Height (cm)	BMC /W (g/cm)
L <sub>1</sub>	28,11	17,30	4,82	3,59	5,84
L <sub>2</sub>	23,13	15,06	4,48	3,36	5,16
L <sub>3</sub>	31,97	19,53	5,25	3,72	6,09
L <sub>4</sub>	33,60	20,17	5,09	4,07	6,60
L <sub>1</sub> – L <sub>2</sub>	51,24	32,36	4,65	6,95	11,01
L <sub>1</sub> – L <sub>3</sub>	83,20	51,89	4,86	10,67	17,11
L <sub>1</sub> – L <sub>4</sub>	116,80	72,60	4,92	14,74	23,72
L <sub>2</sub> – L <sub>3</sub>	55,09	34,59	4,89	7,08	11,28
L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub>	88,69	55,30	4,96	11,15	17,88
L <sub>3</sub> – L <sub>4</sub>	65,56	40,24	5,17	7,79	12,69
Z – SCORE FOR VERTEBRAL HEIGHT (L <sub>2</sub> – L <sub>4</sub> )					
Compared to young adult: Z = 0,10					
Adjusted for stature: Z = 0,95					

Висновок: остеосклероз в ділянці хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

## Денситограма проксимального відділу стегна

Region	BMD g/cm <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
WECK	1,092	112	1,0	114	1,2
WARDS	0,989	122	2,1	126	1,5
TROCH	1,037	113	1,1	117	1,4
SHAFT	1,554	–	–	–	–
TOTAL	1,239	116	1,4	119	1,3
Region	BMC (grams)		Area (cm <sup>2</sup> )		
WECK	5,78		5,80		
WARDS	2,71		3,56		
TROCH	12,62		15,91		
SHAFT	19,77		17,99		
TOTAL	37,16		38,70		

Висновок: остеосклероз в трикутнику Варда і великому вертлюгу при нормальній МЦКТ в шийці стегна.



Встановлено клінічний діагноз: цукровий діабет, тип II, середньої тяжкості, стадія компенсації. Діабетична нейропатія (енцефалопатія і периферична), ангіоретинопатія II ступеня, ангіопатія нижніх кінцівок I ступеня.

Питання про поєднання різних типів цукрового діабету з остеопатією залишається одним із суперечливих і маловивчених проблем діабетології. Наявність ЦД I типу є одним із факторів ризику розвитку остеопеній, на що вказують більшість дослідників. Цей тип діабету, який характеризується абсолютною інсуліновою недостатністю, розцінюють як причину появи вторинного остеопорозу. Автори одно-стайно підкреслюють, що метаболічні зміни, які виникають при цукровому діабеті, призводять до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини. При цьому встановлено, що інсулін по відношенню до білкового синтезу є анаболічним гормоном, тому він стимулює синтез кісткової матриці і забезпечує нормальну мінералізацію кістки за рахунок стимуляції синтезу колагену і переміщенню амінокислот у кістку [16].

Багатьма авторами [13, 17] показано, що при недостатності інсуліну порушується протеоглікановий склад кістки і хряща. Стимулююча дія інсуліну на синтез кісткового матриксу здійснюється шляхом збільшення секреції в печінці або активності інсуліноподібних факторів росту (ІПФР), переважно ІПФР-I [7], а, за даними В.Л. Riggs et al. [18], і ІПФР-II, стимулюючих остеобластний остеопоез.



Проведеними нами денситометричними дослідженнями встановлено, що ЦД І типу супроводжується суттєвим зниженням МЩКТ, що збігається з результатами інших дослідників [1]. Було констатовано, що кісткові зміни у пацієнтів з ЦД виникають достовірно частіше, ніж в контрольній групі, і проявляються рарефікуючою остеопатією без суттєвого підвищення перебудови кістки.

Питання про наявність та патогенез остеопенії при ЦД ІІ типу до теперішнього часу залишається предметом наукових дискусій [19]. Відмічено, що при ЦД ІІ типу в умовах інсулінорезистентності кісткова маса може не зменшуватися, а в деяких випадках навіть збільшуватися [7, 13], що співпадає з отриманими нами даними. Цей факт пов'язують з наявністю гіперінсулінемії, яка реалізує свій вплив на мінералізацію кісткової тканини шляхом прямої і опосередкованої стимуляції остеобластів і ожиріння. Останнє попереджує остеопороз, можливо, в результаті посиленого перетворення тестостерону в естрадіол і андростендіону в естрон, які збільшують активність остеобластів кістки, що мають рецептори до цих гормонів [20]. Разом з тим, дане питання залишається відкритим і вимагає подальших наукових розробок.

Лікування остеопорозу передбачає сповільнення або припинення втрати маси кісток, попередження переломів, нормалізацію кісткового ремоделювання, зменшення больового синдрому та збільшення рухової активності, що в цілому забезпечує покращання якості життя. Лікувальна тактика визначається залежно від клінічної картини захворювання, віку, показників щільності кісткової тканини і особливостей порушень кісткового метаболізму.

На сьогодні є загально визнаним, що медикаментозна корекція не дає ефекту без застосування антиостеопоротичної дієти. Тому всім хворим рекомендували харчування, збалансоване за вмістом кальцію, фосфору, білків та вітаміну С; обов'язкове заняття дозованими фізичними вправами, лікувальною гімнастикою. Всім хворим на ЦД І типу зі зниженою мінеральною щільністю кісток призначали 1500 мг елементарного кальцію у вигляді карбонату та 880 МО холекальциферолу. Препарати призначали після вечері, рекомендували запивати достатньою кількістю рідини (200 мл води). Курс лікування тривав не менше 3-х місяців. Препарати кальцію як непрямі антирезорбенти є найдешевшими і повинні включатися в усі медикаментозні програми лікування остеопорозу. Механізм дії іонів кальцію на кісткову тканину зводиться до зниження рівня і впливу тиреотропного гормону, а також зменшення активації нових одиниць ремодуляції кістки [21].

Холекальциферол є препаратом різнопланової дії, впливає на процеси новоутворення кісткової тканини та її резорбції, регулює фосфорно-кальцієвий обмін, бере участь у мінералізації кісткової тканини і підтриманні рівня кальцію в плазмі крові [22]. Препарат має також анаболічну дію за рахунок активації процесів ремоделювання, що призводить до покращання якості кісткової тканини [23].

Одним з критеріїв вибору цих препаратів, на думку L.G. Raisz [24], є їх висока терапевтична ефективність при відносно низькій собівартості лікування.

Повторне денситометричне дослідження через 3 місяці свідчило про суттєве покращання МЩКТ і клінічного стану хворих. Відмічалось зникнення больового синдрому в хребті після незначного фізичного навантаження у 4 пацієнтів (20%).

Як впливає з даних, наведених у табл. 3, у 16 хворих (80 %) на ЦД I типу, в яких діагностовано остеопенічний синдром поперекового відділу хребта, та в 12 хворих (60 %) з остеопенією в ділянці проксимального відділу стегна після проведеного лікування відмічається підвищення показників МЩКТ до нормальних значень.

Таблиця 3

**Середні значення показників денситограми поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна у хворих на ЦД I типу після лікування (M±m)**

Показники	Поперековий сегмент хребта, n=16				Проксимальний відділ стегна, n=12		
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	шийка	трикутник Варда	великий вертлюг
BMD, г/см <sup>2</sup>	1,156 ±0,011	1,150 ±0,011	1,151 ±0,011	1,147 ±0,010	0,996 ±0,022	0,900 ±0,019	0,831 ±0,015
Young Adult, %	93,688 ±0,425	94,938 ±0,779	95,500 ±0,779	92,250 ±0,779	97,667 ±1,330	93,250 ±1,507	94,083 ±1,418
T, ум. од.	-0,606 ±0,057	-0,488 ±0,552	-0,456 ±0,057	-0,756 ±0,078	-0,233 ±0,098	-0,600 ±0,124	-0,525 ±0,089

За нашими даними, у 55 % пацієнтів з ЦД II типу виявлено остеосклероз, у 45 % МЩКТ не змінена. Лікування таких хворих традиційно проводиться таблетованими цукрознижуючими засобами (похідними сульфанілсечовини). Одним з механізмів дії цих препаратів є підвищення чутливості периферичних тканинних рецепторів до інсуліну, що призводить до нормалізації рівня глюкози в крові [4]. Однак зміни в кістковій тканині у вигляді остеосклерозу пов'язують з наявністю гіперінсулінемії, яка реалізує свій вплив шляхом прямої і опосередкованої стимуляції остеобластів, і ожиріння [7, 13]. У зв'язку з тим, що у таких хворих перебіг захворювання на фоні підвищеної МЩКТ часто супроводжувався больовим синдромом в хребті, ми призначали їм нестероїдний протизапальний засіб – кислоту мефенамінову в дозі 0,5 г після прийому їжі три рази на день. Курс лікування тривав 1 місяць. Клінічно у 7 хворих (35 %) зникли болі у хребті після незначного фізичного навантаження, а у 2 хворих (10 %) – при зміні положення тіла.

Повторна денситометрія через 1 місяць виявила незначне зниження МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна у 11 пацієнтів з ЦД II типу (табл. 4).

Таблиця 4

**Середні значення показників денситограми поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна у хворих на ЦД II типу після лікування (M±m)**

Показники	Поперековий сегмент хребта, n=11				Проксимальний відділ стегна, n=11		
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	шийка	трикутник Варда	великий вертлюг
BMD, г/см <sup>2</sup>	1,199 ±0,025	1,264 ±0,029	1,269 ±0,036	1,263 ±0,029	0,990 ±0,013	0,888 ±0,019	0,906 ±0,014
Young Adult, %	105,000 ±1,236	105,909 ±1,046	106,727 ±1,331	106,546 ±1,141	103,636 ±0,570	104,909 ±0,856	107,273 ±0,761
T, ум. од.	0,482 ±0,114	0,564 ±0,095	0,627 ±0,114	0,591 ±0,105	0,336 ±0,048	0,482 ±0,048	0,700 ±0,076

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що:

1. У 80 % хворих на ЦД I типу відмічаються явища остеопенії поперекового відділу хребта і у 60 % – явища остеопенії проксимального відділу стегна. У решти хворих на ЦД I типу МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна не порушена.

2. У 55 % пацієнтів з ЦД II типу виявлено остеосклероз, у 45 % мінералізація кісток не змінена.

3. Залежності змін МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна від віку у хворих на ЦД I типу не знайдено. У пацієнтів з ЦД II типу прослідковується чітке збільшення щільності кісток з віком.

4. Із збільшенням тривалості захворювання у хворих на ЦД I типу наростають явища остеопенії, а у хворих на ЦД II типу – остеосклерозу поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна.

5. Призначення карбонату кальцію і вітаміну D<sub>3</sub> у пацієнтів з ЦД I типу та остеопенією приводить до підвищення МЩКТ з одночасним покращанням клінічного стану хворих.

6. Застосування мефенамінової кислоти у хворих на ЦД II типу з остеосклерозом сприяє позитивному клінічному ефекту. Денситометрично підтверджено відомий клінічний феномен про відсутність остеодистрофічного впливу нестероїдних протизапальних середників з групи мефенамінової кислоти.

#### Література

1. Чечурин Р. Е., Аметов А. С. Сахарный диабет I типа и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 1. – С. 2-6.

2. Тронько М. Д., Єфімов А. С., Кравченко В. І., Паньків В. І. Епідеміологія цукрового діабету. – К.: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1996. – 152 с.

3. Дедов И. И. Сахарный диабет – проблема XXI века // Врач. – 2000. – № 1. – С. 4-5.

4. Паньків В. І. Цукровий діабет у практиці терапевта. – К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1994. – 160 с.

5. McCarty M. F. Anabolic effects of insulin on bone suggest a role for chromium picolinate in preservation of bone density // Med. Hypotheses. – 1995. – Vol. 45, № 3. – P. 241-246.

6. Genant H. K., Guglielmi G., Jergas M. (eds). Bone densitometry and osteoporosis. – Springer, 1998. – P. 604.

7. Олейник В. А., Поворознюк В. В., Терехова Г. Н., Орленко В. Л. Эндокринный остеопороз // Проблемы остеологии. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 65-78.

8. Ченский А. Д., Гаркави А. В. Остеопороз // Медицинская помощь. – 1998. – № 4. – С. 32-35.

9. Munoz-Torres M., Jodar E., Escobar-Jimenez F., Lopez-Ibarra P. J., Luna J. D. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Calcif. Tissue. Int. – 1996. – Vol. 58, № 5. – P. 316-319.

10. Forst T., Pfitzner A., Kann P., Schehler B., Lobmann R., Schafer H., Andreas J., Bockisch A., Beyer J. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Diabet. Med. – 1995. – Vol. 12, № 10. – P. 874-879.

11. Olmos J. M., Perez-Castrillon J. L., Garcia M. T., Garrido J. C., Amado J. A., Gonzalez-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type I diabetes mellitus // *Bone and Mineral*. – 1994. – Vol. 26. – P. 1-8.

12. Чечурин Р.Е., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Сазонова Н.И. Минеральная плотность кости при различных эндокринных заболеваниях // *Настоящее и будущее костной патологии*. – 1997. – С. 128-129.

13. Isaia G.C., Ardisson P., Di Stefano M. et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetologica*. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P. 35-38.

14. Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K. et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 61. – P. 433-440.

15. Goliat E., Lipinska A., Marusza W., Ostrowski K. Bone mineralization in insulin-dependent diabetes mellitus // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1997. – Vol. 98, № 7. – P. 8-18.

16. Cokolic M. Diabetes mellitus and osteoporosis // *Diabetologie Croaticae*. – 1998. – Vol. 27, №4. – P. 135 – 142.

17. Piepkorn B., Kann P., Forst T. et al. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus // *Horm. Metabol. Res.* – 1997. – Vol. 29, №11. – P. 584-591.

18. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management // Ed. B. L. Riggs, III. L. J. Melton, Lippincott – Raven, New York : 1995. – 524 p.

19. Guncler P., Lames R. Decreased trabecular bone mineral density (BMD) in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), *Proceedings of the 10 ICE*, 2 : 712.

20. Stock R.P., Van Daele Ph. A., Pols H. A. P. et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in elderly population // *The Rotterdam Study Bone*. – 1996. – №18. – P. 545 – 549.

21. Бунчук Н.В. Инволюционный остеопороз // *Ревматология*. – 1987. – №4. – С. 63-74.

22. Дедух Н.В., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу // *Клінічна фармація*. – 1999. – Т. 3, №1. – С. 57-62.

23. Насонов Е.Л., Гукасян Д. Применение альфакальцидола (альфа-Д3-Тева) для профилактики и лечения остеопороза // *Терапевтический архив*. – 2000. – №11. – С. 71-73.

24. Raisz L.G. Osteoporosis: 12 Questions Physicians Often Ask // *Consultant*. – 1999. – March. – P. 772-782.

#### **4.2. Діабетична остеоартропатія**

Ураження кістково-суглобової системи при цукровому діабеті з розвитком діабетичної остеоартропатії (ДОАП) спостерігається досить часто (77,8 % хворих) [1]. Ці зміни проявляються у вигляді різноспрямованих порушень, які у 66,9 % хворих розцінюються як остеопороз кісток хребта та нижніх кінцівок.

Більшість авторів відносять ДОАП до специфічних проявів цукрового діабету зі своєрідним симптомокомплексом дегенеративних змін у кістках, переважно нижніх кінцівок, який розвивається на тлі інсулінової недостатності у хворих з тривалим або недостатньо компенсованим цукровим діабетом, переважно інсулінонезалежного типу [2-5].

Тяжкість уражень кістково-суглобової системи при цукровому діабеті залежить від тяжкості і тривалості захворювання [6]. Частіше вони зустрічаються у хворих з середньою та тяжкою формами діабету, у віці понад 50 років та тривалістю патології більше 5 років. Відмічаються різнопланові ураження кістково-суглобового апарату: остеопороз, остеоартропатії, затримка розвитку скелета, остеохондроз та інші. При детальному рентгенологічному обстеженні можна виявити системний остеопороз різного ступеня вираженості [7]. Однак більшість авторів вважають, що частіше ушкоджуються кістки та суглоби стопи [2, 3, 7, 8].

Частота виявлення уражень кісткової тканини при цукровому діабеті коливається від 0,7-6,5 % [2, 3] до 60-69 % [9-11] і навіть до 80-93 % [12-14]. Такі суперечливі дані про частоту ДОАП, ймовірно, зумовлені різними методиками обстеження кістково-суглобової системи та неоднаковою інтерпретацією авторами отриманих результатів. У зв'язку з цим в клінічній практиці допускається ряд помилок, що негативно впливають на результати лікування, особливо коли остеоартропатичні зміни розцінюються як прояв остеомієліту. Отже, кваліфіковане виявлення ранніх змін кістково-суглобової системи у хворих на цукровий діабет надзвичайно важливе, оскільки дає можливість попередити їх наростання та визначитися в лікувальній тактиці.

Дослідженню патогенезу присвячено багато наукових праць. Однак, незважаючи на значну кількість публікацій з цієї проблеми, багато важливих питань патогенезу, патоморфології, клініки, рентгенологічної картини та особливості еволюції ДОАП до кінця не вивчені. Без сумніву, у виникненні даного симптомокомплексу відіграють роль порушення вуглеводного, білкового, мінерального, гормонального обмінів, діабетичні нейро- та ангіопатії. Травми, переохолодження, надлишкова вага хворих, плоскостопість, вальгусна деформація великих пальців, наявність трофічних виразок, інфікування стоп, носіння тісного взуття, врослий ніготь розглядаються як провокуючі фактори ДОАП [2, 4, 7, 9, 15, 16].

Важлива роль у виникненні ДОАП надається порушенню вуглеводного обміну [17]. Метаболічні зміни, які виникають при цукровому діабеті, призводять до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини [18]. Інсулін стосовно до білкового синтезу є анаболічним гормоном. Він стимулює синтез кісткової матриці та забезпечує нормальну мінералізацію кістки за рахунок стимуляції синтезу кола-

гену та переходу амінокислот у кістку [19]. Стимулююча дія інсуліну на синтез кісткової матриці здійснюється шляхом збільшення секреції в печінці та активності інсуліноподібного фактора росту (ІФР), переважно за рахунок ІФР-1 та ІФР-2, які стимулюють остеобластний остеопоез [19, 20].

Ряд авторів [21] відмічають порушення протеогліканового складу кістки та хряща при недостатності інсуліну.

Саме недостатність інсуліну у хворих на цукровий діабет призводить до пригнічення активності остеобластів, розвитку метаболічного ацидозу, який підвищує активність остеокластів. На тлі інсулінорезистентності посилюється секреція ГК та АКТГ з пригніченням секреції статевих гормонів і розвитком гіперпаратиреоїдизму. Збільшення вмісту ГК внаслідок їх катаболічної дії спричиняє порушення білкового обміну в кістках. Крім того, через порушення секреції соматотропного гормону (СТГ) інсулінова недостатність призводить до формування в організмі хворих на цукровий діабет атипових мукополісахаридів з порушенням кісткової матриці, оскільки саме СТГ відповідає за нормальну проникність мембран клітин для глюкози і амінокислот, збільшує проліферативну активність фібробластів і створює оптимальні умови для своєчасного формування колагенової стромы і її мінералізації.

Декомпенсація цукрового діабету внаслідок абсолютної або відносної недостатності інсуліну, що супроводжується збільшенням секреції контрінсулінових гормонів, зменшенням продукції статевих стероїдів, призводить до активації остеокластів та підсилення катаболічних процесів в кістковій матриці [22].

Важливу роль в розвитку остеоартропатії при цукровому діабеті відіграють зміни вмісту кальційрегулюючих гормонів з порушенням кальцій-фосфорного обміну. Виражений осмотичний діурез внаслідок підвищеної глюкозурії порушує реабсорбцію кальцію в ниркових каналцях з розвитком гіперкальціурії та гіпокальціємії. Для підтримання гомеостазу кальцію активується функція прищитоподібних залоз з розвитком вторинного гіперпаратиреозу, який сприяє декальцифікації скелета та розвитку остеопорозу [6, 23]. Крім того, катаболічні процеси в кістковій тканині у хворих на цукровий діабет підсилюються кетоацидозом, особливо за наявності ниркової недостатності [19].

При кетоацидозі фосфати кісток компенсаторно мобілізуються як буфери з розвитком фосфатурії. Ниркова недостатність різко знижує утворення таких сполук, як 1,25-дигідроксихолекальциферол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) та 24,25-дигідроксихолекальциферол ( $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), які відповідають за дуоденальну резорбцію кальцію. Внаслідок цього, всмоктування кальцію в кишечнику значно знижується, що призводить до посилення гіпокальціємії та вторинного гіперпаратиреоїдизму з розвитком остеокластичного остеолізу [24, 25].

Наявність остеопенії при цукровому діабеті I типу відмічено в багатьох дослідженнях [25, 26]. Було показано, що кісткові зміни у хворих на цукровий діабет виникають достовірно частіше, ніж у контрольній групі, та проявляються рарифікуючою остеопатією без суттєвого підвищення перебудови кістки. При біопсії гребеня здухвинної кістки у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом виявлено



ознаки діабетичної мікроангіопатії та супровідного мієліту [27]. Однак подальші дослідження не підтвердили факту, що зміни стромы кісткового мозку запального характеру є характерними для остеопенії при цукровому діабеті [21].

Деякі автори відмічають, що при діабеті II типу кісткова маса може не зменшуватися, а в деяких випадках навіть збільшуватися, пов'язуючи це з наявністю гіперінсулінемії та ожиріння [20]. Останнє попереджує розвиток остеопорозу, можливо, в результаті підвищеного перетворення тестостерону в естрадіол та андростендіону в естрон, які підвищують активність остеобластів кістки, що мають рецептори до них [28].

Більшість авторів головну роль в патогенезі ДООП відводять нейропатії [12, 29-33]. Автономна нейропатія сприяє збільшенню кісткового кровообігу, що є основною ланкою патогенезу для діабетичної остеоартропатії [33]. Це призводить до підсиленої резорбції кісткової тканини внаслідок дисбалансу остеобластної та остеокластної активності. Відбувається посилене вимивання солей кальцію з кісток. Внаслідок недостатності пропріорецепції, моторної нейропатії і обмеження руху в суглобах значно зростають сили, які діють на окремі ділянки стопи в процесі ходьби, в результаті чого відбуваються мікротрабекулярні переломи, а надалі остеолітичні і деструктивні процеси кісткової тканини [33-36]. Не виключено, що механізм остеолізу при цукровому діабеті полягає в порушенні симпатичної іннервації, активації остеокластів і фібробластів, при відносній редукції остеобластичної активності. Щодо патогенетичної ролі ангіопатій в розвитку ДООП, висловлюється думка, що саме вони спричиняють порушення кісткового кровообігу з розвитком ішемії та виникненням деструктивних змін кісткової тканини. Це дозволило віднести ДООП до аваскулярних некрозів [37, 38].

Накопичений досвід свідчить, що ДООП є самостійною нозологічною формою з чіткими діагностичними ознаками, які дозволяють відрізнити її від інших захворювань. Вона виникає у хворих з тривалим і тяжким перебігом та погано лікованим цукровим діабетом [12, 29]. Найчастіше уражаються дистальні метафізи метатарзальних кісток і проксимальні метафізи фаланг пальців стоп. Рідше в процес втягуються гомілковоступневі та колінні суглоби. Однак перші ознаки ДООП можуть з'являтися в ділянці не тільки нижніх, але і верхніх кінцівок [8, 16].

Враховуючи той факт, що ураження кісткової системи у хворих на цукровий діабет частіше зустрічається на нижніх кінцівках, приводячи до формування специфічних змін останніх, вважаємо за доцільне більш детально охарактеризувати саме цей тип діабетичної остеоартропатії. Це обумовлено і тим, що ураження кісткової системи нижніх кінцівок є одним із патогенетичних механізмів синдрому стопи діабетика (ССД).

Клінічна картина ДООП на початкових стадіях розвитку не специфічна і характеризується в більшості випадків односторонністю процесу, що часто розцінюється як деформуючий артроз або остеомієліт [11, 29, 39]. Скарги пацієнтів характерні для цукрового діабету: сухість у роті, спрага, поліурія, загальна слабкість, зниження працездатності тощо. Больовий синдром, як правило, відсутній. Лише деякі клініцисти спостерігають у хворих незначний біль у ділянці уражених кісток і



підсилення його при легкій перкусії. Гіперемія шкіри відсутня або слабо виражена. Особливу увагу треба звернути на неbolючий щільний набряк м'яких тканин стопи без скупчення рідини в суглобах і проявів запалення [40, 41]. Найчастіше пошкоджується суглоб Шопара. При ураженні плеснофалангових суглобів дистальна частина стопи збільшується в об'ємі, тканини її інфільтровані, щільні, не болючі. Після тривалого перебування на ногах набряк поширюється на всю стопу та нижню третину гомілки. Розширення і вкорочення стопи з вирівнюванням поздовжньої та поперечної осі призводить до утворення поздовжньої та поперечної плоскостопості. У результаті цього порушується рухомість у суглобах, змінюється хода хворого, збільшується ризик виникнення спонтанних переломів і вивихів у дрібних суглобах стопи [35]. Оскільки больова чутливість значно знижена або відсутня, переломи та вивихи, що утворилися, залишаються непоміченими і хворі продовжують навантажувати уражену кінцівку, що значно прискорює розвиток деструкції кісткової тканини [41, 42]. Крепітація в суглобах при рухах, яку можна почути на відстані, дала змогу деяким авторам порівняти стопу хворих на цукровий діабет з "мішком з кістками" [29, 42, 43]. Прогресування кісткової деструкції спричиняє утворення множинних переломів та вивихів у суглобах стопи та формування вираженої деформації з утворенням так званої стопи Шарко, яка зустрічається у 0,4 % випадків [44, 45].

Перебіг процесу при "стопі Шарко" проходить чотири стадії:

- 1-ша стадія – характерна наявність набряку стопи, гіпертермія і гіперемія;
- 2-га стадія – формування деформації стопи, рентгенологічно визначаються кісткові зміни у вигляді остеопорозу, кісткової деструкції, фрагментації кісткових структур;
- 3-тя стадія – виражена деформація стопи, наявність спонтанних переломів і вивихів;
- 4-та стадія – утворення виразкових дефектів, при інфікуванні можливий швидкий розвиток гангрені.

У клінічному перебігу "стопи Шарко" виділяють гостру, підгостру і хронічну стадії [45, 46]. Діагностика згаданої патології не викликає особливих труднощів. Скарги на набряк і деформацію стопи, що виникла зненацька (частіше підвивих стопи), тривалість захворювання на цукровий діабет (звичайно більше 10 років), наявність при огляді сенсомоторних розладів, набряклої, гарячої, деформованої стопи і рентгенологічних ознак переломів або зміщення кісток плесна дозволяє діагностувати гостру стадію стопи Шарко [47]. При підгострій стадії зберігається набряк і незначне підвищення шкірної температури; на рентгенограмах – початкові ознаки консолідації уражених кісток. Хронічна стадія характеризується вираженою деформацією стопи, набряку зазвичай не буває, температура шкіри в нормі. Рентгенологічно виявляються ознаки консолідації і склерозування кісткової тканини [48].

У деяких випадках клінічні ознаки гострої стадії не підтверджуються рентгенологічно. Ймовірно, це пов'язано з наявністю мікротрабекулярних переломів, діагностувати які за допомогою звичайної рентгенографії неможливо. У цих випадках необхідно застосовувати сканування кісток з технецієм або індієм і ядерно-магнітний резонанс [45, 49, 50].

Сформований “суглоб Шарко” маніфестує деформацією та припуханням плесно-передплеснової ділянки. Він представлений двома класичними формами: випукло-підшовною деформацією, при якій передплесно опущене донизу і з’являється медіальна випуклість за рахунок зміщення таранно-човноподібного суглоба, і плесно-передплесновою дислокацією.

Порушення анатомічної структури стопи та зміна її біомеханіки спричиняє зміну опорної функції та появу нових точок тиснення, що, в свою чергу, викликає розвиток у цих ділянках трофічних розладів, аж до появи трофічних виразок [35]. Ушкоджений шкірний покрив в цих випадках часто є вхідними воротами для інфекції з подальшим розвитком гнійно-некротичних процесів на стопі. Найбільш розповсюдженим ускладненням остеоартропатії (55%) є глибока виразка підшви “Mal perforant”. Крім того, часто спостерігають гіперкератоз на підшовній поверхні та розлади росту нігтьових пластинок.

При ураженні фаланг пальців можуть з’являтися нориці з незначними серозно-геморагічними виділеннями. Зонд, введений у норицю, не зустрічає опору кістки, а входить в неї, як в “розталий цукор”. У цей час рентгенологічно констатують руйнування кістки, яке багато лікарів помилково трактують як остеомиєліт [39, 40].

У випадках приєднання інфекції виникає неспецифічна перифокальна гнійно-некротична реакція м’яких тканин з розвитком гнійних ран, виразок та нориць, через які часто секвеструються кісткові фрагменти, підвищується температура тіла, наростають явища загальної інтоксикації. Розвиток гнійної остеоартропатії на тлі цукрового діабету значно ускладнює перебіг захворювання, погіршує результати лікування та різко збільшує ризик ампутації кінцівки [51].

Ю.С. Марєєв і Ю.М. Чубаков (1976) виділяють наступні клінічні форми ДОАП:

1. Легка – остеолітичний процес у межах одного суглоба стопи з незначною перифокальною реакцією, з перебігом на тлі компенсації вуглеводного обміну.

2. Середньої тяжкості – остеолітичний процес у межах одного або декількох суглобів з вираженою місцевою гнійно-некротичною реакцією м’яких тканин, який призводить до розвитку субкомпенсації діабету.

3. Тяжка – генералізований остеолітичний процес великої кількості кісток і суглобів стопи, який супроводжується розливою гнійно-некротичною реакцією м’яких тканин, що розповсюджується на гомілку і викликає декомпенсацію цукрового діабету з вираженим кетоацидозом.

Остеоартропатії при цукровому діабеті нерідко супроводжуються зменшенням або повним випаданням усіх видів чутливості, порушенням сухожильних рефлексів, розвитком нервово-трофічних розладів м’яких тканин стопи (діабетичний поліневрит, автодесимпатизація). Магістральні кровоносні судини, як правило, не пошкоджуються, і пульсація на них збережена на всіх рівнях. У багатьох хворих при обстеженні виявляють й інші ознаки пізнього дегенеративного синдрому: діабетична ретинопатія, нефропатія та поліневрити [16, 52].

ДОАП переважно зустрічається у хворих на цукровий діабет другого типу (91,1%). Пояснити це можна: а) резистентністю тканин, в тому числі, і кісткової, до інсуліну; б) некомпенсованим або недостатньо лікованим цукровим діабетом;

в) тривалим застосуванням цукрознижувальних таблеток, які інтенсифікують молочнокислий ацидоз і тим самим ушкоджують органічну матрицю кістки; г) швидким наростанням при цукровому діабеті першого типу ниркової недостатності і високою летальністю таких хворих у молодому віці [53].

За рентгенологічною симптоматикою ДОАП можна виділити чотири групи уражень стоп при цукровому діабеті: 1) атрофічні процеси; 2) гіпертрофічні процеси; 3) суглобові ураження; 4) ураження м'яких тканин.

До першої групи належать:

- субартікулярні літичні ураження у вигляді окремих або множинних округлих ділянок розрідження з чіткими контурами;
- деструктивні остеолітичні ураження, які проявляються у вигляді зникнення ділянки кістки (симптом “розталого цукру”) або атрофії діафізів;
- спонтанні переломи і деформації, які зустрічаються в проксимальних відділах стопи, особливо типовим є перелом човноподібної кістки з її фрагментацією;
- розрив кіркового шару, який є ранньою ознакою остеолізу.
- остеопороз, який зустрічається на нижніх кінцівках в локальній і поширеній формах (рис. 1-2).



Рис. 1. Остеопороз кісток стопи.

Рис. 2. Дифузний остеопороз кісток гомілки та стопи.

До другої групи належать: остеосклероз, екзостози, особливо п'яткової та човноподібної кісток, відновлення раніше ураженої кістки.

Для суглобових уражень (3 група) характерні звуження або повна відсутність суглобової щілини, підвивихи в суглобах, дифузний остеопороз суглобових кінців кісток.

Ураження м'яких тканин (4 група) проявляється кальцифікацією судин, набряком, потовщенням м'яких тканин [11].

Ряд авторів виділяють 2 групи змін, які відповідають динаміці патологічного процесу в кістковій тканині і двом періодам ДОАП:

- 1) дистрофічні (остеопороз, остеоліз, кістоподібна перебудова);
- 2) репаративні (остеосклероз, екзостоз, деформуючий артроз).

У першому періоді відбувається деколагенізація, демінералізація, руйнування суглобів, деформація метатарзальних кісток у вигляді “льодяника” чи “недогризка олівця”. Спочатку спостерігаються остеопороз, розширення суглобових щілин, зникнення замикальних пластинок, переривчастість окістя, кістоподібна перебудова і порушення балкової архітекtonіки губчастої речовини. Частіше ці процеси спостерігаються у суглобових кінцях плесно-фалангових зчленувань. Потім розвивається остеоліз з повною деструкцією суглобових поверхонь і порушенням архітекtonіки, деформацією, демінералізацією, підвивихами та фрагментацією кісток [8, 38, 53]. Остеолізу частіше піддаються нігтьові фаланги. Рідше лізуються одночасно дві фаланги якогось одного пальця стопи (“кубічна стопа”) із втратою структури та деструкцією кісток. Можливий розвиток різних дистрофічних процесів у кістках при діабетичній гангрені. Поряд з резорбцією і деструкцією кістки, нерідко спостерігаються і репаративні процеси з розвитком вторинного деформуючого остеоартрозу. Крім таких ознак артрозу, як звуження суглобової щілини, субхондральний склероз, крайові екзофіти, нерідко спостерігають виражену деформацію суглобів з навколостиковими і навколосуглобовими кальцифікатами, підвивихами і патологічними переломами.

Для раннього виявлення остеоартропатичних змін велике значення має знання та правильна оцінка тих рентгенологічних симптомів, які відповідають початковій стадії ДОАП: невеликі дефекти в кістках, обмежений остеопороз, ранні вивихи і підвивихи в суглобах. Детальний аналіз кісткової структури дозволяє виявити ураження фаланг пальців та плеснових кісток ще на ранніх стадіях їх розвитку [31].

Однак необхідно зазначити, що рентгенологічний метод дослідження дозволяє говорити про патологічні зміни кісткової тканини лише після втрати нею 20-40 % речовини, тому на ранніх стадіях розвитку ДОАП він не завжди є інформативним. Більш достовірні та точні результати дають такі методи обстеження, як ультразвукова остеометрія, остеосцинтиграфія, томографія, рентгенологічна морфометрія, денситометрія, фотонна абсорбціометрія, комп'ютерна томографія. Ці методи мають більшу діагностичну цінність і дозволяють кваліфіковано виявити ранні зміни кістково-суглобового апарату у хворих на цукровий діабет, розпочати раннє лікування і тим самим запобігти їх прогресуванню та розвитку тяжких ускладнень.

З метою вивчення характеру уражень кісткової системи у хворих на цукровий діабет в умовах клініки загальної хірургії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського проведено обстеження 84 хворих на цукровий діабет з розвитком синдрому стопи діабетика, віком від 21 до 69 років. Чоловіків було 56, жінок – 26. Інсулінозалежний цукровий діабет (I-го типу) діагностовано у 18 пацієнтів, інсулінонезалежний цукровий діабет (II-го типу) – у 66. Ішемічно-гангренозна форма ураження нижніх кінцівок встановлена у 23 хворих, нейропатично-інфікована – у 41, та змішана – у 20 пацієнтів. Усім хворим проводилося комплексне обстеження, яке включало в себе клінічну діагностику діабетичної ангіопатії та нейропатії, визначення рівня глікемії в крові та ацетону в сечі. З метою діагнос-

тики остеопорозу проводилося вивчення біохімічного аналізу крові (загальний білок, калій, кальцій, натрій), рентгенографія кісток стопи в двох проєкціях, визначення змін біомеханіки стопи. Визначення кісткової щільності проводилося денситометричним методом на денситометрі DPX-A фірми "LUNAR". Контрольну групу склали 20 чоловік, в анамнезі у яких немає цукрового діабету та порушень з боку судинної та нервової системи нижніх кінцівок.

Співставлення клінічних даних в обстежених групах хворих дозволило встановити, що у хворих з ішемічно-гангренозною формою ураження нижніх кінцівок відмічалася клінічна картина порушення артеріального кровопостачання нижніх кінцівок на тлі мікро- або макроангіопатій, що проявлялося розвитком ішемічного больового синдрому, "переміжної кульгавості", трофічними розладами на нижніх кінцівках (відсутність волосяного покриву, атрофія шкіри та м'язів, зміни нігтьових пластинок тощо), похолоданням шкірних покривів стоп та ін. Реовазографічно констатовано порушення периферичного кровообігу II-IV ступеня. Біомеханічні зміни стопи у вигляді плоскостопості діагностовано у 10,3% випадків.

У хворих з нейропатично-інфікованою формою ССД в клінічній картині переважали явища периферичної діабетичної полінейропатії. Відмічалася порушення глибокої та поверхневої чутливості у вигляді парестезій та гіпостезій, зниження сухожилкових рефлексів. Больовий синдром, як правило, був відсутній. Лише 6 пацієнтів відмічали незначний біль в ділянці плесно-фалангових суглобів. Температура шкіри була незмінена. У 24 пацієнтів звертав на себе увагу щільний неболочий набряк м'яких тканин стопи без скупчення рідини в суглобах і проявів запалення. Як правило, при проведенні реовазографічного обстеження порушення периферичного кровообігу на нижніх кінцівках було відсутнє або незначно виражене. Біомеханічні зміни стопи у даної групи хворих встановлено у 63% хворих, що проявлялося розвитком плоскостопості та появи нових, нетипових точок опори на стопу. У цих місцях констатовано формування гіперкератозів та трофічних виразок.

Вивчення особливостей мінерального обміну в обстежених із ССД дозволило констатувати, що у хворих з I та II типом цукрового діабету вміст іонів калію та натрію був у межах норми і не відрізнявся від значень у контрольній групі ( $p > 0,5$ ). У той же час в обох групах хворих відмічено достовірне підвищення вмісту кальцію в периферичній крові, що можна пояснити підвищеною резорбцією останнього з кісткової тканини (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст калію, кальцію та натрію в крові хворих на цукровий діабет

Групи обстежених хворих	Калій (ммоль/л)	Натрій (ммоль/л)	Кальцій (ммоль/л)
I тип діабету (n-18)	4,35±0,04 $p > 0,5$	136,2±1,8 $p > 0,5$	2,86±0,12 $p < 0,01$
II тип діабету (n-66)	4,20±0,06 $p > 0,5$	142,3±1,5 $p > 0,5$	2,64±0,13 $p < 0,01$
Контрольна група (n-20)	4,80±0,07	138,0±1,5	1,85±0,19

При аналізі мінерального обміну залежно від форми ураження було встановлено, що у хворих з нейропатично-інфікованою стопою гіперкальціємія була дещо

вищою ( $2,85 \pm 0,14$ ,  $p < 0,01$ ), ніж у хворих з ішемічно-гангренозною ( $2,24 \pm 0,18$ ,  $p < 0,05$ ) (діаграма 1)..

Рентгенологічно остеопороз кісток стопи частіше визначався у хворих з діабетом II типу (82,6% хворих), а у пацієнтів з I типом цукрового діабету – у 32,4% випадків.

За даними рентгенографії, явища остеопорозу кісток стопи діагностовано у 64,2% хворих з нейропатично-інфікованою формою ССД, що проявлялося зниженням щільності кісткової тканини, розширенням суглобових щілин, зникненням пластинок, що замикаються,

переривчастістю окістя, кістоподібною перебудовою і порушенням балочної архітектоники. У 4 хворих відмічено розвиток остеолізу кісток фаланг пальців з повною деструкцією кісткової тканини. У 8 пацієнтів виявлено наявність патологічних переломів кісток плесна, хоча клінічно вони нічим не проявлялися і хворі продовжували навантажувати стопу в повному об'ємі. Це пояснюється наявністю у хворих периферичної нейропатії та втратою больової чутливості, що призводить до порушення трофічних процесів в кістці та підвищенню внутрішньокісткового кровообігу з вимиванням з кісткової тканини солей кальцію, провокуючи таким чином розвиток остеопорозу.

У хворих з ішемічно-гангренозною формою ССД явища остеопорозу виявлені у меншій кількості (16,8%). Для цієї групи хворих рентгенологічно більш характерним був розвиток остеосклерозу та екзостозів, особливо п'яtkової та човноподібної кісток.

Системне ураження кісткової тканини вивчено за допомогою денситометрії у 24 хворих. Аналіз денситометричних даних дозволив встановити, що у 4 хворих з I типом діабету мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта була підвищеною, а у 6 – знижена. При II типі захворювання підвищення діагностовано у 8 хворих, а зниження кісткової маси у 6 пацієнтів. Причому зміни зі сторони показників мінеральної щільності кісткової тканини корелювали з віком та статтю обстежених хворих і не корелювали з патогномонічними формами ССД.

Співставлення рентгенологічних даних та даних денситометрії хребта і стегнової кістки виявило невідповідність одне одному. Так, у 8 хворих з наявністю рентгенологічно діагностованого остеопорозу при денситометрії діагностовано підвищення кісткової маси, і навпаки, у 6 хворих при відсутності остеопорозу кісток стопи при денситометрії констатовано зниження загальної кісткової маси.

Вказані розбіжності, очевидно, можна пояснити особливостями патогенетичних факторів ураження кісткової системи у хворих з ССД, серед яких значну роль

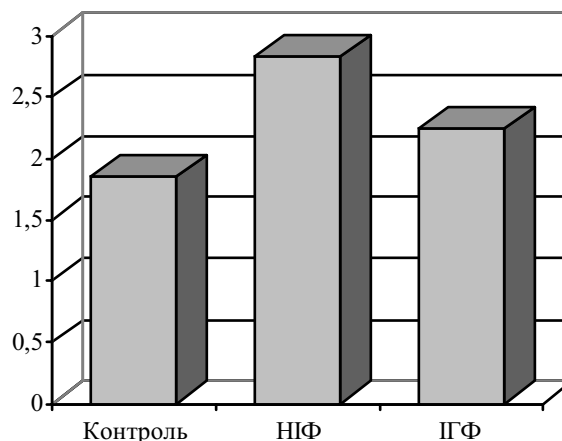


Рис. 3. Вміст кальцію в периферичній крові хворих з ССД залежно від патогенетичної форми ураження.



відіграють периферична діабетична ангіопатія та нейропатія. Тому з метою діагностики остеопорозу кісток стопи у хворих з ССД більш доцільно вивчати денситометричні показники мінеральної щільності кісток стопи.

Таким чином, проведені дослідження дозволили констатувати, що в основі патогенетичних механізмів формування остеопорозу кісток стопи у хворих з ССД лежать складні механізми порушення вуглеводного, гормонального, білкового та мінерального обмінів речовин, діабетичні периферичні нейро- та ангіопатії.

Зміни кісткової тканини нижніх кінцівок у хворих з ССД у вигляді остеопорозу констатуються у 87% хворих. Частіше остеопороз відмічається у хворих з II типом діабету (82,6%) рідше з I – 32,4% хворих.

При нейропатично-інфікованій формі ССД остеопороз зустрічається у 64,2% хворих, при ішемічно-гангренозній – у 18,8%.

Зміни з боку мінерального обміну, характерні для ССД, полягають в гіперкальціємії, що може бути наслідком підвищеної резорбції кальцію з кісткової тканини на тлі обмінних порушень та нейро- і ангіопатії.

Денситометричне визначення мінеральної щільності кісткової тканини хребта та стегнової кістки дозволило встановити, що у 60% хворих з діабетом I типу відмічено зниження кісткової щільності, а у 40% хворих – підвищення. Відповідно, при II типі остеопороз діагностовано у 27,5% хворих, остеосклероз – у 62,5% хворих.

Порівняльний аналіз рентгенологічного обстеження та даних денситометрії не завжди співпадають і мають певні розбіжності. Тому вивчення мінеральної щільності кісткової тканини стопи у хворих з ССД доцільно проводити за допомогою спеціальної денситометричної приставки, яка дозволяє обстежувати кістки стопи.

### Література

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М. Медицина, 1994. – 348 с.
2. Варшавский И.М., Корымасов Е.А., Шишкин В.М., Тренин В.И. Диабетическая остеоартропатия // Вестник хирургии. – 1994. – № 3-4. – С. 110-115.
3. Дянков Л. Рентгенодиагностика диабетической остеоартропатии // Вестн. рентгенологии. – 1986. – № 6. – С. 54-60.
4. Sakai M., Sakuma S., Ishigaki T. Osseus lesions of the hand and foot in diabetes mellitus: correlation between magnification, roentgenographic findings and clinical findings // Nagoya J. Med. Sci. – 1986. – Vol. 48, № 1. – P. 55-65.
5. Tuccio A.M., Nerthimer S.J. Noninfections osseous alterations in the diabetics foot // J. Foot Surg. – 1985. – Vol. 24, № 2. – P. 154-157.
6. Балаболкин М.И., Хасанова Е.Р., Мкртумян А.М. О патогенезе диабетической остеоартропатии // Клин. мед. – 1988. – Т. 66, № 3. – С. 86-88.
7. Ткач С.Н., Щербак А.В. Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете // Клин. мед. – 1986. – Т. 34, № 5. – С. 21-27.
8. Спужак М.И. Рентгенодиагностика нейрогенных остеоартропатий // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1989. – № 6. – С. 12-16.
9. Кисиатури А.Г. Костная патология у больных сахарным диабетом // Сов. мед. – 1982. – № 2. – С. 32-36.
10. Паращак П.В., Паращак А.П., Ветошук В.И., Рьжик В.И. Костно-суставные изменения стоп при сахарном диабете по данным рентгенологического исследования // Пробл. эндокринол. – 1976. – № 5. – С. 11-15.



11. Перельгина А.А., Бухман А.И., Герасимов А.А. Особенности течения остеоартропатии у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринолог. – 1986. – Т. 32, № 4. – С. 53-54.
12. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. – Киев: Здоров'я, 1983. – 224 с.
13. Федосеев В.А., Кумахов В.Т. Клинико-рентгенологическая характеристика изменений в стопе при диабете // Хирургия. – 1982. – № 11. – С. 38-41.
14. Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging / Morrison W.B., Schweitzer M.E., Wepner K.L., et al. // Source Radiology. – 1995. – Vol. 196, № 2. – P. 557-564.
15. Корьмасов Е.А., Варшавский И.И., Тренин В.И. Сахарный диабет и гнойная инфекция // Сов. мед. – 1991. – № 8. – С. 59-61.
16. Hedlund L.J., Maki D.D., Griffiths H.J. Calcaneal fractures in diabetic patients // J. Diabetic Complications. – 1998. – Vol. 12 (2). – P. 81-87.
17. Mc Noir P. Bone mineral metabolism in human type I /insulin dependent/ diabetes mellitus. – Dan. Med. Bull. – 1988. – Vol. 35, № 2. – P. 109-121.
18. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторичный остеопороз при эндокринной патології // Пробл. остеології. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 51-58.
19. Cokolic M. Diabetes mellitus and osteoporosis // Diabetologia Croatica. – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 135-142.
20. Riggs B.L., Melton L.J. 3rd. Osteoporosis. Etiology, diagnosis, and management // Lippincott-Raven-Press. – New-York, 1995. – P. 521.
21. A study of osteopenia in elderly diabetic patients / Kanda T., Nada M., Kawamori R., Kubota M., Kamada T. // Japanese J. Geriatrics. – 1995. – Vol. 32, № 3. – P. 183-189.
22. Lopez-Ibarra P., Munoz-Torres M., Hawkins P. Bone mass in type I diabetes mellitus // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35. – P. 151.
23. Ахмедова Е.Г., Аметов А.С., Торицина Л.К. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и кальцийрегулирующих систем при сахарном диабете // Клини. мед. – 1985. – Т. 63, № 3. – С. 103-106.
24. Апуховская Л.И., Стефанов М.В., Омельченко Л.И., Антипкин Ю.Р. Витамин D3 и сахарный диабет // Журн. АМН України. – 1999. – № 5 (1). – С. 19-32.
25. Mathiasen B., Nielsen S., Ditzel J., Rodbro P. Long term bone loss in insulin dependent diabetes mellitus // J. Intern. Med. – 1990. – Vol. 227. – P. 325-327.
26. Rais L.G., Kream B.E. Regulation of bone formation // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 309 (1). – P. 29-35.
27. Bartl R., Moser W., Burkhardt R., Sandel P. Diabetische osteomyelopathie: histobiopsische Befunde am Knochen und Knochen mark bei Diabetes mellitus // Klin. Wochenschr. – 1978. – Vol. 56. – P. 743-754.
28. Hyperinsulinemia and bone mineral density in elderly population / Stolk R.P., Van Daele P.L.A., Pols H.A.P. et al. // The Rotherdam Study. Bone. – 1996. – Vol. 18. – P. 545-549.
29. Мазовецкий А.Г., Тиркина Т.Н., Клячко В.Р., Вериго Н.П. Остеоартропатия у больных сахарным диабетом // Тер. архив. – 1974. – № 10. – С. 65-69.
30. Прихожан В.М. Поражения нервной системы при сахарном диабете // Основы нейродиабетологии. – М.: Медицина, 1981. – 296 с.
31. Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy / Cavanagh P.R., Young M.J., Adams J.E. et al. // Source Diabetes Care. – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 201-209.
32. Ellenberg M. Nonneurologic manifestations of diabetic neuropathy // Mount. Sinai J. Med. – 1980. – Vol. 47, № 6. – P. 561-567.
33. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy / Edmonds M.E., Clarke M.B., Newton S. Et al. // Quart. J. Med. – 1985. – Vol. 57, № 224. – P. 843-855.
34. Jettcoat W., Macterlane R. The Diabetic Foot. – Chapman & hall medical., 1995. – P. 1-166.

35. Payne C.B. Biomechanics of the foot in diabetes mellitus. Some theoretical considerations // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 88 (6). – P. 285-289.
36. Sanders L.J., Frykberg R.G. Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot // In: Frykberg R.G. ed. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus.* – New York: Churchill Livingstone, 1991. – P. 297-338.
37. Levin M.E., O'Neal L.N. *The Diabetic Foot.* – London, 1983. – 186 p.
38. Metatarsal periosteal reactions: A common non-specific finding in radiographs of the diabetic foot / Williams C.E., Carey B.M., Birtwell A.J. et al. // *Brit. Med. J.* – 1988. – Vol. 297, № 6658. – P. 1243-1244.
39. Coce F. The diabetic foot // *Diabetologia croatica.* – 1985. – Vol. 14, № 3. – P. 115-124.
40. Levin M.E. The Diabetic Foot // *Angiology.* – 1980. – Vol. 31, № 6. – P. 375-385.
41. Painless stress fractures in diabetic neuropathic feet / Gill G., Benbow S., Tesfaye S. et al. // *Postgrad Med. J.* – 1997. – Vol. 73 (858). – P. 241-242.
42. Reinherz R.P., Chelenitte E.R., Fleischli J.G., Hill M. Identification and treatment of the diabetic neuropathic foot // *Source J. Foot Ankle Surg.* – 1995. – Vol. 34, № 1. – P. 74-78.
43. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
44. Holmes G.B., Hill N. Fractures and dislocations of the foot and ankle in diabetics associated with Charcot joint changer // *Source Foot Ankle Int.* – 1994. – Vol. 15, № 4. – P. 182-185.
45. Klenerman L. The Charcot Joint in Diabetes // *Diabetic Medicine.* – 1996. – № 13. – P. 52-54.
46. Chantelau E., Shnabel T. Эффект паллиативной рентгенотерапии при острой стадии стопы шарко у больных сахарным диабетом // *Диабетогрфия.* – 1995. – № 4. – С. 9-11.
47. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic / Armstrong D.G., Todd W.F., Lavery L.A. et al. // *Diabet Med.* – 1997. – Vol. 14 (5). – P. 357-363.
48. Wilson M. Charcot foot osteoarthropathy in diabetes mellitus // *Source Mil. Med.* – 1991. – Vol. 10, № 150. – P. 563-569.
49. Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy to the diagnosis of diabetic foot infection / Devillers A., Moisan A., Hennion F. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 25 (2). – P. 132-138.
50. Boudsman E.J., Dentsch S.D., Kahn C.B., Mac Culough R.W. Differentiation of Charcot joint from osteomyelitis through dynamic bone imaging // *Nucl. Med. Commun.* – 1990. – Vol. 11 (1). – P. 45-53.
51. Prevalence of osteomyelitis in non-healing diabetic foot ulcers: usefulness of radiologic and scintigraphic findings / Balselles M., Viade J., Millan M. et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1997. – Vol. 38 (2). – P. 123-127.
52. Shaw J.E., Boulton A.J. Poor vision as a contributory factor in diabetic neuroarthropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1997. – Vol. 38 (1). – P. 21-23.
53. Варшавский И.М., Тренин В.И., Шинкин В.М., Боклин А.А. Репарационный остеогенез при сахарном диабете // *Пробл. эндокринолог.* – 1995. – Т. 41, № 5. – С. 13-16.
54. Giwrini J.M., Chrzan J.S., Gibbons G.W., Habershow G.M. Charcot's disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformities // *Source Postgrad Med.* – 1991. – Vol. 89, № 4. – P. 163-169.
55. Принципы комплексной терапии диабетической гнойной остеоартропатии / В.К. Гостищев, Н.М. Федоровский, А.Н. Афанасьев и др. // *Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Труды научно-практической конференции.* – Москва. – 1996. – С. 53-59.
56. Bamberger D.M., Dons G.P., Gerdin D.N. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Long-term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy // *Amer. J. Med.* – 1987. – Vol. 83, № 4. – P. 653-660.
57. Подлящук Е.Л., Устинова В.Ф. Возможности применения лучевого лечения осложнённой диабетической остеоартропатии // *Пробл. эндокринолог.* – 1984. – Т. 30, № 3. – С. 28-30.

### 4.3. Цукровий діабет у дітей

Проблеми ранньої діагностики, лікування та профілактики метаболічних захворювань скелета займають важливе місце в сучасній медицині, а їх значення та актуальність з часом неухильно зростають [1, 2]. Доведена роль інсуліну в стимуляції синтезу кісткової матриці і, як наслідок, розвиток при інсуліновій недостатності остеопорозу, який за даними рутинних, переважно рентгенологічних методів дослідження, реєструється тільки на пізніх стадіях діабету у дорослих і відсутній у дітей [3-6]. У той же час логічно припустити, що кісткоутворення, одночасно з іншими органами та системами, страждає вже на ранніх етапах розвитку цукрового діабету і діагностика, терапія та профілактика остеопатії в дитячому віці дозволить запобігти її прогресуванню з розвитком тяжких уражень кісток у дорослих. Відсутність відповідних даних у доступній науковій літературі спонукала нас до вивчення стану кісткової системи у дітей з інсулінозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) з використанням сучасних методів дослідження.

Під нашим спостереженням перебувало 63 дитини віком від 5 до 14 років, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет. У 52 пацієнтів (82,5%) була діагностована тяжка форма захворювання, а у 11 (17,5%) – середньотяжка. Тільки 5 дітей (7,9%) госпіталізувались в стадії компенсації, 58 (82,5%) – в стадії декомпенсації, з них майже половина (26 пацієнтів) – в стадії кетоацидозу. Хлопчиків було 27 (42,8%), дівчаток – 36 (57,2%). 8 дітей на час обстеження були віком 5-7 років, 33 (52,4%) – 8-12 років і 12 (19,1%) – старші 12 років.

За даними денситометрії, у 23 хворих (36,5%) МЩКТ була в межах норми і у 40 пацієнтів (63,5%) відмічалось її зниження, що розцінювалось як остеопатія. При цьому у 17 дітей (27,0%) була діагностована остеопенія I ст., у 5 (7,9%) – остеопенія II ст., у 8 (12,7%) – остеопенія III ст. і у 10 хворих (15,9%) зниження МЩКТ сягало рівня остеопорозу (рис. 1).

Згідно з отриманими даними, усі обстежені діти були розподілені на три групи: перша група – діти без змін МЩКТ, друга – діти з остеопенією, третя – з остеопорозом.

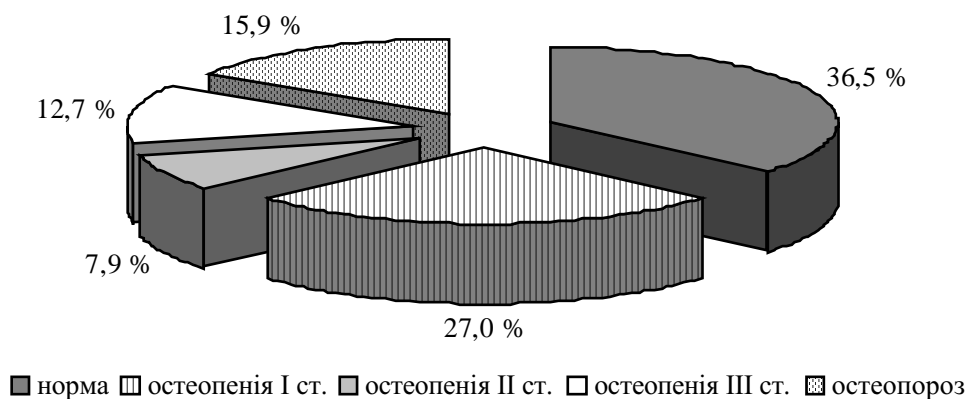


Рис. 1. Стан МЩКТ у дітей з цукровим діабетом.

Під час аналізу особливостей клініки цукрового діабету у дітей залежно від стану МЩКТ було відмічено, що прояви гіперглікемічного синдрому (спрага, поліурія, загальна слабкість, схуднення) реєструвались приблизно з однаковою частотою в усіх групах, тоді як специфічні скарги (біль в ногах, спині) чітко переважали у дітей з остеопенією та остеопорозом (табл. 1).

Таблиця 1

Структура скарг у дітей з ІЗЦД залежно від стану МЩКТ

Стан МЩКТ	Спрага (%)	Поліурія (%)	Слабкість (%)	Схуднення (%)	Біль у ногах (%)	Біль у спині (%)
Норма	91,3	78,2	60,8	21,7	26,1	13,0
Остеопенія	90,0	76,6	63,3	23,3	33,3	16,6
Остеопороз	90,0	80,0	60,0	20,0	60,0	20,0

Найбільшу кількість випадків остеопенії та остеопорозу було зареєстровано у хворих на ІЗЦД з тривалістю захворювання більше п'яти років, відповідно у дітей з вперше виявленим цукровим діабетом мінеральна щільність кісткової тканини переважно була в межах норми (рис. 2).

Якщо явища остеопатії частіше реєструвались у хворих на ІЗЦД віком 8-12 років (молодший шкільний вік) з переважанням у них остеопенії I-II ст., то тяжкі ураження кісток з остеопенією III ст. та остеопорозом домінували у дітей після 12 років (старший шкільний вік).

Стан кісткової тканини значною мірою характеризується біохімічними маркерами її метаболізму, з яких у всіх хворих ми визначали лужну фосфатазу та вільну фракцію оксипроліну крові. За рівнем першої характеризують стан процесів остеогенезу, а оксипролін є маркером резорбції кістки.

Аналіз отриманих результатів показав, що рівень лужної фосфатази крові у дітей з ІЗЦД, незалежно від стану МЩКТ, суттєво не відрізнявся від контролю. Так, у дітей з незміненою МЩКТ цей показник склав  $(3,22 \pm 0,38)$  ммоль/ (с·л),

а у хворих з остеопатією –  $(3,88 \pm 0,22)$  ммоль/ (с·л) при контролі –  $(3,75 \pm 0,16)$  ммоль/ (с·л).

Рівень оксипроліну крові був достовірно підвищеним у дітей зі зниженою МЩКТ –  $(53,90 \pm 2,59)$  мкмоль/л порівняно з контролем –  $(32,50 \pm 2,60)$  мкмоль/л при  $p < 0,05$ . Ця закономірність зберігалась, незалежно від тяжкості остеопатії, набуваючи найбільшого вираження при остеопенії III ст. –  $(62,53 \pm 3,60)$  мкмоль/л та остеопорозі –  $(67,16 \pm 3,98)$  мкмоль/л. У той же час, достовірна різниця

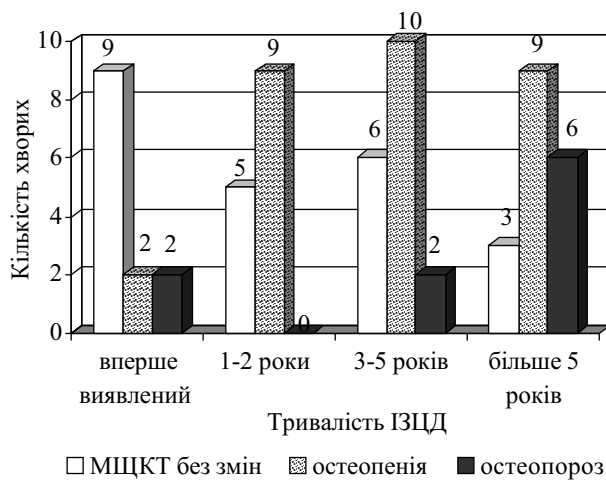


Рис. 2. Залежність стану МЩКТ від тривалості ІЗЦД.

між рівнем оксипроліну крові у дітей з нормальною і зниженою МЩКТ була відсутня (відповідно,  $(37,49 \pm 2,11)$  та  $(53,90 \pm 2,59)$  мкмоль/л при  $p < 0,1$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини у дітей з ІЗЦД залежно від стану МЩКТ ( $M \pm m$ )**

Показник	МЩКТ без змін	Остеопенія				Контроль
		I ст.	II ст.	III ст.	остеопороз	
Лужна фосфатаза, ммоль/ (с·л)	$3,22 \pm 0,38$	$3,86 \pm 0,39$	$4,06 \pm 0,64$	$3,62 \pm 0,30$	$4,13 \pm 0,39$	$3,75 \pm 0,16$
Оксипролін, мкмоль/л	$37,49 \pm 2,11$	$43,38 \pm 2,94^*$	$49,42 \pm 2,60$	$62,53 \pm 3,60^*$	$67,16 \pm 3,98^*$	$32,50 \pm 2,60$

Примітка: \* – різниця порівняно з контролем достовірна.

При дослідженні фосфорно-кальцієвого обміну було виявлене достовірне зниження рівня кальцію в крові у всіх обстежених дітей, при цьому у хворих на ІЗЦД без змін МЩКТ він склав  $(2,14 \pm 0,06)$  ммоль/л, а у дітей з остеопатією вміст кальцію був ще нижчим –  $(1,84 \pm 0,05)$  ммоль/л при контролі  $(2,62 \pm 0,14)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Зберігалась висока достовірність різниці кальцію крові і між двома основними групами обстежених дітей – у хворих із незміненою МЩКТ –  $(2,14 \pm 0,06)$  ммоль/л порівняно з  $(1,84 \pm 0,05)$  ммоль/л у пацієнтів з остеопатією ( $p < 0,001$ ). Зростання тяжкості остеопатії супроводжувалось подальшим зниженням рівня кальцію крові і вже при остеопенії III ст. він сягав

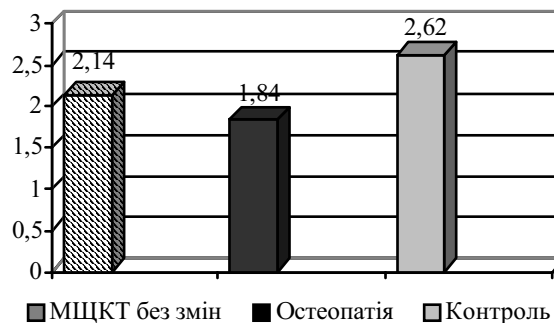


Рис. 3. Рівень кальцію крові у обстежених дітей.

$(1,83 \pm 0,029)$  ммоль/л, а при остеопорозі –  $(1,79 \pm 0,08)$  ммоль/л. В обох випадках гіпокальціємія була достовірно більш виражена порівняно з остеопенією I-II ст. Фосфор крові був достовірно знижений у всіх обстежених дітей, при цьому його рівень практично не відрізнявся як у дітей з нормальною МЩКТ –  $(1,40 \pm 0,05)$  ммоль/л, так і у випадках остеопатії –  $(1,38 \pm 0,07)$  ммоль/л при  $p > 0,05$  (табл. 3, 4).

Таблиця 3

**Показники кальційфосфорного обміну у дітей з ІЗЦД ( $M \pm m$ )**

Стан МЩКТ	К-ть хворих	Кальцій крові, ммоль/л	Фосфор крові, ммоль/л	Кальцій сечі, ммоль/д	Фосфор сечі, ммоль/д
Без змін	23	$2,14 \pm 0,06^*$	$1,40 \pm 0,05^*$	$5,66 \pm 1,18$	$28,14 \pm 2,03$
Знижена	40	$1,84 \pm 0,05^{**}$	$1,38 \pm 0,07^*$	$6,07 \pm 0,73$	$30,63 \pm 1,97$
Контроль	15	$2,62 \pm 0,14$	$1,77 \pm 0,06$	$4,35 \pm 0,70$	$27,50 \pm 1,80$

Примітки:

1) \* – різниця порівняно з контролем достовірна;

2) \*\* – різниця достовірна як порівняно з контролем, так і з незміненою МЩКТ.

Таблиця 4

**Показники кальційфосфорного обміну у дітей з ІЗЦД залежно від ступеня зниження МЩКТ (М±m)**

Стан МЩКТ	К-ть хворих	Кальцій крові, ммоль/л	Фосфор крові, ммоль/л	Кальцій сечі, ммоль/д	Фосфор сечі, ммоль/д
Остеопенія I ст.	17	2,07±0,08*	1,28±0,09*	5,47±1,25	27,14±2,01
Остеопенія II ст.	5	2,02±0,07*	1,40±0,19	5,93±1,37	26,44±2,40
Остеопенія III ст.	8	1,83±0,09**	1,48±0,11	6,75±0,78	35,18±0,98
Остеопороз	10	1,94±0,08*	1,63±0,15	6,74±1,73	35,01±4,71
Контроль	15	2,62±0,14	1,77±0,06	4,35±0,70	27,50±1,80

Примітки:

1) \* – різниця порівняно з контролем достовірна;

2) \*\* – різниця достовірна як порівняно з контролем, так і з остеопенією I-II ст.

У подальшому дослідженні фосфорно-кальцієвого обміну визначалась добова екскреція кальцію та фосфору з сечею. Аналіз отриманих даних показав, що у дітей з ІЗЦД мала місце лише тенденція до підвищення рівня кальційурії, незалежно від стану МЩКТ. Так, у дітей з незміненою МЩКТ добові втрати кальцію з сечею склали (5,66±1,18) ммоль/д, а у випадках остеопатії – (6,07±0,73) ммоль/д при контролі (4,35±0,70) ммоль/д (p>0,05). Більш суттєво кальційурія зростала тільки у дітей з остеопорозом – (7,97±1,8) ммоль/д, але і в цьому випадку зростання було недостовірним (p>0,05).

Аналогічна ситуація мала місце і при визначенні добових втрат фосфору з сечею, рівень якого як у дітей з нормальною МЩКТ – (28,14±2,03) ммоль/д, так і у хворих з остеопатією – (30,63±1,97) ммоль/д – не відрізнявся від контролю – (27,50±1,80) ммоль/д. Не залежав цей показник і від ступеня зменшення МЩКТ (див. табл. 3, 4).

Для прикладу наводимо витяг з історії хвороби № 1053.

Хлопчик В. віком 8 років госпіталізований зі скаргами на спрагу, часте сечовипускання, біль у ногах, загальну слабкість. З анамнезу відомо, що хлопчик хворіє на інсулінозалежний цукровий діабет впродовж року, перебуває на постійній інсулінотерапії.

Дитина від четвертої доношеної фізіологічної вагітності, маса тіла при народженні – 4500 г, закричала зразу. Дитину вигодовували здебільшого коров'ячим молоком, профілактику рахіту не проводили. Період новонародженості – без особливостей. З року – часті респіраторні епізоди, до 5 років переніс декілька пневмоній. Травм і операцій не було. Мати і батько дитини здорові, в сім'ї ще троє здорових дітей. Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені.

При огляді стан дитини середньої тяжкості. Шкіра блідо-рожева, суха, на щоках яскравий “діабетичний рум'янець”, в кутиках рота – заїди. Слизові блідо-рожеві, сухі.

Частота серцевих скорочень – 78 за хв. Діяльність серця ритмічна, тони ослаблені, межі серця не розширені. Частота дихання – 18 за хв. У легенях аускультативно везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Печінка на 2,5 см висту-



пає з-під правої реберної дуги, поверхня гладка, нижній край заокруглений, еластичний, при пальпації не болюча. Симптом Ортнера від'ємний. Селезінка не пальпується. Сечовипускання часте, до 10-12 разів за добу, не болюче. Випорожнення без особливостей.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень.

У загальному аналізі крові – дефіцитна анемія легкого ступеня (еритроцити –  $3,45 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 108 г/л, колірний показник – 0,8).

У біохімічному аналізі крові – гіперхолестеринемія (8,35 ммоль/л), гіпокальціємія (2,13 ммоль/л).

Глікемічний профіль – коливання рівня глюкози у межах 8,6-11,4 ммоль/л.

Глюкозуричний профіль – добовий діурез 1940 мл, глюкозурія – 36 г/д, ацетон не виявлений в жодній порції.

УЗД внутрішніх органів – печінка збільшена, паренхіма підвищеної ехогенності. Жовчний міхур овальний. Підшлункова залоза підвищеної зернистості, нормальних розмірів. Нирки без змін.

Двофотонна рентгенівська денситометрія поперекового відділу хребта: дефіцит кісткової маси на рівні  $L_1$  становить 10 %,  $L_2$  – 14 %,  $L_3$  – 15 %,  $L_4$  – 16 %.

Дитина консультована окулістом, невропатологом, ортопедом, ЛОР-лікарем.

Клінічний діагноз: цукровий діабет, I тип, тяжка форма, стан декомпенсації. Діабетичний гепатоз. Діабетична остеопенія I ступеня. Дефіцитна анемія I ступеня. Лівобічний сколіоз I ступеня.

Призначене лікування: 1) режим палатний; 2) дієта № 9; 3) інсулін: вранці – 4 Од актрапіду і 13 Од протафану, ввечері – 4 Од актрапіду і 9 Од протафану підшкірно; 4) карсил по 1 табл. тричі на добу; 5) аевіт по 1 драже двічі на добу; 6) відеїн-3 по 1 табл. на добу у комплексі з гліцерофосфатом кальцію по 2 табл. тричі на добу впродовж місяця з інтервалом 3 місяці між курсами; 7) цукрознижуючий настій по 150 мл тричі на добу; 8) озокеритові аплікації на ділянку правого підребер'я; 9) масаж місць ін'єкцій.

Впродовж 3 тижнів перебування в стаціонарі стан дитини компенсувався, дитина виписана під нагляд дільничного педіатра з відповідними рекомендаціями.

Щодо корекції порушень мінералізації КТ у дітей з ЦД, то наш досвід доводить досить високу ефективність комбінації вітаміну D (препарат “Відеїн-3”) 2000 МО на добу та гліцерофосфату кальцію у дозі по 0,4 г тричі на добу впродовж 4 тижнів, лікування проводиться курсами тричі на рік. У 16 дітей з діабетичною остеопатією денситометрію проводили повторно з інтервалом у рік, з них 11 пацієнтів (I група) отримували модифіковане лікування, 5 пацієнтів (II група) даної корекції не отримували. Результати проведених досліджень наведені у таблиці 5.

Серед пацієнтів I групи у 72,7% відмічалось підвищення МЩКТ, у 27,3% – МЩКТ залишилась без змін. У всіх дітей II групи мінералізація КТ погіршилась. Таким чином, застосування відеїну-3 в комплексі з гліцерофосфатом кальцію для корекції діабетичної остеопатії у дітей сприяло підвищенню МЩКТ та запобігало прогресуванню у них ОП.



Таблиця 5

Рівень мінералізації кісткової тканини у дітей з ІЗЦД в динаміці ( $M \pm m$ )

Показник, %	I група		II група	
	I обстеження	II обстеження	I обстеження	II обстеження
МЩКТ L <sub>1</sub>	79,63 ± 2,61	84,73 ± 2,93	77,00 ± 4,82	74,00 ± 5,02
МЩКТ L <sub>2</sub>	82,09 ± 1,94	86,00 ± 2,74	81,20 ± 3,51	74,60 ± 3,99
МЩКТ L <sub>3</sub>	84,91 ± 1,83	89,36 ± 2,26	88,00 ± 4,37	82,20 ± 5,16
МЩКТ L <sub>4</sub>	81,45 ± 2,58	88,27 ± 2,80	85,00 ± 4,40	79,60 ± 5,00
МЩКТ L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	82,45 ± 1,82	87,72 ± 2,43	83,80 ± 3,87	78,00 ± 4,77

## Література

1. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: “Одиссей”, 1997. – 216 с.
2. Проблема остеопорозу в педіатрії / І.С. Сміян, С.І. Білозецька-Сміян, Н.В. Банадига та ін. // Пробл. остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 96.
3. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
4. Кулешов Е.В., Илляш И.В. Диабетическая остеоартропатия: Обзор литературы // Хирургия. – 1989. – № 2. – С. 152-157.
5. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторинний остеопороз при ендокринній патології // Пробл. остеології. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 51-57.
6. Олійнык В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М., Орленко В.Л. Эндокринный остеопороз // Пробл. остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 65-78.

#### 4.4. Дифузний токсичний зоб

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – тяжке автоімунне нейроендокринне захворювання, зумовлене підвищеною секрецією тиреоїдних гормонів дифузною збільшеною щитоподібною залозою з ураженням усіх органів і систем людини. Пусковими чинниками його розвитку виступають, в основному, гострі та хронічні психічні травми, перегрівання на сонці, інфекції, інтоксикації, черепномозкова травма, дисфункція інших ендокринних залоз, насамперед статевих. Дія цих факторів спрямована на генетично схильний до тиреотоксикозу організм людини [1].

При ДТЗ виникає ураження практично всіх органів і систем та порушення всіх видів обміну речовин. На даний час відомо близько 70 притаманних ДТЗ симптомів, які можна об'єднати в три основні синдроми: гіпертиреозидизм, офтальмопатія та претибіальна мікседема. При цьому гіпертиреозидизм є явищем постійним, а офтальмопатія і претибіальна мікседема зустрічаються рідко (5% хворих). Крім цього, детальне вивчення діяльності травної системи у хворих на ДТЗ дозволило виділити як окремий прояв гіпертиреозидизму – ентєральний синдром, який зустрічається у 60% хворих на тиреотоксикоз [3].

Останніми роками показано, що істотні зміни у хворих на ДТЗ відмічаються і з боку кісткової системи. Встановлено, що в 56,3% з них рентгенологічно відмічаються чіткі ознаки остеопорозу [6]. У таких хворих спостерігається достовірне зниження рівня іонізованого кальцію крові, підвищення добової екскреції кальцію і фосфору із сечею при нормальних показниках загального кальцію і неорганічного фосфору сироватки крові [4, 6].

У патогенезі цих порушень провідне місце відводять активації катаболізму в кістковій тканині внаслідок гіперпродукції тиреоїдних гормонів Т3 і Т4. Руйнування кісткової матриці призводить до підвищеного виділення з сечею як кальцію, так і фосфору. Розвивається вторинний гіперпаратиреоз як адаптація до втрат кальцію. Останній, у свою чергу, викликає резорбцію кісткової тканини, викликає остеопенічний синдром і остеопороз [5].

Відомо, що у хворих на ДТЗ відбувається прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини – одночасне підвищення швидкості як резорбції, так і утворення кістки. При цьому процеси резорбції переважають над утворенням кістки, що призводить до від'ємного кальцієвого балансу і зниження маси кістки.

Особливо негативний вплив тиреотоксикозу на стан кісткової системи відмічається у жінок, хворих на ДТЗ, в період менопаузи. В них часто розвивається остеопороз і збільшується ризик виникнення переломів кісток [5].

Нами обстежено 44 хворих на ДТЗ у період передопераційної підготовки. Жінок було 41, чоловіків – 3. Зоб III ступеня виявлено в 24 обстежених, IV ступеня – у 20 пацієнтів. Середньотяжка форма тиреотоксикозу відмічена у 19, тяжка – у 25 хворих. Наймолодший хворий було 24 роки, найстарший – 66 років. 21 обстежена жінка була в менопаузі. Тривалість захворювання і антитиреоїдної терапії складала від 6 місяців до 20 років. Мінеральну щільність кісткової тканини досліджували на двофотонному рентгенівському абсорбціометрі ДРХ-А фірми "Lunar".

У результаті проведених досліджень встановлено, що у 43 % хворих МЩКТ (за Т-критерієм) на рівні  $L_1$ - $L_2$  була в межах норми. З них тільки двоє хворих були в менопаузі, інші були віком до 40 років.

Остеопенічний синдром виявлено в 57 % обстежених пацієнтів. З них в 52,9 % спостерігалася остеопенія різного ступеня, а в 47,1% – явний остеопороз. Серед хворих з остеопенічним синдромом тільки одна жінка була віком до 40 років.

В 70 % хворих на ДТЗ з остеопенічним синдромом відмічався ентеральний синдром, що вказує на додаткову ланку патогенезу розвитку порушень кісткової системи у хворих на ДТЗ, пов'язану з мальабсорбцією кальцію.

Для в'яснення особливостей стану кісткової тканини в менопаузальному періоді у хворих на ДТЗ було співставлено результати їх обстежень з репрезентативною за віком групою без патології щитоподібної залози (табл. 1).

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз стану кісткової тканини в осіб в менопаузальному періоді, хворих на ДТЗ, і без патології щитоподібної залози ( $M \pm m$ )**

Показник	Обстежувані без патології щитоподібної залози (n=22)	Хворі на ДТЗ (n=21)	p	
Вік, роки	54,82±1,54	52,38±1,71	–	
Маса тіла, кг	72,59±1,98	61,38±2,39	<0,001	
Зріст, см	163,8±1,6	160,3±1,4	–	
Індекс маси, $кг \cdot м^{-2}$	26,52±0,67	24,30±0,84	<0,01	
BMD	$L_1$	0,99±0,01	0,90±0,03	<0,01
	$L_2$	1,06±0,01	0,95±0,04	<0,05
	$L_3$	1,12±0,02	1,01±0,04	<0,05
	$L_4$	1,11±0,02	1,02±0,04	–
T	$L_1$	-1,17±0,11	-1,96±0,29	<0,05
	$L_2$	-1,14±0,12	-2,10±0,31	<0,01
	$L_3$	-0,66±0,14	-1,60±0,33	<0,05
	$L_4$	-0,72±0,18	-1,52±0,30	<0,05
Z	$L_1$	-0,55±0,15	-1,10±0,22	<0,05
	$L_2$	-0,50±0,15	-1,23±0,26	<0,05
	$L_3$	-0,01±0,17	-0,76±0,29	<0,05
	$L_4$	-0,10±0,19	-0,66±0,28	–
BMC/W	$L_1$	3,10±0,05	2,74±0,12	<0,01
	$L_2$	3,52±0,08	3,08±0,15	<0,05
	$L_3$	3,83±0,08	3,42±0,15	<0,01
	$L_4$	3,84±0,09	3,49±0,13	<0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між обстежуваними без патології щитоподібної залози і хворими на ДТЗ.

Наведені результати вказують на те, що у хворих на ДТЗ відмічається істотно нижча маса тіла та її індекс, ніж у групі порівняння. Ця ознака відноситься до класичних проявів тиреотоксикозу. Поряд з цим, у хворих на ДТЗ виявлено статистично достовірно нижчий рівень показника BMD. На рівні  $L_1$ - $L_3$  він був нижчим на 9,1-10,4 % ( $p < 0,05$ - $0,01$ ). В обстежених хворих спостерігалася істотно нижча

величина показника Т (на рівні  $L_1$ - $L_4$  у середньому на 67,5-142,4%;  $p < 0,05$ - $0,01$ ). Показник Z на рівні  $L_1$ - $L_2$  відмічався нижчим у середньому в 2,0-2,5 рази ( $p < 0,05$ ), на рівні  $L_3$  – в 76,0 разів ( $p < 0,05$ ). Аналогічно у хворих на ДТЗ спостерігалось суттєво нижче співвідношення ВМС/W (на рівні  $L_1$ - $L_4$  – на 9,1 – 12,5%;  $p < 0,05$ - $0,01$ ) [2]. Ці дані переконливо свідчать про те, що у хворих на ДТЗ у менопаузальному періоді відмічається суттєвіше зниження вмісту кальцію в кістковій тканині порівняно з ровесниками без патології щитоподібної залози.

Кореляційний аналіз досліджуваних показників у групах порівняння показав, що у хворих на ДТЗ у менопаузальному періоді спостерігається збільшення числа вірогідних кореляційних зв'язків, вищою є тіснота зв'язку порівняно з аналогічною за віком групою без патології щитоподібної залози. З позицій адаптаційної корелометрії це свідчить про напруження адаптаційних механізмів у хворих на ДТЗ, зниження резервних можливостей організму.

Таким чином, у хворих на ДТЗ у менопаузальному періоді розвивається вторинний остеопенічний синдром. Це вимагає у комплексному лікуванні таких хворих обов'язкової медикаментозної корекції, дотримання умов харчування.

#### Література

1. Шпитальна хірургія /Л.Я. Ковальчук, Ю.П. Спіженко, В.Ф. Сасенко та ін. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 590 с.
2. Руководство по клинической эндокринологии /Под ред. Н.Т. Старковой – Санкт-Петербург, 1996. – 538 с.
3. Ентеральний синдром у клінічному перебігу дифузного токсичного зобу /В.О. Шідловський, І.М. Дейкало, Г.І. П'ятикоп та ін. //Лікарська справа. – 1999. – № 5. – С.92-94.
4. Рожинская Л.Я. Остеопороз: Диагностика нарушенный метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 5. – С. 25-32.
5. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных с дифузным токсическим зобом //Н.К. Ахкубекова, Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская и др. // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 5. – С. 12-16.
6. Поворознюк В.В. Остеопороз // Лікарська справа, – 1997. – №3. – С. 20-27.
7. Романюк Л.Б. Показники кальцій-фосфорного гомеостазу та мінеральна щільність кісткової тканини у дітей, хворих на ендемічний зоб // Тез. VI Міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – с.168.

#### 4.5. Ендемічний зуб у дітей

Найбільш актуальною проблемою сучасної медицини є зубна ендемія. Захворювання щитоподібної залози в структурі дитячої ендокринної патології займають друге місце після цукрового діабету [1-3]. У Тернопільській області кількість хворих на зуб у перерахунку на 1000 дитячого населення складає 35,1. Ендокринний, або так званий вторинний, остеопороз складає 15-20% і розвивається найчастіше у осіб молодого та середнього віку. За даними літератури, він характеризується значною агресивністю та довготривалим перебігом зі спонтанними загостреннями і періодами ремісії. Метаболічні процеси, що відбуваються в кістковій тканині, та її ремоделювання значною мірою визначається функціональним станом гормональної системи, яка зазнає значної трансформації і працює в напруженому ритмі у дитячому та, особливо, підлітковому віці. Рівень позитивного кальцієвого балансу в періоді активного росту (з 9 до 17 років) є найбільшим, отже, важливою умовою повноцінного росту і розвитку дитини є гормональна рівновага, яка практично неможлива в районі зубної ендемії. Напруженість функціонування щитоподібної залози посилюється за наявності у дитини захворювань ротогортла та інфекцій дихальних шляхів, що спричиняють гіпоксію, до якої надзвичайно чутливий даний орган. Значну роль у виникненні зоба відіграють радіаційний та струмогенний фактори. Незбалансоване харчування і патологія шлунково-кишкового тракту патогенетично ведуть до зменшення надходження в організм йоду та амінокислот, що є головними складниками для синтезу тиреоїдних гормонів. Пік захворюваності на зуб припадає на пубертатний та препубертатний вік. Дівчатка схильні до тиреоїдної патології втричі більше ніж хлопчики. Ендемічний зуб у дітей здебільшого перебігає у еутиреоїдній формі, але, за даними літератури, у підлітків патологія щитоподібної залози може супроводжуватись так званим "субклінічним гіпотиреозом",

при якому клінічно недостатність функції не відмічається, але рівень тиреоїдних гормонів у крові знижений [4].

Враховуючи вищевказані фактори, нами обстежено 56 дітей, хворих на зуб. Серед них 50 (89,2%) дівчаток та 6 (9,8%) хлопчиків віком від 5 до 15 років. Структура показників збільшення щитоподібної залози, за даними пальпаторного обстеження, наведена нижче (рис. 1).

Серед супровідної патології левову частку складав хронічний холецистохолангіт – 42 (75,0%) дітей, 11 (21,5%) паралельно страждали на ортопедичну патологію (здебіль-

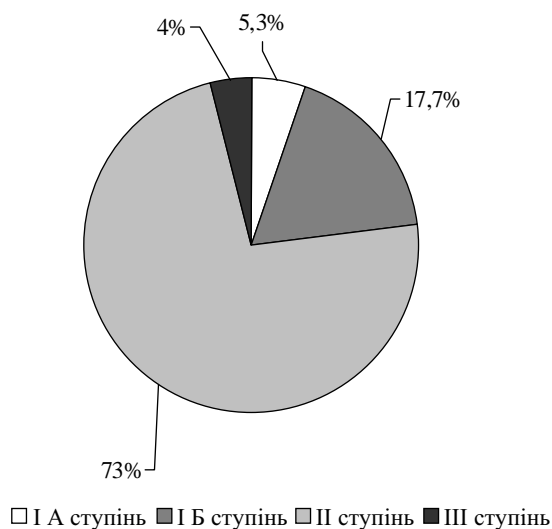


Рис. 1. Структура показників збільшення щитоподібної залози.

шого сколіоз різного ступеня та порушення постави), 9 (16,7%) – залізодефіцитною анемією легкого ступеня, у 5 (9,3%) пацієнтів діагностовано захворювання ротогортла.

При ультразвуковому обстеженні щитоподібної залози виявлено асиметричне збільшення часток, причому вагомо переважає гіперплазія правої частки. Під час лабораторного обстеження рівень кальцію в сироватці крові коливався в межах (1,75-2,50) ммоль/л (при нормі (2,50-2,75) ммоль/л), показники неорганічного фосфору обстеженого контингенту дітей мали тенденцію до підвищення ( $p > 0,5$ ).

Беручи до уваги результати біохімічного аналізу крові, всім дітям проведена рентгенівська денситометрія поперекового відділу хребта з метою виявлення змін з боку мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Результати приведено на рис. 2.

Підсумовуючи дані результати, очевидним є те, що остеопенічні зміни спостерігаються у 56% обстежених, 12,5% мають виражений остеопороз, 10% – остеосклеротичні зміни. Цікаво те, що із 6 хлопчиків у 2 виявлено остеосклероз, 2 – не мали змін МЩКТ і лише у 2 (30,3%) визначались остеопенічні зміни, причому обидва з них хворіли на зоб понад 3 роки.

Провівши аналіз денситограм, можна зробити наступні висновки: дефіцит МЩКТ в середньому складає  $(19,0 \pm 2,3)\%$ ; максимально виражений дефіцит кісткової тканини відмічається у I поперековому хребці (у 34 (60,0%) дітей); остеосклеротичні зміни найбільш виражені у  $L_3$  та  $L_4$ ; вік дітей, у яких виявлені остеопенічні зміни, коливався в межах 12-14 років; при ендемічному зобі II-III ступеня спостерігається максимальний дефіцит МЩКТ. З метою корекції вищевказаних змін у кістковій системі дітям паралельно з препаратами для лікування зоба призначено комплекс засобів з метою корекції остеопенічних змін (ентеросгель, відеїн-Д<sub>3</sub>, кальцемін, ундевіт) та збагачену кальційвмісними продуктами дієту, рекомендовано повторне обстеження через 6-12 місяців.

Для прикладу наводимо витяг з історії хвороби № 1806.

Дівчинка М. віком 11 років поступила в стаціонар зі скаргами на потовщення в ділянці ший, поганий апетит, періодичний біль в правому підребер'ї після фізичного навантаження. З анамнезу захворювання відомо, що дівчинка хворіє на зоб близько двох років, коли вперше виявили збільшення щитоподібної залози, вживала антиструмін, стаціонарно не лікувалась.

Дитина від другої доношеної вагітності, що перебігала на фоні анемії легкого ступеня у другій половині. Народилась з масою тіла 3200 г, була на грудному

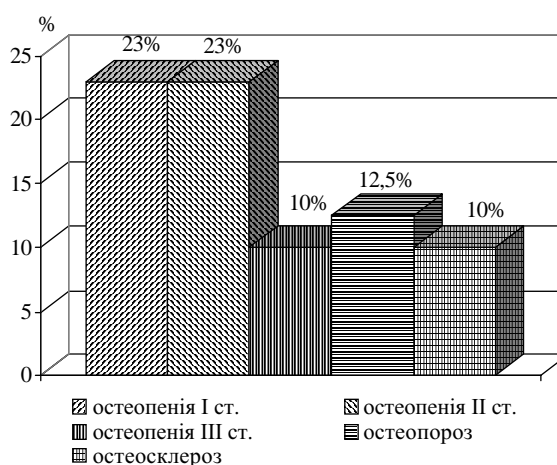


Рис. 2. Результати денситометричного обстеження хворих на зоб дітей

вигодовуванні до 3 міс., далі переведена на коров'яче молоко. Період новонародженості перебігав без особливостей. Періодично хворіла на простудні захворювання. В сім'ї по лінії батька бабуся хворіє на зоб. Алергологічний анамнез не обтяжений.

При огляді стан дитини середньої тяжкості. Шкіра рожева, волога. На долонях обох кистей поодинокі "печінкові зірочки". Слизові звичайного кольору. Щитоподібну залозу видно в нормальному положенні голови, при пальпації – більша дистальної фаланги великого пальця дитини, дифузно щільна, симптомів порушення функції немає. Частота серцевих скорочень – 80 за хв, діяльність серця ритмічна, тони звучні, чисті. Частота дихання – 20 за хв, в легенях при аускультативному дихання везикулярне. Печінка виходить з-під реберної дуги на 2,0 см, поверхня гладка, нижній край заокруглений, при пальпації дещо болюча. Симптом Ортнера слабопозитивний справа. Селезінка не збільшена. Сечовипускання та випорожнення без особливостей.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень: у загальному аналізі крові анемія легкого ступеня (еритроцити –  $3,78 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 110 г/л, колірний показник – 0,9). У біохімічному аналізі крові: гіпокальціємія (Ca – 2,05 ммоль/л). Загальний аналіз сечі без особливостей. УЗД внутрішніх органів: печінка помірно збільшена, ехогенність паренхіми підсилена, жовчний міхур грушоподібної форми, стінки – 3,0 мм, нирки нормальних розмірів, кристали солей в чашково-мисковій системі. Щитоподібна залоза однорідної структури, контури чіткі, вузлів немає. Права та ліва частки – по 7,0 см<sup>3</sup>, перешийок 3,0 мм. Двофазна рентгенівська денситометрія: остеопенія I ступеня, максимальний дефіцит кісткової маси 12 %, середній дефіцит МЩКТ у поперековій ділянці 9,2 %. Концентрація гормонів щитоподібної залози: T<sub>3</sub> – 0,1 нг/нм, T<sub>4</sub> – 4,1 мкг/дл. Враховуючи скарги, анамнез захворювання, об'єктивні дані та результати додаткових методів обстеження встановлено діагноз: ендемічний дифузний зоб II ступеня, еутиреїдна форма. Хронічний холецистохолангіт, неідентифікований середньої тяжкості, в'язлого перебігу. Залізовітамінодефіцитна анемія легкого ступеня. Проведено лікування: йод-актив, холензим, флавін, неуробекс. Окрім цього, призначено корегуючу терапію остеопенічних змін: відеїн-Д<sub>3</sub> по 1000 ОД щодня 2 тижні, кальцемін по 1 таблетці 1 раз на день протягом місяця, ундевіт по 1 драже 3 рази на день протягом місяця. Дитині рекомендовано контрольний огляд з повторною денситометрією через рік.

Проведене дослідження дає змогу стверджувати, що на ендемічний зоб страждають переважно дівчатка препубертатного та пубертатного віку; в структурі супровідної патології ліву частку займає хронічний холецистохолангіт; патологія щитоподібної залози супроводжується гіпокальціємією і дефіцитом кісткової тканини; 68,5 % хворих на зоб дітей мають остеопенічні зміни, за даними денситограм; максимальний дефіцит МЩКТ відмічається у I поперековому хребці.

В комплекс лікування зобу включено препарати для лікування остеопенічних змін, клінічна ефективність їх потребує подальшого вивчення.



**Література**

1. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 6. – С. 12-13.
2. Костик Н.Р. Екологічні аспекти та діагностика тиреопатій у дітей // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 11-12.
3. Паньків В.І., Попович Л.В., Вацеба А.О. Гаврилюк В.М. Епідеміологія захворювань щитоподібної залози в умовах йодної недостатності // Лікарська справа. – 2002. – №1. – С. 31-34.
4. Шевченко І.А., Фадєєв В.В. Субклінічний гіпотиреоз // Проблеми ендокринології. – 2002 – Т. 48, № 2. – С. 13-20.

#### **4.6. Остеопороз при нирковій формі первинного гіперпаратиреозу**

Прищитоподібні залози секретують паратиреоїдний гормон (ПТГ) – один із основних регуляторів обміну кальцію і фосфору в організмі.

У людини переважно є 2 пари прищитоподібних залоз (верхні і нижні), котрі розташовані на задній поверхні щитоподібної залози поза її капсулою біля верхнього і нижнього полюсів кожної долі. Їх розміри складають приблизно від 6×3 до 4×1,5 – 3 мм, загальна маса від 0,05 до 0,5 г.

ПТГ складається із 84 амінокислотних залишків, його молекулярна вага близько 9500. ПТГ секретується імпульсами, його секреція залежить від концентрації іонів кальцію в крові і найбільш інтенсивна у нічні часи.

Основна функція ПТГ спрямована на підтримання гомеостазу кальцію, зниження рівня якого є фізіологічним стимулятором, а підвищення – інгібітором секреції ПТГ. Ця система зворотного зв'язку чітко регулює рівень кальцію у позаклітинній рідині.

ПТГ діє безпосередньо на кістки, нирки і опосередковано – на кишечник. Під впливом ПТГ кальцій виходить з гідроксигепатиту, який складає кристалічну решітку кісткового матриксу. Резорбція кісткової тканини підсилюється за рахунок збільшення активності і кількості остеокластів. В нирках ПТГ пригнічує резорбцію фосфату і підсилює фосфатурію. Одночасно зростає реабсорбція кальцію в каналцях. На кишечник ПТГ має опосередкований вплив. Всмоктування кальцію в тонкій кишці зростає під впливом активного метаболіту вітаміну D-1,25 діоксихолекальциферолу (кальцітріола). Ця сполука стимулює утворення в стінці тонкої кишки специфічного кальційзв'язуючого білка.

Гіперпаратиреоз (ГПТ) – фіброзно-кістозна остеодистрофія – захворювання, зумовлене патологічною гіперпродукцією паратиреоїдного гормону гіперплазованими чи пухлиннозміненими прищитоподібними залозами (ПЩЗ). Найчастіше причиною хвороби є аденома ПЩЗ (90%). Гіперплазія виявляється у 5-7%, множинні ендокринні аденоматози – у 2-3% випадків, злоякісні пухлини – у 0,5%. ГПТ може бути сімейним і спорадичним. Спадковий у 90% випадків є складовою частиною множинного ендокринного аденоматозу I типу і у 50% – II типу.

Розрізняють первинний, вторинний і третинний ГПТ. Первинний може бути зумовлений аденомою ПЩЗ чи їх гіперплазією. Вторинний ГПТ являє собою компенсаторну гіперфункцію і гіперплазію ПЩЗ, які розвиваються в умовах ниркової патології (хронічна ниркова недостатність, каналцевий ацидоз), патології шлунково-кишкового тракту (резекований шлунок, цироз печінки, мальабсорбція), захворювань кісток, а також при недостатності вітаміну D. Третинний ГПТ виникає на фоні вторинного, коли при довготривалій гіперплазії ПЩЗ утворюється аденома з автономним функціонуванням і порушенням механізму зворотного зв'язку між рівнем кальцію у сироватці крові і продукцією ПТГ.

Первинний ГПТ проявляється генералізованим порушенням кальцієвого, фосфатного і кісткового метаболізмів. Поширеність його коливається у межах від 0,15 до 0,52% серед дорослого населення, а захворюваність складає 25 – 30 випадків

на 100000 населення на рік; серед осіб старших 60 років вона сягає 1:1000 – у чоловіків і 2:1000 – у жінок. Жінки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки [3]. Причиною рецидивного нефролітіазу з множинними чи коралоподібними каменями в 10-20 % випадків є первинний ГПТ.

Для цього захворювання властиве прискорення кісткової резорбції, що призводить до генералізованого остеопорозу, вимивання кальцію із кісткового депо і гіперкальціємії. Вплив надлишку ПТГ на нирки проявляється гіперкальціурією, яка викликає пошкодження епітелію ниркових каналців і сприяє утворенню каменів у сечовидільній системі. Гіперкальціємія та гіперкальціурія можуть спричинити відкладання кальцію в нирковій паренхімі (нефрокальциноз) і зниження функції нирок. Для первинного ГПТ характерним є виразкове ураження шлунка, дванадцятипалої кишки, утворення конкрементів у печінкових протоках та підшлунковій залозі.

Поглиблено, з підозрою на ГПТ обстежили 65 хворих на нефролітіаз. Серед них 50 жінок і 15 чоловіків віком від 21 до 48 років. Множинні рецидивуючі камені у 11 випадках були однобічними і у 29 – двобічними. Коралоподібні однобічні камені діагностовані у 9 пацієнтів і двобічні – у 11. Коралоподібні камені єдиної нирки були у 5 хворих. Тривалість захворювання від 2 до 18 років. В минулому 40 хворих перенесли операції з приводу нефролітіазу: нефролітотомію перенесли 35 хворих і нефректомію – 5 (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком, статтю, характером нефролітіазу

Нефролітіаз	Вік, стать		21-30		31-40		41-50		Всього	
	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч
Множинні рецидивуючі однобічні	2	1	1	2	4	1	7	4		
Множинні рецидивуючі двобічні	3	1	15	2	5	3	23	6		
Коралоподібні однобічні	1	–	4	–	2	2	7	2		
Коралоподібні двобічні	3	–	4	–	2	2	9	2		
Коралоподібні єдиної нирки	1	–	2	1	1	–	4	1		
Всього	10	2	26	5	14	8	50	15		

Проводили цілеспрямоване обстеження для виявлення специфічних, клінічних, лабораторних та інструментальних ознак ГПТ. ГПТ як причина рецидивного нефролітіазу діагностований та підтверджений субопераційно і морфологічно у 13 обстежених.

Оскільки проблема ГПТ як одного із вагомих етіологічних чинників остеопорозу на Україні не вивчена, ми провели ретроспективний аналіз діагностичної цінності відомих на сьогодні клінічних, лабораторних та інструментальних ознак ниркової форми первинного гіперпаратиреозу.

Клінічні і лабораторно-інструментальні прояви нефролітіазу враховували в загальній оцінці тяжкості захворювання і стану хворих, проте в даній роботі вони не є предметом дослідження, тому ми їх не наводимо. Зазначимо, що хворих з хронічною нирковою недостатністю на ґрунті нефролітіазу ми до групи обстеження не брали.

При аналізі клінічної симптоматики первинного ГПТ оцінювали частоту симптомів в групі обстежених, та у хворих з підтвердженим ГПТ (табл. 2).

Таблиця 2

## Клінічна симптоматика захворювання у обстежених хворих

Симптоми	Частота	Кількість хворих (n=65)	В тому числі з ГПТ (n=13)
Загальна м'язова слабкість		18 (27 %)	13 (100 %)
Психоемоційні розлади		21 (32 %)	5 (39 %)
Спрага		12 (18 %)	9 (69 %)
Поліурія, ніктурія		17 (26 %)	13 (100 %)
Втрата апетиту		31 (47 %)	5 (39 %)
Шлунково-кишкові розлади		11 (17 %)	4 (31 %)
Біль у ступнях і гомілках		9 (14 %)	7 (54 %)
Біль у колінних і кульшових суглобах		3 (5 %)	–
Мігруючий біль у кістках		2 (3 %)	1 (8 %)
Хвороби зубів		5 (8 %)	4 (31 %)

Достовірними симптомами ГПТ є загальна м'язова слабкість, особливо у м'язах нижніх кінцівок, поліурія з переважанням сечовипускання в нічний час. Вірогідними симптомами ГПТ можуть бути спрага, біль у ступнях і гомілках, психоемоційна неврівноваженість, зниження апетиту та шлунково-кишкові розлади (нудота, зрідка блювання, безпричинний біль у животі, нестійке випорожнення), хвороби зубів у пацієнтів молодого віку.

Інструментальна і лабораторна діагностика включала рентгенологічні і сонографічні дослідження, вивчення показників обміну кальцію (табл. 3).

Таблиця 3

## Частота ознак ГПТ у обстежених пацієнтів

Обстеження	Частота	Кількість хворих (n=65)	В тому числі з ГПТ (n=13)
Зниження мінеральної щільності поперекових хребців		27 (42 %)	13 (100 %)
Субперіостальна резорбція фалангових кісток кисті		4 (6 %)	4 (31 %)
Нефрокальциноз		13 (20 %)	13 (100 %)
Гіперкальціємія		19 (29 %)	13 (100 %)
Гіперкальціурія		21 (32 %)	13 (100 %)
Гіпостенурія		24 (37 %)	13 (100 %)
Лужна фосфатаза		23 (35 %)	13 (100 %)

Вміст кальцію вище 2,55 ммоль/л, а добову екскрецію кальцію більше 400 мг на добу вважали патологічно зміненими. Визначення рівня паратгормону у аналізованих хворих не проводилось. У всіх обстежених виявлені рентгенологічні і сонографічні ознаки нефролітіазу. Денситометрія поперекових хребців на апараті "Лунар" дозволила у 27 пацієнтів констатувати суттєві зміни кісткової тканини. Серед них було 18 хворих у віці більше 40 років, в тому числі 12 жінок у менопаузі. Незалежно від віку і статі зміни кісткової тканини мали місце у хворих на ГПТ.

Дані про частоту первинного ГПТ як причину нефролітіазу представлені у табл. 4.

Таблиця 4

## Частота первинного ГПТ серед обстежених хворих на нефролітіаз

Нефролітіаз	Кількість хворих		Всього обстежених		Діагностований ГПТ							
	ж	ч	ж	ч	21-30		31-40		41-50		Всього	
					ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч
Множинні рецидивуючі однобічні	7	4	–	–	1	1	–	–	1	1	–	–
Множинні рецидивуючі двобічні	23	6	1	–	1	–	–	1	2	1	–	–
Коралоподібні однобічні	7	2	–	–	1	–	1	–	2	–	–	–
Коралоподібні двобічні	9	2	–	–	1	1	2	–	3	1	–	–
Коралоподібні єдиної нирки	4	1	–	–	1	1	–	–	1	1	–	–
Всього	50	15	1	–	5	3	3	1	9	4	–	–

Серед пацієнтів з множинним нефролітіазом первинний ГПТ як етіологічний фактор встановлений у 5 з 40 хворих (12,5%), а у випадках коралоподібних каменів – у 8 з 25 (32,0%).

Отже, з обстежених 65 хворих на нефролітіаз у 13 (20,0%) з них причинним фактором був первинний ГПТ. Серед них було 9 жінок (69,0%) і 4 чоловіки (31,0%) у віці від 21 до 50 років (табл.4).

Для вивчення залежності змін мінеральної щільності поперекових хребців і обміну кальцію від тривалості хвороби і її характеру хворих на ниркову форму ГПТ розділили на 2 групи. В основу поділу поклали зміни в хребцях, характерні для остеопенії і остеопорозу (табл.5).

Таблиця 5

## Розподіл хворих за станом кісткової тканини хребців

Нефролітіаз	Зміни кісткової тканини	Остеопенія T – (1-2,5)		Остеопороз T < 2,5	
		ж	ч	ж	ч
Множинні рецидивуючі однобічні		1	1	–	–
Множинні рецидивуючі двобічні		2	1	–	–
Коралоподібні однобічні		1	–	1	–
Коралоподібні двобічні		–	–	3	1
Коралоподібні єдиної нирки		–	–	1	1

З остеопенічним синдромом було 6 пацієнтів: 4 жінки віком 22, 34, 35, 45 років і 2 чоловіки віком 37 і 49 років. Патологія нирок у цій групі хворих була такою: множинні рецидивуючі однобічні камені (2), двобічні (3) і коралоподібний однобічний (1). Остеопоротичний синдром мав місце виключно у пацієнтів з коралоподібними конкрементами. Серед них було 5 жінок віком 32, 33, 36, 43 і 45 років та 2 чоловіки віком 34 і 38 років. Тривалість захворювання очевидно не визначає розвиток остеопенії чи остеопорозу, бо у хворих на рецидивний нефролітіаз вона складала від 3 до 18 років, а у випадках коралоподібних каменів – від 3 до 9 років.

Вміст кальцію в крові та екскреція його з сечею представлені в таблиці 6.

Таблиця 6

**Вміст кальцію в крові та рівень кальційурії у хворих на ниркову форму первинного ГПТ**

Групи обстежених Показники	Здорові n = 14	Остеопенія n = 6	Остеопороз n = 7
Загальний кальцій крові (ммоль/л)	2,49±0,06	3,21±0,05 p <sub>1</sub> < 0,001	2,93±0,03 p <sub>2</sub> < 0,001
Кальційурія (мг/л)	302±27	435±25 p <sub>1</sub> < 0,01	568±31 p <sub>2</sub> < 0,01

Примітки: p<sub>1</sub> – відносно здорових, p<sub>2</sub> – відносно хворих з остеопенією.

Результати досліджень вмісту кальцію у крові та екскреції його з сечею у обох групах засвідчили про підвищене значення цих показників у порівнянні з нормою. Проте зміни їх в порівнянні між групами хворих були не однозначними. Так, у пацієнтів з остеопоротичним синдромом рівень кальцію у крові був достовірно нижчим, а екскреція кальцію з сечею достовірно вища, ніж у хворих з остеопенічними змінами у хребцях.

Субперіостальна резорбція кісток кисті виявлена нами у 4 з 13 хворих на ГПТ і мала місце виключно у хворих з остеопоротичним синдромом.

Зміни активності лужної фосфатази сироватки крові в обох групах хворих були патологічними (збільшена активність), проте у порівнянні між групами хворих достовірно не різнились (при остеопенічному синдромі (12,2±0,38) і при остеопоротичному – (10,8±0,43) од.).

При клінічному обстеженні хворих в ділянці шиї патологічних утворів не виявили. Ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія ділянки шиї також не виявили утворів.

Всі хворі оперовані під ендотрахеальним наркозом. Вважаємо вибір цього методу знеболення принциповим, оскільки він дозволяє виконати повноцінну ревізію ділянки шиї, частково загруднинного простору, тобто ділянок вірогідного розміщення прищитоподібних залоз.

Дані про виконані оперативні втручання представлені в таблиці 7.

У післяопераційний період у всіх хворих спостерігали транзиторний гіпопаратиреоз, який у 11 випадках компенсувався призначенням препаратів кальцію. І після їх відміни через 8-10 днів клінічно не проявлявся, а у двох випадках після видалення гіперплазованих залоз він трансформувався у гіпопаратиреоз легкого та середнього ступеня тяжкості.

При виписці із стаціонару на 9-11-й день після операції рівень кальціємії у 11 хворих визначався у межах від 2,46 до 2,55 ммоль/л (2,49±0,06) і був достовірно нижчим від показників до операції (p<0,001). У двох хворих з клінічними ознаками гіпопаратиреозу рівень кальцію в крові знаходився в межах від 2,36 до 2,41 ммоль/л, а під час приступів судом був на рівні від 1,98 до 2,21 ммоль/л. Призначення цим хворим рокалтролу та препаратів кальцію у рекомендованих дозах покращувало їх стан, але не ліквідувало ознак гіпопаратиреозу.

Таблиця 7

**Характер нефролітіазу, операційні дані, об'єм виконаних операцій і їх результати**

Характер нефролітіазу	Субопераційні і морфологічні дані	К-ть хворих, стать	Об'єм виконаних операцій	Віддалені результати
Множинні рецидивуючі одnobічні	Гіперплазія 3 залоз з 4	1ж	Видалення 3 залоз	Гіпопаратиреоз легкий
	Гіперплазія 1 залози з 4	1ч	Видалення 1 залози	Добрий
Множинні рецидивуючі двобічні	Гіперплазія 2 залоз з 4	2ж	1.Видалення 2 гіперплазованих і однієї незміненої залози.	Гіпопаратиреоз середньої тяжкості
	Гіперплазія 1 залози	1ч	2.Видалення 2 гіперплазованих залоз. 3.Видалення 1 гіперплазованої залози	Добрий Добрий
Коралоподібні одnobічні	Аденома	2ж	Видалення аденоми	Добрий
Коралоподібні двобічні	Аденома	3ж 1ч	Видалення аденоми	Добрий
Коралоподібні єдиної нирки	Аденома	1ж 1ч	Видалення аденоми	Добрий

На 9-11-й день після операції відмічали зниження екскреції кальцію з сечею та активності лужної фосфатази у крові. Проте ці зміни у порівнянні з даними до операції були статистично не достовірними.

Контрольне обстеження через 11-13 місяців після операції проведене у 4 пацієнтів з доопераційними ознаками остеопенії та у 6 – з ознаками остеопорозу (табл. 8). Хворі з післяопераційним гіпопаратиреозом не обстежувались.

Таблиця 8

**Вміст кальцію в крові та екскреція кальцію через рік після операції з приводу первинного ГПТ**

Групи обстежених Показники	Остеопенія		Остеопороз	
	До операції n = 6	Через рік після операції n = 4	До операції n = 7	Через рік після операції n = 6
Загальний кальцій крові (ммоль/л)	3,21±0,05	2,43±0,12 p<0,001	2,93±0,03	2,49±0,09 p<0,01
Кальційурія (мг/л)	435±25	318±34 p<0,01	568±31	327±41 p<0,001

Примітка: p – відносно даних до операції.

Загалом можна відзначити, що через рік після операції показники обміну кальцію знаходяться в межах норми, відбуваються позитивні зміни в кістковій тканині. Це підтверджується результатами денситометричних досліджень. З 4 обстежених пацієнтів з доопераційними ознаками остеопенії у хребцях лише у однієї пацієнтки віком 45 років з одnobічним коралоподібним нефролітіазом залишилися майже без



змін показники мінеральної щільності хребців. Показники обміну кальцію у цієї хворої визначались у межах норми.

У хворих з остеопоротичними змінами хребців через рік мінеральна щільність кістки змінилась на краще. З 6 обстежених у 4 вони відповідали ознакам остеопенії, а у двох збільшилась мінеральна щільність з 2,9 до 2,5 ум.од., субперіостальна резорбція фалангових кісток кисті у двох хворих зникла, а у двох її інтенсивність зменшилась.

При ультрасонографії позитивних змін у нирках не виявлено. Як інтенсивність нефрокальцинозу так і розміри коралоподібних конкрементів не змінились. Клінічний перебіг нефролітіазу змінився на краще. У хворих з рецидивуючим нефролітіазом після операції не спостерігались ниркові кольки, патологічні зміни в сечі зникли. У пацієнтів з коралоподібними каменями зменшились клінічні і лабораторні прояви супутнього піелонефриту.

### Література

1. Джумбаев М.О., Выродов Н.С. Диагностика и лечение паратиреоаденом // Хирургия. – 1991. – № 4. – С. 16–17.
2. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
3. Лесняк О.М. Питание и здоровый образ жизни в профилактике и лечении остеопороза // Клиническая медицина. – 1998. – № 3. – С. 4-7.
4. Лукьянчиков В.С., Калинин А.П. Остеопороз // Клиническая медицина. – 1997. – С. 20-23.
5. Петров В.Ю., Кузьмичев В.С. Осложненные формы гиперпаратиреоза и ретроспективный анализ диагностических ошибок на ранних стадиях болезни // Заболевания щитовидной и околощитовидных желез: Всесоюз. симп. по хирург. эндокринологии. – Харьков, 1991. – С. 84-85.
6. Поворознюк В.В. Остеопороз // Лікарська справа. – 1997. – № 3. – С.20-27.
7. Руководство по клинической эндокринологии. / Под ред. Н.Т. Старковой. – С.Пб.: Питер, 1996. – 544 с.
8. Fries J.F. Prevention of osteoporotic fractures: possibilities the role of exercise, and limitations // Scand. J. Rheum. – 1996. – Vol.25, Suppl.103. –P. 6-10.

#### 4.7. Первинний гіпотиреоз

Під нашим спостереженням перебувало 23 хворих на первинний гіпотиреоз віком від 20 до 66 років. Тривалість захворювання (час від моменту встановлення діагнозу і початку замісної терапії тиреоїдними гормонами) становила від 3 до 29 років. Середньодобова доза L-тироксину, яку отримували пацієнти, складала  $(135,5 \pm 17,5)$  мкг. Серед обстежених було 15 жінок і 8 чоловіків. Два хворих поступили у стадії компенсації, 7 – у субкомпенсації, 14 – у декомпенсації. Під стадією компенсації розуміли відсутність скарг і нормальний рівень тиреотропного гормону (ТТГ) на фоні лікування L-тироксином; стадію субкомпенсації встановлювали за відсутності клінічних ознак гіпотиреозу, але при підвищеному рівні ТТГ; а декомпенсації – при появі скарг або клінічних ознак захворювання поряд з підвищеним рівнем ТТГ.

Причинами гіпотиреозу були: вроджені вади щитоподібної залози – аплазії (у 3 хворих); субтотальна резекція щитоподібної залози з приводу дифузного токсичного зобу (у 5 осіб); автоімунний тиреоїдит (у 4 обстежених). У 9 пацієнтів причин розвитку гіпотиреозу виявлено не було.

Контрольну групу склали 20 клінічно еутиреоїдних донорів крові у віці від 19 до 52 років.

Усім хворим було проведено визначення рівня тироксину і ТТГ в динаміці, а також рентгенологічне дослідження гіпофіза з метою виключення аденоми. Дослідження фосфорно-кальцієвого обміну, процесів ремоделювання кісток та МЩКТ включало вивчення таких параметрів:

- концентрація кальцію в сироватці крові та добовій кількості сечі;
- концентрація фосфатів в сироватці крові та добовій кількості сечі;
- активність лужної фосфатази;
- проведення двофотонної рентгенівської остеоденситометрії.

Дослідження стану кістково-суглобової системи було проведено у 23 хворих на гіпотиреоз. У 14 (60,8%) хворих при активному опитуванні виявлено, що найбільш частими скаргами були: біль в руках і ногах постійного характеру, великих і дрібних суглобах рук і ніг, в ділянці хребта. Одночасно пацієнти скаржилися на відчуття слабкості, парестезії, судомні посмикування м'язів рук і ніг.

Оцінка остеоденситограм свідчить про наявність демінералізації кісток у хворих зі зниженою функцією щитоподібної залози. У табл. 1 подано абсолютні показники МЩКТ, відсоток від значення Young adult та коефіцієнт відхилення T у поперековому відділі хребта у хворих на гіпотиреоз.

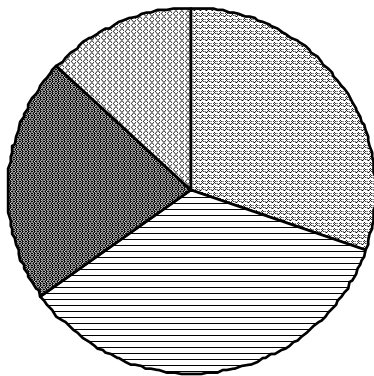
Отримані дані свідчать, що в обстежених хворих на гіпотиреоз переважало зниження мінералізації хребців, яке було більше вираженим в  $L_1$  та  $L_4$ . Тобто мінеральна щільність наростала від  $L_1$  до  $L_3$ , в той час як на рівні  $L_4$  була на 8,6 % меншою, ніж на рівні  $L_3$ , що може свідчити про посилене функціональне навантаження на даний хребець. При цьому спостерігалася велика дисперсія отриманих результатів. Так, МЩКТ у хворих на гіпотиреоз в  $L_1$  знаходилася в межах від 0,691 до 1,269 г/см<sup>2</sup>, в  $L_2$  – від 0,872 до 1,304 г/см<sup>2</sup>, в  $L_3$  – від 0,984 до 1,387 г/см<sup>2</sup>, в  $L_4$  –

Таблиця 1

## Показники МЩКТ у хворих на первинний гіпотиреоз

Показники МЩКТ	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1-4</sub>
BMD, г/см <sup>2</sup>	0,87±0,12	1,05±0,13	1,07±0,12	0,98±0,10	0,98±0,11
T, ум. од.	-1,03±0,89	-0,69±0,54	-0,24±0,46	-0,81±0,76	-0,74±0,56
Young adult, %	94,2±8,9	96,6±9,6	97,5±10,2	93,9±9,5	95,7±9,9

від 0,934 до 1,301 г/см<sup>2</sup>. Тому рівень показника Young adult коливався в межах від 125 до 81 %, а показника T – від (-2,8) до 2,6 ум. од. Загалом у 8 (34,8 %) обстежених хворих на гіпотиреоз виявлено остеопенію різного ступеня тяжкості, у 5 (21,8 %) пацієнтів діагностовано остеопороз, у 3 (13,0%) – остеосклероз, у 7 (30,4%) МЩКТ була в межах норми (рис.1).



■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4

Рис. 1. Частота порушень МЩКТ у хворих на гіпотиреоз: 1 – норма; 2 – остеопенія; 3 – остеопороз; 4 – остеосклероз.

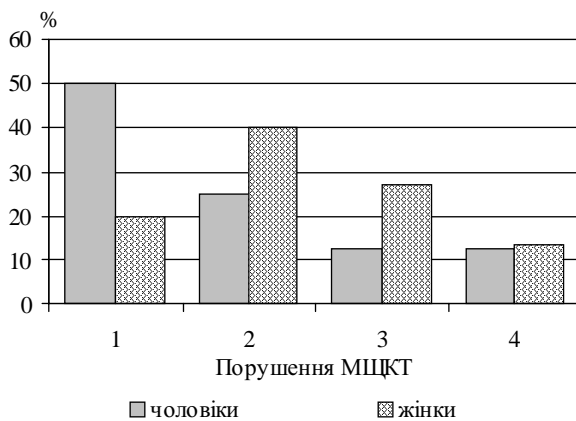


Рис. 2. Частота порушень МЩКТ у хворих на гіпотиреоз залежно від статі: 1 – норма; 2 – остеопенія; 3 – остеопороз; 4 – остеосклероз.

Отримані різноспрямовані зміни мінеральної щільності кісток в обстежених хворих на гіпотиреоз вимагали більш детального аналізу можливих причин виявлених порушень. Тому на рисунках представлено частоту порушення МЩКТ у хворих на гіпотиреоз із урахуванням статі, вікового фактора, тривалості і причини захворювання, стадії компенсації, індексу маси тіла (ІМТ). Аналіз отриманих даних показав, що у чоловіків остеопенія і остеопороз спостерігалися рідше, ніж у жінок, а саме: у чоловіків частота остеопенії складала 25,0%, остеопорозу – 12,5%, у той час як у жінок – 40,0% і 26,7% випадків, відповідно, при цьому остеосклероз був виявлений у приблизно однаковому відсотку обстежених (12,5% чоловіків і 13,3% жінок) (рис. 2).

При порівнянні остеоденситограм пацієнтів різних вікових груп виявлено, що з віком частота і тяжкість випадків зниження кісткової щільності зростає (рис. 3). Так, у віці від 20 до 40 років (7 хворих) у більшості (57,2 %) пацієнтів відхилень МЩКТ від норми не було, остеопенія спостерігалася в 28,6 % випадків, а в решти пацієнтів (14,2%) було виявлено остеосклероз. У групі, до якої увійшли пацієнти віком від 40 до 60 років (12 хворих), мінеральна щільність кісток знаходилася в

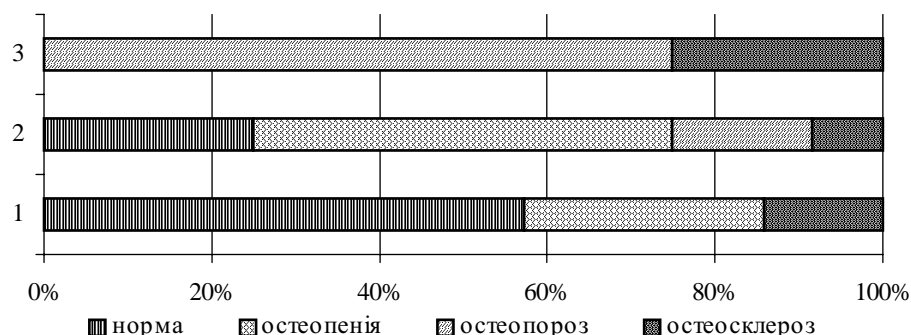


Рис. 3. Частота порушень МЦКТ залежно від віку хворих на гіпотиреоз: 1 – 20-40 років; 2 – 40-60 років; 3 – понад 60 років.

межах норми в 25,0 % осіб, остеопенія спостерігалася найбільш часто (50,0 %), остеопороз розвинувся у 16,7 % пацієнтів, остеосклероз було виявлено у 8,7 % хворих. У групі обстежених у віці понад 60 років (4 пацієнти) у 75,0 % осіб спостерігався остеопороз, а в решти – остеосклероз. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури [1, 2] про те, що жіноча стать і похилий вік є факторами ризику розвитку остеопорозу. Виявлені зміни можуть бути пов'язані із віковою перебудовою організму, оскільки естрогени мають протекторну дію на кісткову тканину, а зменшення їх кількості, починаючи з пременопаузального періоду, сприяє посиленню катаболічних процесів у кістках.

Найбільш виражений негативний вплив на щільність кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання (рис. 4).

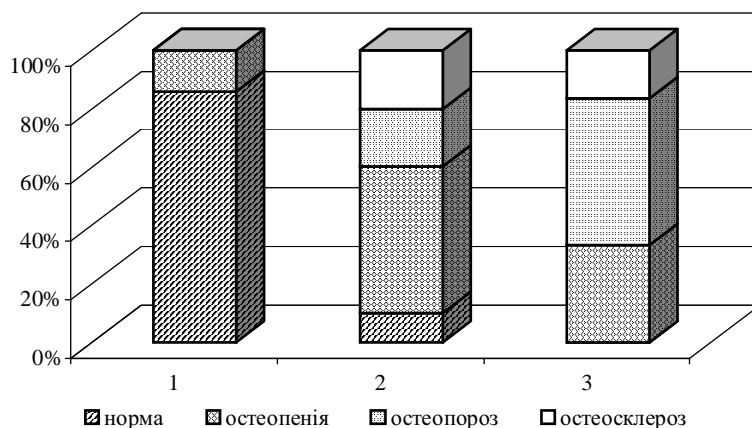


Рис. 4. Частота порушення МЦКТ у хворих на гіпотиреоз залежно від тривалості захворювання: 1 – тривалість захворювання до 5 років; 2 – тривалість захворювання від 5 до 15 років; 3 – тривалість захворювання понад 15 років.

Так, при тривалості захворювання до 5 років (7 пацієнтів) остеопенія діагностована лише у 14,3 % хворих, в той час як в решти осіб відхилень від норми виявлено не було. І хоча частота випадків остеопенії у групі хворих із тривалістю захворювання від 5 до 15 років (10 чоловік) була більшою (50,0 %), ніж у пацієнтів із

тривалістю захворювання понад 15 років (6 обстежуваних) і склала 33,3%, проте остеопороз у хворих із більшою тривалістю захворювання спостерігається у 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані дані корелюють з тривалістю вживання пацієнтами замісної терапії гормонами щитоподібної залози та підтверджуються даними літератури [3].

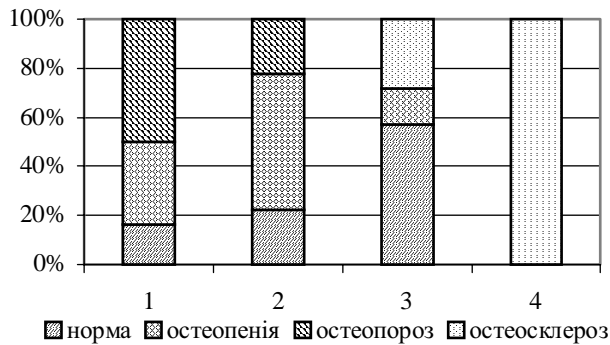


Рис. 5. Частота порушень МЦКТ у хворих на гіпотиреоз залежно від ІМТ: 1 – ІМТ 19-25; 2 – ІМТ 25-29,9; 3 – ІМТ 30-34,5; 4 – ІМТ понад 35.

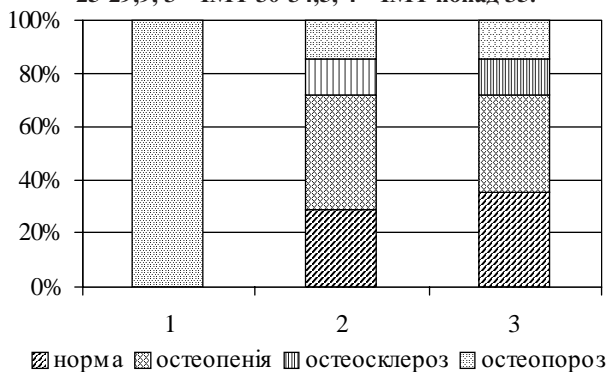


Рис. 6. Частота порушення МЦКТ у хворих на гіпотиреоз із різними стадіями компенсації: 1 – компенсація; 2 – субкомпенсація; 3 – декомпенсація.

ливою навіть до невеликих доз тиреоїдних гормонів [4, 5]. Крім того, замісна терапія може відновити чутливість кісткової тканини до паратгормону, нормалізація підвищеного рівня якого відбувається досить повільно [6]. У процесі замісної терапії гіпотиреозу відбувається прискорення метаболізму кісткової тканини, що сприяє поступовій демінералізації останньої, ступінь якої зростає при збільшенні тривалості прийому тиреоїдних препаратів на фоні низької пікової маси кісткової тканини. Проведені нами денситометричні дослідження підтверджують вищевказане.

Проведений аналіз впливу причин розвитку гіпотиреозу на порушення МЦКТ показав, що у хворих з вродженою патологією щитоподібної залози (частота вродженого гіпотиреозу в зубних регіонах, навіть при помірному дефіциті йоду, може досягати 10-11%, в той час як в регіонах з достатнім надходженням йоду частота

Нами також відмічено, що підвищена маса тіла, яка часто є однією із ознак гіпотиреозу, значно знижує ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у хворих. Саме у цих пацієнтів відмічено підвищення МЦКТ і розвиток остеосклеротичних явищ (рис. 5).

У хворих із стадією декомпенсації і субкомпенсації порушення мінеральної щільності кісток спостерігається рідше, ніж у пацієнтів із тривалою і стійкою компенсацією патологічного процесу (рис. 6). Це дозволяє припустити посилення катаболічних процесів у білковій матриці кісток в міру компенсації гіпотиреозу на фоні замісної терапії тиреоїдними препаратами. Необхідно підкреслити, що базова терапія гіпотиреозу тиреоїдними гормонами приводить до активації обмінних процесів у кістковій тканині, яка, особливо при гіпотиреозі, є чутливою навіть до невеликих доз тиреоїдних гормонів [4, 5]. Крім того, замісна терапія може відновити чутливість кісткової тканини до паратгормону, нормалізація підвищеного рівня якого відбувається досить повільно [6]. У процесі замісної терапії гіпотиреозу відбувається прискорення метаболізму кісткової тканини, що сприяє поступовій демінералізації останньої, ступінь якої зростає при збільшенні тривалості прийому тиреоїдних препаратів на фоні низької пікової маси кісткової тканини. Проведені нами денситометричні дослідження підтверджують вищевказане.

врожденного гіпотиреозу складає в середньому 1:4000 новонароджених [7]) остеопороз розвивався найбільш часто (66,7%). Це може бути зумовлено тривалою замісною терапією тиреоїдними препаратами з метою компенсації фізіологічних і біохімічних порушень (що виникають при недостатності ендогенного тироксину). Вважають, що замісна гормональна терапія, поряд із малою піковою кістковою масою, є фактором ризику остеопорозу і остеопенії. У хворих з ідіопатичним та післяопераційним гіпотиреозом частота порушення МЦКТ приблизно однакова. При гіпотиреозі, викликаному аутоімунним тиреоїдитом, випадків остеопенії виявлено не було, проте спостерігався остеопороз у 25,0% хворих (рис. 7). Разом з тим, невелика кількість спостережень не дозволяє зробити об'єктивних і узагальнених висновків щодо змін МЦКТ при даній патології щитоподібної залози.

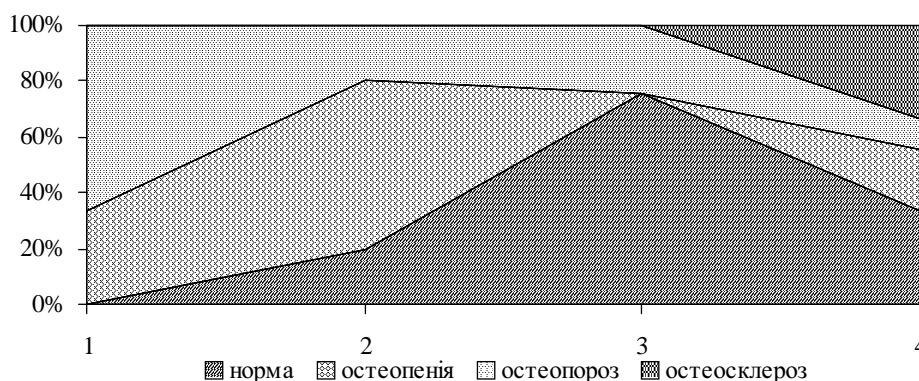


Рис. 7. Частота зміни МЦКТ у хворих залежно від причини виникнення гіпотиреозу: 1 – вроджений; 2 – післяопераційний; 3 – аутоімунний тиреоїдит; 4 – ідіопатичний гіпотиреоз.

Проведені нами дослідження з визначення рівня неорганічного фосфору та загального кальцію у сироватці крові та їх екскреції з сечею свідчать про недостатню діагностичну інформативність даних біохімічних маркерів зміни МЦКТ [2]. Так, рівень кальціємії у хворих на гіпотиреоз коливався в межах від 2,12 до 2,63 ммоль/л, тобто знаходився в межах норми. Середньостатистичний параметр достовірно не відрізнявся від рівня загального кальцію у пацієнтів контрольної групи ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Рівень неорганічного фосфору в сироватці хворих на первинний гіпотиреоз змінювався в межах від 0,84 до 1,16 ммоль/л, що не виходило за межі показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

**Показники кальцій-фосфорного обміну та активності лужної фосфатази у хворих на первинний гіпотиреоз залежно від статі пацієнтів**

Група хворих	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза ммоль/(год·л)	Кальцій сечі, мг/д	Фосфор сечі, г/д
Контроль	2,50±0,11	0,97±0,09	1,42±0,38	228,2±44,3	1,94±0,73
Всього	2,47±0,02	1,03±0,04	1,48±0,34	197,8±39,9	2,08±0,84
Чоловіки	2,50±0,09	1,01±0,06	1,43±0,43	198,1±24,2	2,11±0,78
Жінки	2,41±0,08	1,04±0,05	1,51±0,32	251,4±56,2	1,78±0,65

При аналізі показників загального кальцію і неорганічного фосфору в крові хворих на гіпотиреоз різних вікових груп значних відмінностей між ними і контрольною групою виявлено не було (табл. 3). Проте у хворих старших за 60 років спостерігалась тенденція до наростання фосфатемії, а також зниження рівня кальціємії у цій же віковій групі. При цьому показник рівня кальцію сироватки крові достовірно відрізнявся від такого у хворих інших вікових груп, а також контролю.

Таблиця 3

**Показники кальцій-фосфорного обміну та активності лужної фосфатази у хворих на первинний гіпотиреоз залежно від віку пацієнтів**

Група хворих	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза ммоль/(год·л)	Кальцій сечі, мг/д	Фосфор сечі, г/д
Контроль	2,50±0,11	0,97±0,09	1,42±0,38	228,2±44,3	1,94±0,73
Всього	2,47±0,02	1,03±0,04	1,48±0,34	197,8±39,9	2,08±0,84
20-40 р.	2,51±0,08	0,95±0,07	1,59±0,49	201,2±21,4	2,21±0,74
40-60 р.	2,46±0,05	1,03±0,07	1,48±0,37	198,3±43,2	1,87±0,67
> 60 р.	2,23±0,10*	1,07±0,06	1,39±0,23	268,1±37,9	1,74±0,59

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Вивчення показників кальціємії і фосфатемії у хворих на гіпотиреоз залежно від тривалості і причини захворювання не виявило значних відмінностей (табл. 4,5).

Таблиця 4

**Показники кальцій-фосфорного обміну та активності лужної фосфатази у хворих на первинний гіпотиреоз з різною тривалістю захворювання**

Група хворих	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза ммоль/год·л)	Кальцій сечі, мг/д	Фосфор сечі, г/д
Контроль	2,50±0,11	0,97±0,09	1,42±0,38	228,2±44,3	1,94±0,73
Всього	2,47±0,02	1,03±0,04	1,48±0,34	197,8±39,9	2,08±0,84
< 5 р.	2,49±0,06	0,98±0,09	1,44±0,48	194,2±29,8	1,87±0,57
5-15 р.	2,44±0,12	1,02±0,11	1,42±0,38	206,3±44,2	1,98±0,61
> 15 р.	2,38±0,10	1,05±0,07	1,57±0,37	241,4±35,8	1,96±0,72

Таблиця 5

**Показники кальцій-фосфорного обміну та активності лужної фосфатази у хворих на первинний гіпотиреоз різного генезу**

Група хворих	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза ммоль/(год·л)	Кальцій сечі, мг/д	Фосфор сечі, г/д
Контроль	2,50±0,11	0,97±0,09	1,42±0,38	228,2±44,3	1,94±0,73
Всього	2,47±0,02	1,03±0,04	1,48±0,34	197,8±39,9	2,08±0,84
Вроджений	2,32±0,08	1,04±0,07	1,56±0,34	203,2±49,4	2,07±0,49
Післяопераційний	2,33±0,10	1,05±0,04	1,43±0,42	197,6±38,5	1,96±0,51
Автоімунний тиреоїдит	2,49±0,09	0,94±0,06	1,47±0,36	183,2±47,3	1,97±0,71
Ідіопатичний	2,46±0,11	0,96±0,06	1,52±0,34	198,7±31,6	1,86±0,78



Представлені значення кальціємії і фосфатемії у хворих на гіпотиреоз залежно від стадії компенсації захворювання дозволили відзначити тенденцію до зниження середньої концентрації загального кальцію у крові хворих з декомпенсованим гіпотиреозом порівняно з відповідними показниками хворих у стані тривалого еутиреозу. Проте значущих відмінностей рівня фосфатемії у хворих з декомпенсованим і компенсованим гіпотиреозом виявлено не було (табл. 6).

Таблиця 6

**Показники кальцій-фосфорного обміну та активності лужної фосфатази у хворих на первинний гіпотиреоз залежно від стадії компенсації**

Група хворих	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза ммоль/(год·л)	Кальцій сечі, мг/д	Фосфор сечі, г/д
Контроль	2,50±0,11	0,97±0,09	1,42±0,38	228,2±44,3	1,94±0,73
Всього	2,47±0,02	1,03±0,04	1,48±0,34	197,8±39,9	2,08±0,84
Стадія компенсації	2,32±0,14	1,05±0,11	1,58±0,68	264,7±39,2	1,81±0,59
Стадія субкомпенсації	2,41±0,09	1,02±0,07	1,49±0,34	184,3±41,2	2,02±0,54
Стадія декомпенсації	2,49±0,12	0,99±0,12	1,46±0,68	142,3±39,5*	1,98±0,46

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Середня активність лужної фосфатази статистично не відрізнялася від відповідного показника контрольної групи. Відмінностей рівня даного показника в крові хворих із компенсованим і декомпенсованим гіпотиреозом виявлено не було. Це дозволяє погодитися з даними літератури [6], що лужна фосфатаза не є в достатній мірі специфічним показником кісткового метаболізму, оскільки на її рівень можуть впливати інші патологічні стани організму, наприклад, порушення функціональної здатності печінки.

Визначення рівня добової екскреції кальцію і неорганічного фосфору було проведено у 17 хворих на гіпотиреоз. Середній рівень добової кальціурії в них мав тенденцію до зниження порівняно з відповідним показником контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Значення добової кальціурії коливалися в межах від 91,3 до 324,3 мг/д. Гіперкальціурія була характерна для хворих жіночої статі в періоді менопаузи на фоні компенсації гіпотиреозу. Порівняння показників добової екскреції кальцію у хворих різних вікових груп між собою і контрольною групою значних змін не показало ( $p > 0,05$ ). Відмічено достовірне зниження рівня кальціурії ( $p < 0,05$ ) у хворих на декомпенсований гіпотиреоз порівняно з аналогічним показником у хворих у стадії компенсації та в осіб контрольної групи.

Зміни рівня добової екскреції фосфору знаходилися в межах від 0,9 до 2,8 г/д, що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи. Гіпофосфатемія була виявлена у 2 (11,7%) хворих у стадії декомпенсації. При порівнянні показників добової фосфатурії у хворих різних вікових груп, тривалості захворювання і стадії компенсації значних відмінностей не спостерігалось.

Виявлені у хворих на гіпотиреоз порушення МЩКТ різного ступеня, які перебігають на фоні змін фосфорно-кальцієвого балансу, обґрунтували необхідність включення препаратів кальцію до лікування з метою корекції остеопатії. Тому обстежені нами хворі на первинний гіпотиреоз були розділені на 2 групи: відповідно до віку,

статі та тривалості захворювання. Пацієнти I групи (12 чоловік) отримували базову терапію гіпотиреозу (L-тироксин у вищенаведених дозах, вітаміни групи B та E, гіпохолестеринемічні препарати, засоби для покращання мікроциркуляції). Особам II групи (11 чоловік) додатково протягом 12 місяців проводили по 2 тримісячні курси терапії із включенням препаратів кальцію і вітаміну D (Sandocal D<sub>3</sub>-forte, який містить 1000 мг кальцію і 800 Од вітаміну D<sub>3</sub>). Хворим обох груп рекомендували дієту, багату на солі кальцію, фосфору та аскорбінову кислоту. За пацієнтами проводилося динамічне спостереження, яке показало, що включення в комплексну терапію кальцію і вітаміну D<sub>3</sub> істотно знижує темпи прогресування остеопенії і позитивно впливає на МЩКТ (табл. 7).

Таблиця 7

**Динаміка параметрів МЩКТ у хворих на первинний гіпотиреоз під впливом лікування**

Зміни МЩКТ	Кількість хв	Через 1 місяць		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
		I група	II група	I група	II група	I група	II група
Покращання	Абс.	0	1	1	4	2	9
	Відн., %	0,0	9,1	8,3	36,4	16,7	81,8
Погіршення	Абс.	0	0	0	0	2	0
	Відн., %	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0
Без змін	Абс.	12	10	11	7	8	2
	Відн., %	100,0	90,9	91,7	63,6	66,6	18,2
Всього	Абс.	12	11	12	11	12	11
	Відн., %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Так, у 16,6% хворих I групи відмічалось покращання самопочуття: зменшувалася частота судом, інтенсивність болю в м'язах рук і ніг через (10,2±1,4) дня від госпіталізації у стаціонар. Одночасно у 27,3% пацієнтів II групи спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики за (10,4±0,8) дня від початку комплексного лікування із застосуванням Sandocal D<sub>3</sub>-forte. Позитивні зміни при проведенні денситометрії виявлено лише в 1 хворого на гіпотиреоз II групи і в жодного з пацієнтів I групи через 1 місяць від початку стаціонарного лікування. Під терміном "покращання", який застосовується в таблиці, розуміли зменшення або зникнення клінічної симптоматики, позитивні зміни МЩКТ при денситометричному дослідженні, а саме перехід остеопорозу в остеопенію, зміни остеопенії вищого ступеня на нижчий або відновлення мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта. Результати віддаленого спостереження показали, що через 6 місяців від початку лікування вже у 36,4% пацієнтів II групи були ліквідовані клінічні та денситометричні ознаки остеопенії, в той час як у хворих I групи – лише у 8,3% випадків. Через 12 місяців покращання визначене у 81,8% обстежуваних II групи, які отримували препарати кальцію і вітаміну D<sub>3</sub> на фоні замісної терапії, а в осіб I групи лише у 16,7% випадків. При цьому відзначимо, що ще у 2 хворих спостерігалось погіршення параметрів МЩКТ. Динаміка показників денситометрії поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) характеризувалась наступними змінами: МЩКТ становила (0,96±0,12) г/см<sup>2</sup> на початку лікування, а при контрольному спостереженні через 1 рік склала (1,09±0,14) г/см<sup>2</sup> в осіб I групи, в той час як у хворих на гіпотиреоз II групи відмічено коливання даного показника від (0,99±0,11) до (1,24±0,12) г/см<sup>2</sup>, відповідно. Показник T у пацієнтів

I групи змінився від  $(-0,82 \pm 0,048)$  при госпіталізації до  $(-0,69 \pm 0,051)$  ум. од. через 12 місяців від початку спостереження за хворими, а в осіб II групи – від  $(-0,72 \pm 0,051)$  до  $(-0,34 \pm 0,042)$  ум. од., відповідно. Зміни рівня показника Young adult також були більш вираженими у пацієнтів II групи і склали  $(94,3 \pm 10,2)$  та  $(112,1 \pm 8,1)$  % на початку терапії і через 12 місяців, в той час як у хворих I групи вони дорівнювали  $(95,9 \pm 9,5)$  і  $(98,4 \pm 9,4)$  %, відповідно.

Таким чином, аналіз отриманих у процесі дослідження даних показав, що у хворих на гіпотиреоз спостерігаються порушення МЩКТ, які проявляються появою остеопенії і остеопорозу хребців поперекового відділу хребта. Дані зміни більше виражені у хворих жіночої статі в менопаузальному віці при тривалому анамнезі захворювання на фоні компенсації гіпотиреозу. При цьому знижується рівень кальціємії, наростає добова кальціурія, що свідчить про посилення обмінних процесів у кістковій тканині на фоні замісної терапії гіпотиреозу. Механізм розвитку тиреоїдної остеопатії під час проведення лікування L-тироксином детально наведений у ряді досліджень [4, 6]. Основною причиною зниження мінеральної щільності кісток при тривалому застосуванні тиреоїдних гормонів є посилення метаболізму в кістковій тканині на фоні її зниженої пікової маси, що проявляється демінералізацією кісткових структур. Разом з тим, у 13,4 % хворих нами виявлено остеосклероз хребців. Невелика кількість досліджень не дозволяє зробити адекватного заключення щодо причин та патогенезу виникнення цього порушення кісткової структури. Поява і посилення змін МЩКТ у хворих на первинний гіпотиреоз сприяє погіршенню якості життя і збільшує ризик переломів. Отримані нами дані, що свідчать про наявність демінералізації кісткової тканини на фоні замісної терапії остеопорозу, вказують на необхідність включення препаратів кальцію і вітаміну D<sub>3</sub> в комплексну терапію гіпотиреозу. Рання діагностика тиреоїдної остеопатії і своєчасна корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну може стати важливим засобом профілактики остеопорозу і його ускладнень при гіпотиреозі. З цією метою доцільно застосовувати курси лікування препаратом Sandocal D<sub>3</sub>-forte.

#### Література

1. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство. – 2-е изд. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
2. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
3. Марова Е.И., Ахкубекова Н.К., Рожинская Л.Я. и др. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – №1. – С. 13-16.
4. Lalau J., Sebert G., Marie A. Et al. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on mineral and bone metabolism // J. Endocrin. Invest. – 1986. – Vol.9. – P. 491-496.
5. Greenspan S., Greenspan F., Resnick N. et al. Skeletal integrity in pre- and postmenopausal women on long-term L-thyroxine therapy // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91. – P. 5-14.
6. Хаютина Т.Л. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и секреции кальцийрегулирующих гормонов при тиреоидной патологии. – Москва, 1991. – 24 с.
7. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, №3. – С. 3-7.

## 5. НЕВРОЛОГІЯ

### 5. 1. Поперековий остеохондроз з неврологічними проявами

Невропатолог з проявами остеопорозу у своїй практиці зустрічається дуже часто, оскільки основною скаргою у пацієнтів з остеопорозом є біль у спині, переважно в грудному та поперековому відділах хребта [1]. Типовими при ОП є і такі неврологічні ускладнення як корінцеві синдроми, радикуломієлоішемія, а також мієлопатія, які виникають при компресійних переломах хребців. Усі ці клінічні прояви мало чим відрізняються від тих, що виникають при дегенеративно-дистрофічних процесах у хребті, зокрема при остеохондрозі. Проте підходи до лікування остеопорозу та остеохондрозу є різними. Ось чому дуже важливо провести своєчасну диференційну діагностику цих двох захворювань чи виявити їх поєднання.

Поперековий остеохондроз є одним з найпоширеніших захворювань хребта, яке призводить до порушення працездатності та інвалідності людей молодого віку. Близько 80% осіб в популяції протягом життя переносять напади поперекового болю [2]. Основний контингент хворих належить до вікової групи 30-50 років, тобто до найпрацездатнішого віку [3]. Так званім попереково-крижовим радикулітом хворіють 10-14% працюючих; на їх частку припадає 59,6-85,9% усіх хворих і до 85,4% днів непрацездатності [4]. У зв'язку з великою поширеністю в популяції, клінічними проявами в період активної трудової діяльності, високими показниками захворюваності з тимчасовою втратою працездатності, що зумовлює суттєві економічні втрати, домінування неврологічних проявів поперекового остеохондрозу в структурі неврологічних захворювань і загальній захворюваності населення, остеохондроз хребта (ОХХ) має важливе медико-біологічне і соціальне значення. При цьому неврологічні прояви поперекового остеохондрозу залишаються стабільними або мають тенденцію до зростання [5].

Велика кількість наукових даних і практичних спостережень за останні два десятиліття збагатили наші знання в галузі вивчення остеохондрозу хребта, розширили уявлення про етіологію, патогенез, сприяли покращенню діагностики і внесли значні зміни в тактику лікування хвороби [6]. За даними Г. С. Юмашева і М. Є. Фурманова [7], І. П. Антонова [8], остеохондроз – це дегенеративно-дистрофічне ураження міжхребцевого диска, при якому процес починається в пульпозному ядрі і поступово переходить на всі елементи диска, поширюючись в подальшому на тіла суміжних хребців, дуговиросткові суглоби і зв'язковий апарат. Проте питання взаємовідносин між хрящовою і кістковою тканиною при цьому захворюванні все ще залишається відкритим. У результаті мікроциркуляторних розладів, активації перекисного окислення ліпідів, депресії антиоксидантних систем, порушень імунологічної реактивності при ОХХ виникають порушення метаболізму, що веде до змін кісткової маси у вигляді її збільшення (остеосклерозу) або зменшення (остеопорозу) [9, 10]. Дегенеративно-дистрофічні процеси в суглобовому хрящі, міжхребцевих дисках і в кістці мають спільні ланки патогенезу, що обумовлює часте поєднання остеохондрозу, остеоартрозу і змін в кістковій тканині [11].

Одним з механізмів розвитку ОП при ОХХ може бути порушення обміну паратгормону (ПТ) та тиреокальцитоніну (ТКТ), на яке вказує ряд авторів. Встановлено значне підвищення рівня цих гормонів при ОХХ, яке не залежить від віку хворих. Вміст ПТ і ТКТ суттєво збільшується, залежно від інтенсивності больового синдрому, тривалості захворювання і ступеня дистрофічного процесу в міжхребцевому диску [12]. Такий факт пояснюють тим, що при різкому больовому синдромі організму потрібна велика кількість іонів кальцію, в зв'язку з чим посилюється функція парацитоподібних залоз. Але і в подальшому рівень ПТ залишається високим, що може призвести до патологічних процесів [13].

На сучасному етапі розвитку науки встановлено, що втрата хрящем протеогліканів є первинним процесом, який пов'язаний з якісною неповноцінністю протеогліканів внаслідок порушення їх синтезу хондроцитами або з їх підвищеним руйнуванням лізосомальними протеолітичними ферментами. Висунута гіпотеза про деполімеризацію протеогліканів, гідроліз їх білкової частини з утворенням дрібних білково-полісахаридних комплексів під впливом колагенази, катепсину D або вільних кисневих радикалів, яка знайшла підтвердження і в експериментальних дослідженнях. Так, за даними Martel-Pelletier, Mallemud [14], культура хондроцитів синтезує підвищену кількість нейтральної металопротеїнази, яка розщеплює протеоглікани і активує колагеназу.

Остеопороз виникає тоді, коли дегенерація відбувається швидше, ніж репарація [15]. Спостерігається висока позитивна кореляція між тяжкістю дефекту хряща і загальним вмістом металоферментів. Найвищий рівень активних протеогліканруйнуючих та колагенолітичних ферментів знайдено в ділянці ерозії хряща [16]. В хрящі містяться також інгібітори металопротеаз, однак їх кількість при остеохондрозі не змінюється, тоді як рівень протеаз підвищується в 3-4 рази [17]. Автори вважають, що цей дисбаланс і призводить до деструкції хряща. Однак питання про безпосередній зв'язок протеолітичних ферментів з етіологічним фактором залишається відкритим тому, що на думку інших дослідників, підвищена активність металопротеаз є вторинною відносно, наприклад, мікроциркуляторних порушень [18]. Інші автори вказують на ще один з можливих механізмів – недостатній синтез гіалуронової кислоти, якою в нормі протеоглікани фіксуються в сітці колагенових волокон, сприяючи пружності хряща. І навпаки, при недостатній кількості гіалуронової кислоти неагреговані протеоглікани виходять з хрящової матриці, чим зумовлюють колагенову дисплазію [19]. Не виключений і такий патогенез ОП при ОХХ, як при хворобі Шойерман-Мау. У гіалінових замикальних пластинках тіл хребців спостерігаються аномальні ділянки зі зниженим вмістом глікопротеїдів та порушенням агрегації колагену [20]. Кількісно ці порушення проявляються у зменшенні співвідношення колаген-протеоглікани з утворенням особливих агрегатів між протеогліканами та іншими макромолекулярними комплексами матриці хряща замикальних пластинок тіл хребців. Пластинки росту, що є суміжними з аномальними ділянками гіалінових замикальних пластинок, також є зміненими аж до самої відсутності, при цьому замикальні пластинки прямо контактують з губчастою кісткою тіла хребця. У цих ділянках пластини росту виявляють схожі зміни колаге-



нових фібрил та макромолекулярних компонентів матриксу. В них відмічаються порушення енхондральної осифікації та кісткового ремоделювання [21, 22].

Уявлення про можливі ланки патогенезу ОХХ, базується на вивченні взаємного впливу структурно-функціональних одиниць хребтового рухового сегмента: міжхребцевого диска та тіла хребця. Згідно із законом Wolff (форма наслідує функцію), зміни в трабекулярній кістці є відображенням змін у вищерозташованому диску [23]. У хребтовому руховому сегменті без ознак дегенеративних змін найбільші компресійні навантаження сприймаються центром драглистого ядра і супроводжуються підвищенням внутрішньодискового тиску, що веде до вигину пластинки, що замикається в напрямку до центру тіла хребця. У центрі тіла хребця відповідно по проекції драглистого ядра, спостерігається підвищена жорсткість трабекулярної кістки [24, 25]. В хребтово-руховому сегменті з дегенеративно зміненим міжхребцевим диском компресійні навантаження сприймаються більш рівномірно усією площиною диска; фізіологічний вигин пластинки, що замикається, відсутній; жорсткість трабекулярної кістки тіла хребця є також більш рівномірною як в центрі, так і на периферії [24]. Таким чином, однією з ланок патогенезу є взаємодія та взаємний вплив зниження внутрішньодискового тиску (внаслідок дегенерації міжхребцевого диска) та локальних змін архітекtonіки губчастої кістки тіла хребця, які зумовлюють зниження механічної жорсткості трабекулярної кістки, компресійних навантажень з поступовим перетворенням локального ОП в дифузний.

Не можна повністю виключити і значення глюкокортикоїдів, які хоч в невеликих дозах, але застосовуються при загостреннях ОХХ. Доведено, що навіть 7-10 мг преднізолону можуть індукувати остеопенію, причому не виключена можливість кумулятивного ефекту [25]. Ще не достатньо вивчена роль нестероїдних протизапальних препаратів і анальгетиків, які при багаторічному застосуванні можуть викликати відкладання ліпофусциноподібного ферменту (окисленого полімеру ненасичених жирних кислот), який вважається маркером процесів деградації в мозку, серці, нирках, суглобових хрящах, хоча інші автори вказують на позитивний вплив протизапальних препаратів на кісткову тканину [26].

Існують інші думки щодо стану кісткової тканини при дегенеративно-дистрофічних ураженнях суглобів. Так, наприклад, деякі вчені вказують, що остеоартроз і остеопороз в осіб похилого віку рідко зустрічаються одночасно [27]. Результати клінічних і популяційних досліджень свідчать, що у хворих з ОХХ (як чоловіків, так і жінок) різних локалізацій і з генералізованим остеоартрозом відмічається чітка тенденція до підвищення МЩКТ, яке прямо корелює з числом уражених суглобів [28]. Є дані, що наявність остеоартрозу оберігає від переломів шийки стегна. Аналіз механізмів розвитку остеоартрозу і ОП дозволяє думати, що патогенетичні фактори, які сприяють прогресуванню дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, в певній мірі створюють протективний фон стосовно ОП [29, 30]. Є дані, що в кістковій тканині хворих з остеоартрозом підвищується вміст інсуліноподібного фактора росту (ІПФР-1) [31]. Останній має здатність стимулювати утворення остеофітів, а підвищення його рівня в сироватці є прогностично несприятливим показником

при остеоартрозі. Одночасно відомо, що ППФР-1 має анаболічну дію на кісткову тканину і стимулює активність остеокластів.

Отже, особливості кісткової тканини у хворих з ОХХ, а також можливі причини і механізми розвитку ОП при цій патології не до кінця вивчені, хоча не виключене і поєднання цих двох хвороб, а інколи вертеброгенний синдром може бути проявом лише ОП. Як вказують деякі автори, ОП трапляється навіть частіше, ніж остеохондроз, але практичні лікарі звертають увагу на цю патологію досить рідко, ось чому діагноз “остеопороз”, як основний встановлюється не в усіх випадках [32].

Під нашим спостереженням перебував 131 хворий на поперековий остеохондроз, що проходив стаціонарне лікування у неврологічних відділеннях ТОКПНЛ. Серед пацієнтів було 66 (50,4%) жінок та 65 (49,6%) чоловіків. Вік хворих становив від 18 до 68 років. Тривалість захворювання серед обстежених хворих коливалася від двох тижнів до 15 років. Кількість загострень становила від 1 до 10. Останнє загострення тривало від 2 тижнів до 2 років. Усі хворі були поділені на три групи, згідно з класифікацією захворювань периферичної нервової системи, запропонованої І.П. Антоновим (1985 р.). I групу склали 65 (49,6%) пацієнтів з компресійно-корінцевим синдромом, у II групу ввійшли 56 (42,8%) пацієнтів з лямбоішіалгією: серед них з м'язово-тонічною формою – 27 (20,6%), вегето-судинною – 16 (12,2%) хворих, нейродистрофічною – 13 (10,0%). III групу склали 10 (7,6%) пацієнтів з судинними корінцево-спінальними синдромами: 9 (6,9%) хворих з радикуломієлопатією і 1 (0,7%) – з мієлопатією.

Діагноз остеохондрозу підтверджували рентгенографією поперекового відділу хребта у 2-х проекціях (прямій і боковій), спінальною комп'ютерною томографією (СКТ). Стан кісткової тканини досліджувався методом двофотонної рентгенівської денситометрії.

Основні денситометричні параметри аналізували спочатку за віковими групами (пацієнти з ПОХ до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 50 років, 50 років і старші).

Отримані нами дані МЩКТ (табл. 1) свідчать про схильність пацієнтів з неврологічними проявами ПОХ до збереження або до збільшення мінеральної щільності. У пацієнтів трьох перших вікових груп всі показники були більшими  $1,0 \text{ г/см}^2$ . Результати достовірні в цілому, оскільки програмне оснащення денситометра DPX-A враховує вікову схильність людей до деструктивних змін в міжхребцевих дисках, а також до остеоартрозу. Також достовірними є зміни МЩКТ за віковими групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз стану мінеральної щільності кісткової тканини за окремими хребцями і проміжками показав достовірне зменшення МЩКТ у пацієнтів 40-50 років і старше порівняно з молодшими віковими групами. Таким чином, навіть на фоні підвищення МЩКТ у хворих на ПОХ відбувається втрата кісткової маси. У пацієнтів до 30 років перебіг ПОХ поєднувався з меншою МЩКТ, ніж у пацієнтів 31-40 років. У 84,5% з них виявлялася остеопенія II-III ст. і остеопороз.

Підтверджують дані висновки і показники стану кісткової тканини, виражені у відсотках, які визначаються денситометрично і аналізуються стосовно молодих здорових людей 20-45 років. Показники Young Adult % підтверджують схильність



Таблиця 1

**Показники BMD, Young Adult, T в поперековому відділі хребта  
у хворих на ПОХ залежно від віку**

Показник	Вікова група	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
BMD, г/см <sup>2</sup>	До 30 років	1,0641± 0,0041	1,1514± 0,0038	1,1392± 0,0036	1,1137± 0,0046	1,1135± 0,0036
	31-40 років	1,1512± 0,0026*	1,2173± 0,0029*	1,2314± 0,0027*	1,2171± 0,0030*	1,2115± 0,0013*
	41-50 років	1,0277± 0,0026*	1,09171± 0,0026*	1,1248± 0,0027*	1,1118± 0,0014	1,0931± 0,0027
	Понад 50 років	0,8801± 0,0023**	0,9112± 0,0018**	0,9271± 0,0013**	0,9294± 0,0022**	0,9123± 0,0018**
Young Adult, %	До 30 років	92,00± 0,22	93,38± 0,31	92,88± 0,26	91,75± 0,37	91,88± 0,33
	31-40 років	100,70± 0,23	100,74± 0,32	101,81± 0,28	100,77± 0,24	101,15± 0,22
	41-50 років	89,53± 0,23*	90,22± 0,21*	89,5± 0,22*	91,31± 0,27*	91,36± 0,23*
	Понад 50 років	84,35± 2,23**	85,43± 2,26**	86,45± 2,31**	87,71± 0,81**	86,25± 2,23**
T	До 30 років	-0,913± 0,001	-0,763± 0,001	-0,750± 0,002	-0,912± 0,003	-0,925± 0,001
	31-40 років	0,078± 0,002	0,007± 0,003	0,155± 0,002	0,074± 0,004	0,056± 0,003
	41-50 років	-0,981± 0,003*	-0,994± 0,002*	-0,681± 0,002*	-0,814± 0,002*	-0,881± 0,003*
	Понад 50 років	-1,234± 0,230**	-1,721± 0,260**	-1,350± 0,221**	-1,862± 0,312**	-1,556± 0,264**

Примітки:

1) \* - достовірна відмінність порівняно з віковою групою до 30 років;

2) \*\* - достовірна відмінність порівняно з віковою групою 41-50 років.

кістки при ПОХ до нормальної або підвищеної МЩКТ – переважають показники, більші 90 %. В середньому по групі обстежених пацієнтів втрата кісткової маси складає 17 % (в старшій віковій групі в порівнянні з молодшою), причому якщо до 50 років втрачається 9-11 % кісткової маси, то після 50 років – 4-7 %. Показник T також підтверджує висновки про схильність до деякого збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ПОХ порівняно із здоровими людьми молодого віку. Відмічається поступове зниження МЩКТ після 31-40 років, достовірно у вказаних групах порівняння ( $p < 0,05$ ). У групі хворих, старших від 50 років, відмічається стан остеопенії, показники T нижчі (-1,0). У вікових групах до 30 років і 41-50 років теж відмічається тенденція до остеопенії (показник T коливається від (-0,7) до (-1,0)).

Аналіз результатів показників Age Matched показав, що втрати кісткової маси при ПОХ з наростанням віку стосовно здорових людей аналогічного вікового проміжку практично такі ж, як при порівнянні з групою молодих здорових людей. В

середньому цей показник 14 % проти 17 % відповідно. МЩКТ навіть в похилому віці залишається достатньо високою, що підтверджує висновок про схильність до збереження кісткової маси та високу МЩКТ при досліджуваній патології.

Відомо, що перебіг остеопорозу у чоловіків і жінок дещо відрізняється, тому нам вдалось доцільним провести окремо аналіз стану кісткової тканини при ПОХ у осіб різної статі. У жінок в пременопаузі показники МЩКТ високі, вище 1,0 г/см<sup>2</sup>. В менопаузі відбувається достовірна ( $p < 0,05$ ) втрата кісткової маси. Аналіз отриманих даних стану кісткової тканини у жінок з ПОХ у відсотках стосовно молодих здорових людей показав дещо більшу втрату кісткової маси порівняно з показниками в цілому в обстежуваній групі. В середньому втрата в групі жінок в менопаузі становить 9-10 %. Показники Т в одиницях стандартної девіації у жінок з ПОХ у менопаузі знижуються до (-1,6)-(-2,0), що відповідає стану вираженої остеопенії і наближається до остеопорозу.

Рівень МЩКТ у чоловіків з ПОХ у групі до 40 років суттєво не відрізняється від такого в групі жінок в пременопаузі, в середньому він становить 1,122-1,235 г/см<sup>2</sup>, що свідчить про високий рівень МЩКТ в молодих чоловіків. Вікова втрата кісткової маси також відбувається і в чоловіків, але дещо повільніше, ніж у жінок. Ці дані підтверджуються показниками Young Adult в %, що свідчать про втрату кісткової маси після 50 років на 6-7 % і показником Т, що досягає рівня остеопенії І ст.

У всіх пацієнтів віком понад 20 років було проведено денситометричне обстеження в стегновій кістці, що дало можливість проаналізувати стан показників кісткової тканини не лише в поперековому відділі хребта, а й в інших ділянках скелета. Дослідження стегна проводилося, як правило, на боці патологічного процесу. Крім того, це питання нас цікавило і тому, що стегнова кістка є проблемною в плані можливих переломів в ділянці шийки стегна у старшому віці на фоні зниження МЩКТ. Показники стану кісткової тканини у пацієнтів різного віку наведені в табл. 2.

В зонах шийки та трикутника Варда відмічається достовірно зменшення МЩКТ у людей старше 50 років порівняно з пацієнтами 31-40 років, що є підтвердженням проблемності зони шийки стегна щодо можливості переломів. Ці відділи стегнової кістки характеризують у більшій мірі стан губчастої тканини, яка переважає також в тілах хребців, що проаналізовані вище. Рівень МЩКТ в цих ділянках аналогічний, тому тенденція втрати кісткової маси ідентична. У ділянці тіла стегна виявлений високий рівень показників (від 1,10 до 1,26 г/см<sup>2</sup>), що відповідає підвищеній мінеральній щільності. Тенденція до зниження відмічається лише в осіб старше 50 років, але рівень МЩКТ залишає в межах достатньо високих значень, тобто кістка в цій ділянці залишається повноцінною, хоча вікова втрата МЩКТ в шийці стегна відмічається і тут. Загалом показники МЩКТ у стегновій кістці знаходяться в межах нормальних значень. Достовірна втрата відмічається лише у пацієнтів старше 50 років і складає в середньому 10-12 %, в той час, як за зоною шийки стегна цей показник складає 19-20 %.

Нами проаналізовано показники МЩКТ стегнової кістки у пацієнтів із нейро-дистрофічним синдромом, що в більшості випадків проявлявся коксартрозом, і без

Таблиця 2

## Показники кісткової тканини стегнової кістки в різних вікових групах хворих з ПОХ

Вік, роки	Показники кісткової тканини					
	Відділи	BMD, г/см <sup>2</sup>	Young adult, %	T, ум. од.	Age Matched, %	Z, ум. од.
31-40	Neck	1,0397±0,0215	100,59±0,23	0,200±0,001	102,35±0,21	0,186±0,001
	Wards	0,9539±0,0175	102,57±0,37	0,171±0,002	104,07±0,37	0,264±0,003
	Troch	0,9148±0,0190	107,21±0,28	0,514±0,001	105,5±0,27	0,493±0,002
	Shaft	1,2493±0,0182	-	-	-	-
	Total	1,0808±0,0130	104,28±0,25	0,329±0,001	103,64±0,26	0,286±0,002
41-50	Neck	0,9826±0,0272	95,48±0,24	-0,311±0,001	98,84±0,65	-0,087±0,001
	Wards	0,8451±0,0290	89,92±0,37	-0,671±0,003	96,61±0,34	-0,227±0,002
	Troch	0,8442±0,0241	99,80±0,31	-0,051±0,001	100,40±0,29	-0,088±0,001
	Shaft	1,2060±0,0184	-	-	-	-
	Total	1,0249±0,0272	99,33±0,27	-0,115±0,002	96,65±0,43	0,030±0,001
Понад 50	Neck	0,9446±0,0237*	86,50±1,35*	-1,103±0,098*	93,86±0,98*	-0,702±0,112*
	Wards	0,8112±0,0256*	82,35±0,91*	-1,225±0,101*	88,51±0,65*	-1,245±0,095*
	Troch	0,7814±0,0268*	93,41±0,94*	-0,642±0,091*	94,49±0,58*	-0,520±0,086*
	Shaft	1,1945±0,0234	-	-	-	-
	Total	0,9874±0,0742*	94,26±0,87*	-0,589±0,069*	92,73±0,57*	-0,793±0,086*

Примітка: \* – показники достовірні порівняно з віковою групою 31-40 років.

нього. Встановлено зниження МЩКТ у пацієнтів з коксартрозом. Показники BMD знаходилися в межах (0,688-1,040) г/см<sup>2</sup>, тоді як у хворих без нейродистрофічних змін – (0,963-1,244) г/см<sup>2</sup>. Показник T в середньому становив від (-0,9) до (-1,5), що відповідає остеопенії 1-2 ступеня, причому найбільше його зниження відмічено в ділянці шийки, трикутника Варда і трохантера. Тобто, в першу чергу відбувається втрата губчастої кісткової тканини. Отже, у пацієнтів з нейродистрофічним синдромом на фоні ПОХ має місце швидша втрата кісткової тканини у стегновій кістці ураженої кінцівки, ніж без нього.

Таким чином, у пацієнтів з неврологічними проявами ПОХ відмічається схильність до збереження або до збільшення мінеральної щільності. У хворих з ПОХ виявлено достовірну вікову втрату кісткової маси, що складає 17%. У жінок з ПОХ у менопаузі втрата кісткової маси відбувається швидше, ніж у чоловіків після 50 років. У пацієнтів з ПОХ старше 50 років відмічається достовірне зниження МЩКТ у стегновій кістці, причому, в першу чергу в губчастій кістці. У пацієнтів з нейродистрофічним синдромом ПОХ відбувається швидша втрата кісткової тканини у стегновій кістці.

На підтвердження даних та висновків щодо тенденції до збереження МЩКТ у хворих на ПОХ наводимо витяг з історії хвороби.

П-ка Д-ка О.Д., історія хвороби № 4024, перебувала на обстеженні та стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні № 1 ТОКПНЛ.

Клінічний діагноз: Компресія корінців L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> справа вертеброгенної етіології (грижа диска L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>) з вираженим больовим синдромом і статико-динамічними розладами.

Госпіталізована зі скаргами на біль у попереково-крижовому відділі хребта, що посилюється при рухах, іррадіює по задній поверхні правої ноги, затерпання і слабкість у правій стопі.

Вважає себе хворою близько 2 років, коли після переохолодження з'явилися болі у попереково-крижовій ділянці. Лікувалася амбулаторно з покращанням. Темперішнє загострення виникло 2 тижні тому після важкого фізичного навантаження, погіршення стану 3 дні тому після проведення мануальної терапії (затерпла і ослабла права стопа).

Анамнез життя без особливостей.

Об'єктивні дані: стан задовільний. Щитоподібна залоза та периферичні лімфовузли не пальпуються. Грудна клітка правильної форми, рівномірно бере участь у диханні. Артеріальний тиск 130 і 80 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна. Частота серцевих скорочень – 72 удари за хвилину. Над легеньми перкуторно – ясний легеневиий звук, аускультативно – везикулярне дихання. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Печінка не збільшена. Селезінка, нирки не пальпуються. Фізіологічні випорожнення в нормі.

В неврологічному статусі: відмічається згладження поперекового лордозу. Обмеження рухів у попереково-крижовому відділі хребта назад і вправо. Напруження паравертебральних м'язів справа II ст. Болючі паравертебральні точки L<sub>4</sub>-S<sub>1</sub> справа, точки Вале за ходом правого сідничного нерва. Позитивні симптоми Ласега, Мацкевича справа. Коефіцієнт симптому Ласега 5 одиниць. Больовий синдром III ст. Гіпотонія правого литкового м'яза, м'язова сила в розгиначах правої стопи знижена до 3,5-4 балів. Знижені ахіловий і підшовний рефлeksi справа. Гіпестезія в сегментах L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>.

Дані загальноклінічних методів обстеження без відхилень.

Ро-дослідження попереково-крижового відділу хребта: зниження висоти міжхребцевих дисків L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, субхондральний склероз, невеликі крайові кісткові розростання. Висновок: остеохондроз диска L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> III ст.

СКТ: Візуалізується пролапс фрагменту диска L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> справа на глибину до 4,5 мм у просвіт спинно-мозкового каналу (грижові ворота шириною до 12 мм). Щільність фрагменту 67-70 Н. Висота дисків L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> знижена, більше в дорсальних відділах.

#### Дані денситометрії поперекового відділу хребта

Зона хребта	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
L <sub>1</sub>	1,349	119	1,8	120	1,9
L <sub>2</sub>	1,456	121	2,1	122	2,2
L <sub>3</sub>	1,488	124	2,4	124	2,4
L <sub>4</sub>	1,635	136	3,6	137	3,7
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,496	127	2,6	127	2,7

## Дані денситометрії стегнової кістки

Зона стегнової кістки	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
Neck	1,113	114	1,1	115	1,2
Wards	1,070	118	1,2	121	1,4
Troch	0,892	113	0,9	113	1,0
Shaft	1,354	–	–	–	–
Total	1,141	114	1,1	115	1,1

У даної пацієнтки результати денситометрії показові в плані значного підвищення МЩКТ у поперековому відділі хребта (показники в межах остеосклерозу) і показники нормальної МЩКТ у стегновій кістці, що є характерно для частини хворих з ПОХ. В четвертому поперековому хребці спостерігаються найбільші остеосклеротичні зміни.

Аналіз показників стану кісткової тканини у хворих з неврологічними проявами ПОХ показав, що на фоні загальної тенденції до збереження кісткової маси серед обстежуваних виділяється група пацієнтів, показники кісткової тканини яких знаходяться в зоні остеопенії і остеопорозу. При проведенні денситометрії виявлено: нормальна МЩКТ – у 45 (34,5%) хворих (21 – чоловіків і 24 жінок), остеопороз – у 34 (26,0%) (17 чоловіків і 17 жінок), остеопенія – у 28 (21,3%) (15 чоловіків і 13 жінок), підвищена МЩКТ – у 24 (18,3%) хворих (12 чоловіків і 12 жінок). Залежно від клінічного варіанту ПОХ і МЩКТ, хворі були розподілені наступним чином (табл. 3).

Таблиця 3

## Зміни мінеральної щільності хребців у хворих на ПОХ залежно від клінічного варіанту

Мінеральна щільність хребців	Клінічний варіант ПОХ					
	Компресія корінців		Люмбаішіалгія		Судинні корінцево-спінальні с-ми	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальна	23	35,4	20	35,7	2	20,0
Остеопенія	14	21,5	10	17,9	4	40,0
Остеопороз	14	23,1	17	30,4	3	30,0
Підвищена	14	23,1	9	16,7	1	10,0

Як видно з наведених даних, остеопороз і остеопенія виявлені у 44,6% хворих I групи, 48,3% II та в 70,0% пацієнтів III групи. При цьому у хворих II групи частіше діагностовано остеопороз. У пацієнтів II та III груп на фоні остеопорозу виявляли компресійні переломи хребців (у 7 випадках). Остеопенія однаково часто діагностована у хворих I та II груп, так само як і нормальна та підвищена МЩКТ. У хворих з судинними корінцево-спінальними синдромами частіше зустрічалася остеопенія, ніж нормальна і підвищена мінеральна щільність.

Нами проаналізовано можливі фактори ризику і особливості перебігу захворювання у хворих з остеопорозом. Стосовно статі встановлена однакова частота остеопорозу як у чоловіків, так і у жінок, хоча дані літератури свідчать, що саме жіноча стать є одним з факторів ризику виникнення остеопорозу. Щодо віку пацієнтів, то

остеопороз зустрічався у двох вікових категоріях: у хворих віком до 20 років, що страждали від постійного поперекового болю, і у пацієнтів віком понад 45 років. Вік хворих з нормальною МЩКТ становив 35-45 років. Тривалість захворювання у хворих з остеопорозом склала  $8,2 \pm 2,1$  роки, тоді як при нормальній МЩКТ – ( $2,8 \pm 0,7$ ) роки. У хворих з остеопорозом попередньо відмічалось 4-5 загострень, а при нормальній МЩКТ – лише 1-2. Причина загострень у 5 хворих з остеопорозом з компресією корінців не встановлена, у 3 загострення виникло після незначного фізичного навантаження. У 2 пацієнтів клінічні симптоми виникли після проведення масажу і мануальної терапії і в наступному на СКТ у них виявлено кісткові уламки у просвіті спинномозкового каналу, що, поряд з наявністю дегенеративно-деструктивних змін у міжхребцевих дисках, зумовило виникнення клінічної симптоматики. У 3 хворих загострення супроводжувалося різким больовим синдромом, що був резистентним до дії аналгетиків. У 2 пацієнтів компресійно-корінцевий синдром, що раптово виник, не супроводжувався болем. Практичною відсутністю больового синдрому характеризувався і перебіг захворювання у пацієнта з повільно прогресуючою дисциркуляторною мієлопатією на попереково-крижовому рівні. У хворих з нормальною МЩКТ компресійно-корінцевий синдром виникав переважно після важкої фізичної праці. Нами проаналізовано наявність переломів кісток у пацієнтів з різною МЩКТ в анамнезі. Виявлено 15 випадків переломів кісток різної локалізації: 12 із них у пацієнтів із остеопорозом та остеопенією. Виявлено 5 переломів периферичних кісток і в 7 пацієнтів переломи тіл хребців. У всіх хворих компресійними переломами хребців клінічно діагностована компресія корінців або радикуломієлопатія. Отже, у цих пацієнтів неврологічна симптоматика була проявом не остеохондрозу або не лише його, а ОП, ускладненого переломами тіл хребців. Нами виявлено, що вираженість больового синдрому залежала від локалізації переломів. Так, при переломах хребців Th<sub>12</sub>, больовий синдром був інтенсивнішим, ніж при переломі L<sub>4</sub>.

Серед 17 пацієток з ОП 8 були в менопаузі, в 1 з них – менопауза викликана штучно. Ці хворі вказували, що перебіг остеохондрозу у них погіршився із настанням менопаузи. Всі наші пацієнти не зловживали алкоголем і не курили. Гіподинамія також відмічалася у хворих з різною МЩКТ, проте ми припускаємо її значення для втрати кісткової маси при більшій тривалості захворювання і частоті загострень. Патологію з боку шлунково-кишкового тракту виявлено лише у хворих з остеопенічним синдромом. У 2 хворих з остеопорозом відмічався сколіоз II ст., яким вони страждали декілька років, причому їхні матері також мали сколіоз. У переважній більшості скарги та клінічні прояви у хворих з остеопенією суттєво не відрізнялися від таких в групі без остеопенії. Однак у випадках явного остеопорозу пацієнти скаржилися на частий біль ниючого характеру в різних відділах хребта і таза (осалгії), що посилювалися в нічний час. Слід відзначити також випадки наявності характерної постави (виражений кіфоз в шийно-грудному відділі хребта, зниження росту хворих, так званий “карок” на рівні 7-го шийного хребця) – виявлено 5 таких пацієток. При проведенні рентгенографії у пацієнтів молодшої вікової групи з остеопорозом у 3 хворих змін не виявлено, у 3 відмічався сколіоз і грижі Шморля. У 7 пацієнтів старшого віку діагностовано компресійні переломи на фоні порозності



хребців, у решти ознаки остеохондрозу. У хворих з нормальною і підвищеною МЦКТ відмічалися рентгенологічні ознаки III-IV ст. остеохондрозу. Отже, при звичайній рентгенографії лише у невеликій кількості випадків діагностували остеопороз і остеопенію у пацієнтів з ПОХ. Це підтверджує діагностичну цінність саме денситометричного методу у виявленні втрати кісткової тканини. Остеопороз, частіше, ніж в цілому поєднувався з вродженими вадами попереково-крижового відділу хребта, такими як *spina bifida*, сакралізація та люмбалізація, а також із нестабільністю і зміщенням хребців. У 1 пацієнта з ОП на СКТ виявлено облітеруючий атеросклероз внутрішніх здухвинних артерій, що може підтверджувати роль порушення кровопостачання у розвитку остеопорозу і остеохондрозу. У 2 пацієнтів локальний остеопороз виявлено лише за допомогою СКТ у 2 пацієнтів, що перенесли дискектомію. Денситометрично ці зміни не були діагностовані за рахунок вираженого субхондрального остеосклерозу.

Наводимо результати даних денситометрії кісткової тканини поперекового відділу хребта для групи хворих з ПОХ із остеопенією і остеопорозом (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники кісткової тканини в поперековому відділі хребта в групі хворих з ПОХ із остеопенією та остеопорозом**

Показник	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
BMD, г/см <sup>2</sup>	0,8623± 0,0231	0,9071± 0,0223	0,9094± 0,0272	0,8856± 0,0232	0,8932± 0,0178	<0,05	<0,05
Young Adult, %	76,87±0,81	77,31±1,01	77,31±1,22	73,18±0,97	76,18±0,86	<0,05	<0,05
T, ум. од.	-2,27±0,03	-2,38±0,02	-2,35±0,02	-2,76±0,01	-2,34±0,02	<0,05	<0,05
Age Matched, %	77,35±1,05	77,70±0,72	77,50±0,96	74,25±1,04	76,12±0,75	<0,05	<0,05
Z, ум. од.	-2,18±0,03	-2,28±0,11	-2,17±0,08	-2,53±0,07	-2,24±0,08	<0,05	0,05

Примітки:

p<sub>1</sub> – достовірність стосовно групи обстежуваних з ПОХ у віці 31-40 років;

p<sub>2</sub> – достовірність стосовно групи обстежуваних з ПОХ у віці 46-50 років.

Показник BMD свідчить про зниження щільності кісткової тканини (у всіх хребцях <1,0 г/см<sup>2</sup>), як і показники Young Adult про втрату кісткової маси на (23,8±0,8)% стосовно аналогічного показника у віковій групі 31-40 років та (26,3±0,6)% порівняно з аналогічною групою у віці понад 50 років. Показник T знаходиться в межах остеопенії III ст. і остеопорозу від (-2,27) до (-2,76). Показники у відсотках і Z щодо людей аналогічного віку в популяції також підтверджують вище наведені висновки.

На підтвердження даних щодо групи пацієнтів з ПОХ з остеопенією або остеопорозом наводимо витяг з історії хвороби.

П-нт Я-н О. Л., 46 років, історія хвороби № 2741. Знаходився на обстеженні і стаціонарному лікуванні в II неврологічному відділенні ТОКПНЛ. Клінічний діагноз: Мієлопатія на попереково-крижовому рівні вертеброгенної етіології з легким м'яким парезом ніг, порушенням функції тазових органів за центральним типом і легким корінцевим синдромом.



Скарги на слабкість в ногах, порушення сечовипускання (затримка або часте), біль у попереково-крижовому відділі хребта, що виникають при фізичному навантаженні, затерпання ніг. Хворіє близько 6-7 років. Захворювання почалося після фізичного навантаження з проявів лумбоішіалгії і перебігало з періодичними загостреннями. Через 2 роки приєдналася слабкість в ногах, а 2-3 роки тому вперше скаржився на порушення сечовипускання. Щороку лікується стаціонарно.

Анамнез життя без особливостей.

Об'єктивні дані: стан задовільний. Щитоподібна залоза та периферичні лімфовузли не пальпуються. Грудна клітка правильної форми, рівномірно бере участь у диханні. Артеріальний тиск 130 і 80 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна. Частота серцевих скорочень – 74 удари за хвилину. Над легеньми перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Печінка не збільшена. Селезінка, нирки не пальпуються.

В неврологічному статусі: незначне обмеження рухів у попереково-крижовому відділі хребта назад. Згладжений поперековий лордоз. Хребець L<sub>5</sub> зміщений відносно L<sub>4</sub> і S<sub>1</sub>. Напруження паравертебральних м'язів зліва і справа I ст. Позитивний симптом Ласега з обох сторін. Коефіцієнт симптому Ласега 2 одиниці зліва, 1 одиниця справа. Больовий синдром I ст. Гіпотонія литкових та сідничних м'язів, більше зліва, м'язова сила в ногах знижена до 4 балів. Колінні, ахілові і підшовний рефлексі знижені з обох сторін. Гіпестезія в сегменті L<sub>5</sub> з двох сторін.

Дані загальноклінічних методів обстеження без відхилень.

СКТ: ознаки остеопорозу тіл хребців з явищами остеохондрозу. На рівні L<sub>5</sub> ретролістез до 7 мм. Візуалізується відкладення атеросклеротичних бляшок у лівій здухвинній артерії на половину її просвіту, у правій до 1/5 просвіту. Висновок: Нестабільність S<sub>1</sub>, остеопороз поперекового відділу хребта в поєднанні з остеохондрозом. Облітерація лівої здухвинної артерії.

#### Дані денситометрії поперекового відділу хребта

Зона хребта	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
L <sub>1</sub>	0,785	68	-3,1	70	-2,9
L <sub>2</sub>	0,940	76	-2,5	78	-2,2
L <sub>3</sub>	0,873	70	-3,1	72	-2,8
L <sub>4</sub>	0,865	71	-3,0	73	-2,8
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	0,870	71	-2,9	73	-2,6

#### Дані денситометрії стегнової кістки

Зона стегнової кістки	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched	
		%	T	%	Z
Neck	0,876	73	-1,4	89	-0,8
Wards	0,728	76	-1,8	86	-0,9
Troch	0,770	83	-1,5	86	-1,1
Shaft	1,195	-	-	-	-
Total	0,978	90	-0,9	95	-0,4

Отже, у даного пацієнта відмічається остеопороз у поперековому відділі хребта і остеопенія у стегновій кістці. Це може свідчити про взаємозв'язок між порушенням кровопостачання і розвитком остеохондрозу та остеопорозу.

Таким чином, знижена МЩКТ (остеопороз та остеопенія) при денситометричному обстеженні виявлена у 50,4 % хворих на ПОХ. Остеопороз дещо частіше зустрічався у хворих з люмбоішіалгією, а остеопенія – однаково часто у хворих обох клінічних груп. До особливостей перебігу остеохондрозу на фоні остеопорозу можна віднести наступні ознаки: більша тривалість захворювання, початок у частини пацієнтів у молодому віці з больовим синдромом, що не зникає поза загостренням, наявність стійкого сколіозу, погіршення перебігу з настанням менопаузи, виникнення загострень без видимих причин, наявність компресійних переломів хребців та інших частин скелета, наявність супровідної патології зі сторони шлунково-кишкового тракту.

### 5.2. Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) належить до числа найпоширеніших захворювань нервової системи, яке вражає людей молодого, працездатного віку. У світі нараховується біля 2 млн людей, хворих на цю патологію. Особливого поширення РС набуває в західних областях України [33-35].

РС, як системний демієлінізуючий процес, є повільною інфекцією, яка виникає внаслідок синергічної дії персистуючих вірусних чинників за умови генетично детермінованого імунного дефіциту в макроорганізмі з відповідно неповноцінним метаболізмом в певних географічних умовах [36-37]. З точки зору патогенезу хвороби, на перший план виступає системне порушення імунітету, а саме, виникнення дисбалансу його гуморальних і клітинних факторів, формування автоімунної цитоагресії [38-40].

Гіпотетичний сценарій імунопатогенезу РС можна уявити наступним чином. Однією з перших подій стає активація анергічних Т-клітин на периферії за допомогою як специфічних так і неспецифічних механізмів. До специфічних механізмів належить молекулярна мімікрія, подвійна експресія Т-клітинних рецепторів і стимуляція Т-клітин суперантигеном, в ролі якого виступають як вірусні, так і бактерійні пептиди.

Автореактивні Т-клітини можуть також стимулюватись і неспецифічними механізмами, такими як локально висока концентрація цитокінів, що секретуються в ході запальних реакцій і є універсальними посередниками міжклітинної взаємодії в імунній системі [34].

Порушення балансу в системі цитокінів при РС, а саме гіперпродукція ІЛ 1, 2, 3, 6,  $\gamma$ -інтерферону, фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , призводить до неконтрольованої активації "заборонених" клонів лімфоцитів, сенсibilізованих до антигену мієліну, що, у свою чергу, призводить до зриву толерантності і автоімунних реакцій [38].

Велике значення у запуску та реактивації патологічного процесу у ЦНС має стан гематоенцефалічного бар'єру, порушення проникності якого передуює демієлінізації. Потрапивши у ЦНС, Т-клітини взаємодіють з автоантигенами, відбувається активація моноцитів і мікроглії. Після запуску запальних реакцій локальне порушення мікросередовища розвивається дуже швидко. Концентрація запальних медіаторів різко наростає, що призводить до порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру і вторинного проникнення моноцитів та інших запальних клітин [33-34].

Після зв'язування з поверхнею мієліну демієлінізуючі антитіла активують комплемент і залучають макрофаги і мікроглію. Макрофаги, окрім прямого пошкоджуючого впливу на мієлін, виділяють запальні медіатори, включаючи фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , активні метаболіти кисню та ейкозаноїди. Деякі медіатори та цитотоксичні фактори продукуються також активованими гліальними клітинами, сприяючи пошкодженню мієліну [36].

Таким чином, тільки початкові етапи імунопатологічних ланцюгових реакцій включають специфічне розпізнання антигену автореактивними Т-клітинами. Ці початкові механізми запускають складний запальний каскад, на пізніх етапах якого

найбільш важливого значення набувають макрофаги та гліальні клітини, особливо мікроглія, які продукують велику кількість біологічно активних субстанцій і запальних медіаторів.

Описані нами прозапальні цитокіни, концентрація яких значно збільшується в ході автоімунних реакцій при РС беруть участь у ремоделюванні КТ [37].

За даними авторів, серед найважливіших цитокінів, що збільшують резорбцію кістки *in vitro*, і, можливо, включаються в цей процес *in vivo* – ІЛ 1, 3, 6 та 11, фактор некрозу пухлини, простагландини та інше. Навпаки, інтерферони – 4, 13, кількість яких зменшується в крові і лікворі хворих на РС, сповільнюють резорбцію КТ.

Отже, дисбаланс між прозапальними і протизапальними цитокінами, який виникає в ході запальних імунологічних реакцій при РС може впливати на процеси кісткового ремоделювання, а саме на підвищення резорбції КТ і виникнення остеоденфіцитних змін.

Лікування РС на сучасному етапі базується на уявленні про імуноопосередкований характер цього захворювання. Для терапії загострень використовуються ГК, які мають імуносупресивну дію і зменшують тривалість самого загострення [40, 41]. Проте відомо, що ГК отримали репутацію остеотропних препаратів, які при тривалій системній терапії призводять до розладів кісткового метаболізму, що супроводжується прогресуючого рарефікацією кістки, втратою КМ та виникненням нетравматичних переломів. Вищезгадані засоби розглядаються як найбільш загальна причина зумовленого лікарськими препаратами ОП [41-43].

Найбільша втрата скелетної маси спостерігається впродовж перших 6 місяців терапії, більшою мірою в трабекулярній кістці, ніж у кортикальній. Вплив ГК на скелет залежить як від дози, так і від тривалості їх застосування. Щоденна доза преднізолону > 7,5 мг, що застосовується пацієнтами понад 6 місяців, незмінно призводить до порушення кісткового ремоделювання [45]. Нижчі дози ГК мають менш драматичний вплив на КТ у жінок пременопаузального періоду, натомість у постменопаузальних жінок та у чоловіків втрати КМ спостерігаються навіть при терапії низькими дозами ГК [46]. Вираженість втрати КТ також залежить від кумулятивної дози.

ГК – обумовлений ОП виникає в результаті збільшення спричиненої остеокластами резорбції КТ та зниження формування КТ остеобластами [47, 48].

Іншою можливою причиною виникнення ОП у хворих на РС є тривала іммобілізація за рахунок парезів і паралічів у пацієнтів із III-V ступенями тяжкості захворювання. Давно відомо, що у нерухомій кінцівці одразу після розвитку стану спокою розвивається вторинний ОП, оскільки недостатня п'єзоелектрична стимуляція скелету призводить до гальмування і зменшення кількості остеобластів, а також до посиленої діяльності остеокластів [45]. З іншого боку провідна роль у виникненні іммобілізаційного ОП надається кровопостачанню кісток і м'язів. Зниження або усунення м'язової активності при парезі і паралічі призводить до дилатації внутрішньокісткових судин і сповільнення кровообігу; порушується трофіка кісток і, як наслідок, розвивається ОП [46-48].

Нами було обстежено 54 хворих на РС різного ступеня тяжкості, серед яких 70 % жінок і 30 % чоловіків, переважно віком від 26 до 57 років (табл. 5).

Таблиця 5

## Розподіл хворих на РС за віком і статтю

Вік, роки	Загальна кількість у вікових групах (n = 54)		Чоловіки (n = 16)		Жінки (n = 38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25-35	6	12 %	1	2 %	5	9 %
36-45	24	44 %	4	7,5 %	20	37 %
46 і старше	24	44 %	11	20,5 %	13	24 %

Враховували особливості неврологічного статусу, тривалість, перебіг, важкість захворювання, методи лікування.

Тривалість захворювання у 22 % обстежуваних склала до 5 років, у 46 % хворих від 5 до 10, у 32 % – більше 10 років.

За клінічним перебігом у 47 % хворих відмічався ремітуючо-прогресуючий варіант РС, у 37 % – прогресуючо-ремітуючий, у 6 % ремітуючий, а у 4 % – поступово-прогресуючий, у 6 % – прогресуючий.

РС II-III ступеня тяжкості діагностували у 39 % обстежуваних, серед яких 7 % – чоловіки і 32 % – жінки; IV-V ступінь тяжкості захворювання спостерігалась у 61 % хворих, серед яких 22 % – чоловіки і 39 % – жінки (табл. 6).

Таблиця 6

## Розподіл хворих за тяжкістю захворювання

Ступінь тяжкості	Загальна кількість (n = 54)		Чоловіки (n = 16)		Жінки (n = 38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I ст.	0	0	0	0	0	0
II-III ст.	21	39 %	4	7 %	17	31 %
IV-V ст.	33	61 %	12	23 %	21	39 %

Ступінь ушкодження функціональних систем та ступінь інвалідизації оцінювались за шкалою EDSS: у 13 % хворих вона становила 3,0-3,5 бали, у 41 % – 4,0-4,5, у 33 % – 5,0-5,5, у 13 % – 6,0-6,5 (рис. 1).

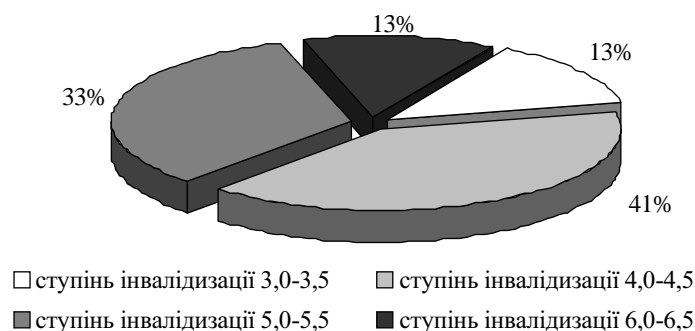


Рис. 1. Ступінь інвалідизації у хворих на РС.

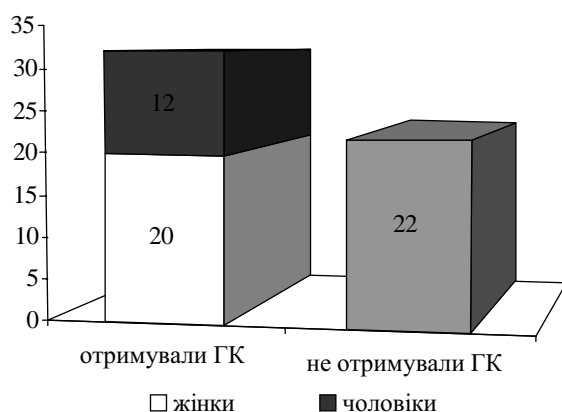


Рис. 2. Характеристика хворих на РС за призначенням ГК терапії.

Глюкокортикоїдну терапію отримували 60 % хворих, серед яких 37 % жінок і 23 % чоловіків (рис. 2).

Серед обстежених були хворі як без тяжких супровідних захворювань, так і із супровідною патологією: у 2 (3 %) було діагностовано хронічний пієлонефрит у фазі ремісії, у 3 (6 %) пацієнтів – хронічний гастродуоденіт, у одного пацієнта – інсулінозалежний цукровий діабет, у 3 (6 %) – ОХХ.

При проведенні денситометричного обстеження ПВХ хворих

на РС виявлено, що МЦТК в межах норми спостерігалась у 12 (22 %) обстежуваних, явища остеосклерозу – у 7 (13 %) осіб; остеопенія різного ступеня та ОП були діагностовані у 35 (65 %) хворих (рис. 3).

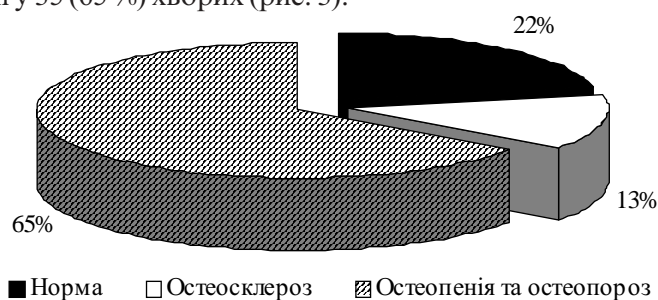


Рис. 3. Стан МЦТК у хворих на РС.

Клінічний приклад.

Витяг з історії хвороби № 2611.

Хвора В-к Л.Б., 1963 року народження, перебувала на лікуванні в I неврологічному відділі ТОКПНЛ з 26.03.01 по 3.04.01.

Клінічний діагноз: РС, церебрспінальна форма, III ст. тяжкості, ремітуючо-прогресуючий перебіг, з наявністю центрального тетрапарезу, помірно вираженого в руках, глибокого в ногах, нерізко вираженої мозочкової атаксії, порушень функції тазових органів за центральним типом, субатрофії обох дисків зорових нервів.

Скарги при поступленні на загальну м'язову слабкість, більше виражену в ногах, похитування при ході, погіршення зору, часте сечовипускання.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою протягом 12 років. В дебюті захворювання – погіршення зору і відчуття слабості в ногах. Поступово слабкість в ногах наростала, приєдналися похитування при ході і слабкість в руках. Протягом останніх 4 років з'явилися імперативні позиви на сечовипускання. Періодично лікується стаціонарно. Неодноразово отримувала курс гормональної терапії.

Анамнез життя: хворобу Боткіна, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує. Алергологічний анамнез без особливостей. Шкідливих звичок немає. Операцій і травм не було.

Дані об'єктивного обстеження: нормостенічної тілобудови, задовільного живлення. Шкіра і видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються.

Артеріальний тиск 120/70 мм ртутного стовпчика, пульс 68 уд. за хвилину, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони чисті, звучні. У легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

Неврологічний статус: хвора в свідомості, орієнтована. ЧМН – відмічається легка болючість тригемінальних і окципітальних точок двобічно. Очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакції збережені. Ністагмод в крайніх відведеннях. Ослаблення конвергенції, більше справа. Асиметрія носогубних складок D<S. Девіація язика вправо. Ковтання і фонація не порушені. Сухожилкові і періостальні рефлекси з кінцівок високі, S>D, з розширеними рефлексогенними зонами. Черевні рефлекси відсутні. Позитивні симптоми Бабінського, Россолімо двобічно. Сила м'язів в руках знижена до 3,5 балів, в ногах – до 2,5. Тонус підвищений за спастичним типом. Лівобічна гемігіпестезія. Іntenція при виконанні пальценосової проби, більше виражена зліва. В позі Ромберга нестійка. Імперативні позиви на сечовипускання.

Дані додаткових методів обстеження:

Окуліст – субатрофія обох дисків зорових нервів.

#### Дані денситометрії поперекового відділу хребта

Хребець	BMD г/см <sup>2</sup>	Young Adult		Age Matched		BMC	Area	Width	Height	BMC/W
		%	T	%	Z					
L <sub>1</sub>	0,811	72	-2,7	75	-2,3	8,36	10,31	3,44	3,00	2,43
L <sub>2</sub>	0,967	81	-1,9	84	-1,6	9,67	10,00	3,47	2,88	2,78
L <sub>3</sub>	0,926	77	-2,3	80	-1,9	11,49	12,41	3,83	3,24	3,00
L <sub>4</sub>	0,880	73	-2,7	76	-2,3	12,43	14,12	4,21	3,36	2,95

Висновок: явища остеопенії II ст. в хребці L<sub>2</sub>, остеопенії III ст. в хребці L<sub>3</sub>, ОП в хребцях L<sub>1</sub>, L<sub>4</sub>.

Серед групи молодих жінок показники МЦКТ в межах норми спостерігались у 6 (24 %) обстежуваних, явища остеосклерозу – у 5 (20 %) хворих, остеопенія та ОП – у 14 (56 %) осіб. У групі жінок в пременопаузі та менопаузі МЦКТ в межах норми відмічалась у 2 (15 %) обстежуваних, остеосклероз поперекових хребців у 1 (7 %) особи, остеопенія та ОП у 10 (78 %) хворих. У групі чоловіків вищезгадані зміни спостерігались відповідно у 4 (25 %), 1 (6 %) та 11 (69 %) обстежуваних (рис. 4).

У 9 (43 %) хворих на РС із II-III ст. тяжкості МЦКТ була в межах норми; тоді як у 4 (19 %) обстежуваних виявлені явища остеосклерозу, і у 8 (38 %) – остеопенії та ОП. В групі хворих на РС із IV-V ст. тяжкості показники МЦКТ в межах норми



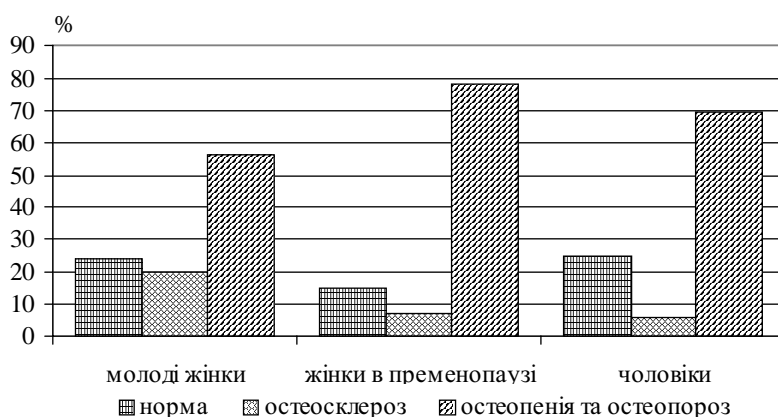


Рис. 4. Показники МЩКТ у хворих на РС залежно від статі і віку.

відмічались у 3 (9%) хворих, остеосклероз – у 3 (9%) осіб, остеопенія і ОП діагностовані у 27 (82%) обстежуваних (рис. 5, табл. 8).

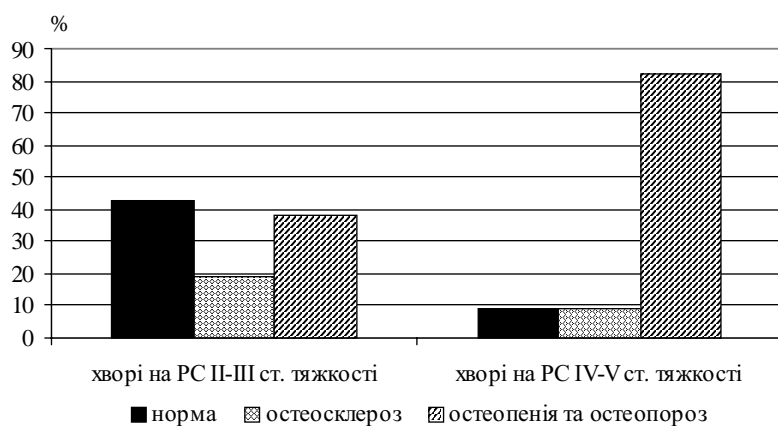


Рис. 5. Показники МЩКТ у хворих на РС залежно від тяжкості захворювання.

Таблиця 8

## МЩКТ поперекових хребців у хворих на РС залежно від тяжкості захворювання (M±m)

Хребець	Групи обстежених (ст. тяжкості)	МЩКТ	Порівняно з молодими дорослими		Порівняно з однолітками	
			%	T, ум. од.	%	Z, ум. од.
L <sub>1</sub>	IV-V ст.	0,874±0,072*	76,923±2,305*	-2,192±0,212*	80,629±2,089*	-1,738±0,185*
	II-III ст.	1,052±0,014	92,429±1,312	-0,729±0,125	93,786±1,355	-0,571±0,126
L <sub>2</sub>	IV-V ст.	0,968±0,032*	80,000±2,567*	-2,008±0,257*	83,615±2,510*	-1,569±0,236*
	II-III ст. і	1,165±0,015	96,143±1,321	-0,393±0,136	97,500±1,482	-0,264±0,140
L <sub>3</sub>	IV-V ст.	0,994±0,027*	82,308±2,234*	-1,792±0,022*	85,923±2,123*	-1,354±0,195*
	II-III ст.	1,171±0,013	96,643±1,072	-0,343±0,111	98,000±1,262	-0,200±0,126
L <sub>4</sub>	IV-V ст.	0,991±0,030*	81,846±2,444*	-1,831±0,242*	85,769±2,288*	-1,354±0,214*
	II-III ст.	1,136±0,014	93,786±1,129	-0,629±0,115	95,143±0,988	-0,379±0,136

У групі хворих, що не отримували ГК, МЩКТ поперекових хребців в межах норми спостерігалась у 9 (41 %) осіб, у 4 (18%) обстежуваних відмічались явища остеосклерозу і у 9 (41 %) хворих – остеопенії та ОП. Серед хворих, що отримували системну ГК терапію, лише 3 (9%) мали показник МЩКТ в межах норми, у 3 (9%) хворих було діагностовано остеосклероз, тоді як у 96 (82%) відмічались явища остеопенії та ОП (рис. 6, табл. 9).

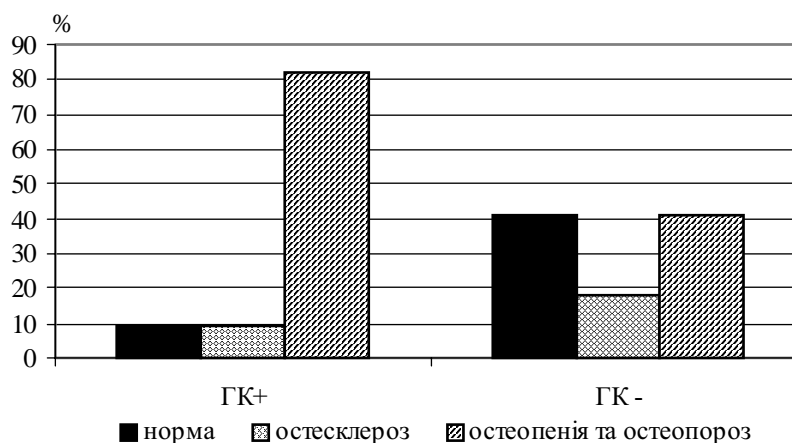


Рис. 6. Показники МЩКТ у хворих на РС залежно від глюкокортикоїдної терапії.

Таблиця 9

**МЩКТ поперекових хребців у хворих на РС без супровідної патології залежно від прийому ГК (M±m)**

Хребець	Групи обстежених	МЩКТ	Порівняно з молодими дорослими		Порівняно з однолітками	
			%	T, ум. од.	%	Z, ум. од.
L <sub>1</sub>	ГК+	0,845±0,029*	74,600±2,508*	-2,410±0,229*	78,700±2,329*	-1,910±0,207*
	ГК-	1,047±0,024	91,647±2,002	-0,800±0,189	93,235±1,978	-0,618±0,181
L <sub>2</sub>	ГК+	0,937±0,036*	77,900±2,911*	-2,220±0,290*	81,700±2,887*	1,740±0,272*
	ГК-	1,146±0,022	94,706±1,857	-0,535±0,187	96,294±1,863	-0,377±0,178
L <sub>3</sub>	ГК+	0,973±0,033*	80,900±2,710*	-1,920±0,271*	84,800±2,632*	-1,450±0,243*
	ГК-	1,154±0,019	95,412±1,602	-0,465±0,162	96,882±1,636	-0,306±0,159
L <sub>4</sub>	ГК+	0,969±0,037*	80,500±3,019*	-1,960±0,299*	84,600±2,853*	-1,450±0,269*
	ГК-	1,128±0,025	93,235±2,046	-0,682±0,205	94,824±1,984	-0,423±0,209

У 2 хворих із супровідною патологією виявлено остеопенічні зміни, у 2 осіб – МЩКТ знаходилась в межах норми, у 5 обстежуваних діагностовано явища остеосклерозу.

При порівнянні показників МЩКТ виявлено достовірне зниження щільності КТ у жінок клімактеричного періоду відносно молодих жінок і чоловіків, у осіб із IV-V ст. тяжкості РС відносно обстежуваних із II-III ст. тяжкості хвороби, а також у пацієнтів без супровідної патології, що вживали ГК відносно хворих, яким не проводилась системна ГК терапія.

Отже, виходячи з вищевикладеного, можна зробити наступні висновки:

1. Серед хворих на РС у 65 % обстежуваних виявлені остеодіфіцитні зміни.  
2. Групою ризику по ОП серед хворих РС виявились обстежувані із IV-V ст. тяжкості захворювання та особи, що вживали ГК.

3. Виявлено поглиблення остеодіфіцитних змін у жінок, хворих на РС в пре-клімактеричному і клімактеричному періодах.

Профілактика ГК-індукованого ОП передбачає низку наступних заходів:

– використання мінімальних доз препаратів із найменшим остеопоротичним ефектом (метипред, дефлазакорт);

– обрання оптимальних схем і шляхів введення ліків;

– усунення чинників ризику, а саме вживання алкоголю, куріння, низької фізичної активності, повноцінне харчування та ін;

– паралельний прийом препаратів кальцію та вітаміну D;

– щорічний контроль МЩКТ у хворих, що тривало приймають ГК.

Лікування хворих на ОП має бути диференційованим, залежно від структурно-функціонального стану КТ та вираженості клінічних симптомів.

#### Література

1. Диагностика и терапия неврологических проявлений остеопороза у взрослых и детей (методические рекомендации). – Донецк, 2001.

2. Яхно Н.Н., Зозуль Л.А., Маняхина И.В., Тарасова И.Е. Компьютерная томография при неврологических синдромах остеохондроза позвоночника / Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – №3. – С. 3-6.

3. Soal J.A. // Spine. – 1996. – Vol. 24. – S. 2-9.

4. Антонов И.П., Барабанова Е.В. Профилактика неврологических проявлений поясничного остеохондроза: промежуточные итоги, нерешенные вопросы и некоторые методологические аспекты // Журнал невропатол. и психиатр. Им. С.С. Корсакова. – 1998. – №12. – С. 4-9.

5. Ситель А.Б. Диагностика и консервативное лечение компрессионных синдромов поясничного остеохондроза / Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1990. – т. 90, вып. 4. – С. 36-38.

6. Швец В.А. Консервативное лечение остеохондроза позвоночника. – Киев: Здоров'я. – 1989. – 164 с.

7. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. – М., 1984. – 288 с.

8. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его неврологических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Журн. невропатол. и психиатр. – 1986. – Т. 86, №4. – С. 481-488.

9. Поворознюк В.В. Остеопороз в Україні: медико-соціальні проблеми та шляхи їх вирішення // Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування: Мат.-ли I Української наук.-практ. Конференції (Київ, грудень 1995 р.). – Київ: Інститут геронтології АМН України. – 1995. – С. 3-6.

10. Хвисьюк Н.И. Остеохондроз позвоночника (вертеброз) // Харьк. мед. журнал. – №2. 1995. – С. 41-45.

11. Веселовский В.П., Михайлов Н.К., Самитов О.Ш. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. – Изд-во Казанского университета, 1990. – 288 с.

12. Гаврилина Т.В., Шалькевич В.Б., Беликов В.Г., Мисникова В.А. Содержание некоторых гормонов в крови больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза до и после гипобарической гипоксемии // Периферическая нервная система. – Минск, 1986. – Вып. 9. – С. 118-122.
13. Гаврилина Т.В., Ливши И.Б. Содержание тирокальцитонина и паратгормона в сыворотке крови больных с заболеваниями пояснично-крестцового отдела // Периферическая нервная система. – Минск, 1981. – Вып. 4. – С. 125-129.
14. Martel- Pelletier J., Malesud C., Pelletier J. // Action of neutral metalloprotease in human osteoarthritis knee cartilage: Evidence degradation in the core protein of sulphated proteoglycan / *Ann. Rheum. Dis.*, 1988. – № 10. – P. 801-808.
15. Hydrogen peroxide supresses the proteoglycan synthesis ant intact articular cartilage // Schalkwik Y., Van der Putte L. et al. // *J. Reumatol.* – 1985. – Vol. 12, № 2. – P. 205-210.
16. Hutadilik N., Ghosh P., Brooks P. Binding of haptoglobin, intertrypsin inhibitor and I proteinase ingibitor to synovial fluid hyaluronate and influent of these on its degradation by oxyden free radicals // *Ann. Rheum.* – 1988. – Vol. 47, № 5. – P. 377-385.
17. Златин С.Б., Котиков В.Е., Сухонос В.В. Реабилитация больных ревматоидным артритом и деформирующим остеоартрозом в условиях курорта // 5-й съезд физиотерапевтов и курортологов Украинской ССР: Тез. докл. – Одесса, 1991. – С. 160-161.
18. Mitrovic D. // *Physiopathologie de l'arthrose et hypotheses patogeniques / Rev. Rhumatol.* – 1984. – Vol. 41., № 5. – P. 289-294.
19. The role of collagen fibrills in the pathogenesis of osteoarthritis / Genacchi Y., Corralia M., Govani E., Colombo B., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1985. – Vo.3. – P. 91-92.
20. Risk factor for hip fracture in white women / Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. // *Ibid.* – 1995. – Vol. 332, №12. – P. 767-773.
21. Keller T.S., Hansson T.H., Abram A.C. et al. // *Spine.* – 1989. – Vol. 14. – P. 1012-1019.
22. Ippolito E., Ponseti I. V. // *J. Bone Joint Surg.* – 1981. – Vol. 63-A, № 2. – P. 175-182.
23. Aufdermaur M. // *Clin. Orthop.* – 1981. – Vol. 154. – P. 166-174.
24. Hansson T.H., Keller T.S., Panjabi M.M. // *Spine.* – 1987. – Vol. 12. – P. 56-59.
25. Кухтевич А.В., Киреева В.И. Остеодистрофия при системной красной волчанке // *Терапевтический архив.* – 1999. – № 12. – С. 44-45.
26. Крицький І.О. Вплив шокогенних факторів на морфогенез і регенерацію кісткової тканини та можливість їх корекції за допомогою месуліді // *Медицина хімія.* – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 70-71.
27. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы // *Терапевтический архив.* – 1997. – № 5. – С. 5-9.
28. Burger J., van Daek P.L.A., Odding E.A. et al. // *Arthr. Rheum. Dis.* – 1996. – Vol. 39. – P. 81-86.
29. Cummings R.G., Klinenberg R.J. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 707-710. Dequeker J., Johnell O. // *Bone.* – 1993. – Vol. 14. – P. S51-S56.
30. Hordon L.D., Stewart S.P., Troughton P.R. et al. // *Brit. J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 32. – P. 1059-1061.
31. Dequeker J., Mohan S., Finkelman R.D. et al. // *Arthr. Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1702-1708.
32. Колісник П.Ф. Зміни хребців при остеопорозі як причини неврологічної симптоматики // *Проблеми остеології.* – 2000. – Т. 3, № 1. – 99 с.
33. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения. // *Российский медицинский журнал.* – 2001. – № 1. – С. 4-10.

34. Современные направления в изучении патогенеза демиелинизирующих заболеваний / Завалишин И.А., Захарова М.Н., Аскарлова Л.Ш., Коньсова А.Ж., Хайдаров Б.Т., Мухамедова Б.Д. // Журн. невропат. и психиатр. – 1997. – Т. 5, № 5. – С. 64-67.

35. Віничук С.М., Уніч П.П. та інші. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування // Український медичний часопис. – 2000. – № 6 (20) – XI/XII. – С. 51-54.

36. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз (лекция) // Невролог. Журнал. – 1997. – № 3. – С. 4-9.

37. Жученко Т.Д. Клиника и диагностика рассеянного склероза (по материалам международного журнала по рассеянному склерозу "The International Multiple Sclerosis Journal") // Невролог. журн. – 1997. – № 3. – С. 51-55.

38. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза / Гусев Е.И., Беляева И.А. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 6. – С. 51-57.

39. Захарова М.Н. Клиническое значение определения лейцинаминопептидазы при рассеянном склерозе и ретробульбарном неврите: Дис. канд. мед. наук. – М., 1987.

40. Возможность использования клинических, генетических показателей и данных магнитно-резонансной томографии для прогнозирования эффектов лечения бета-интерфероном-1в рассеянного склероза / Бойко А.Н., Хачанова Н.В. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 12. – С. 53-59.

41. Каппос Людвиг. Контролируемое по плацебо рандомизированное исследование по применению интерферона  $\beta$ -1 в лечении второй, прогрессирующей фазы рассеянного склероза // Международный медицинский журнал. – 1999. – № 10. – С. 306-316.

42. Завалишин И.А. Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз. Развитие представлений об этиологии и патогенезе // Журн. невропат. и психиатр. – 1996. – № 1. – С. 24-28.

43. Поворознюк В.В. Остеопороз. Лікування та діагностика // Медицинский вестник. – 1997. – № 3. – С. 20-26.

44. Скрипникова И.А. Современные подходы к профилактике остеопороза // Лечащий врач. – 2001. – № 2 (II). – С. 15-19.

45. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїдіндукований остеопороз // Лікарська справа. – 1998. – № 5. – С. 34-41.

46. Alendronate Treatment of the Postmenopausal osteoporotic Woman: Effect of multiple Dosages on bone Mass and Bone Remodeling / Charles H et al. // The American J. of Med. – 1995. – Vol. 99.

47. Ченский А.Д., Гаркави А.В. Остеопороз // Медицинская помощь. – 1998. – № 4. – С. 32-35.

48. Поворознюк В.В. Епідеміологія остеопорозу в Україні // Медицинский вестник. – 1987. – № 2. – С. 22-23.

49. Поворознюк В.В., Макогончук А.В., Бондаренко О.В. Остеопороз позвоночника // Журнал практичного лікаря. – 2000. – № 1. – С. 11-17.

## 6. НЕФРОЛОГІЯ

### 6.1. Хронічна ниркова недостатність у дорослих

Сучасний погляд на остеопороз як на первинну та вторинну патологію кісткової тканини отримав широке підтвердження в популяційних дослідженнях останнього десятиріччя [1, 2]. Згідно з літературними даними, близько 15 відсотків усіх випадків остеопорозу є вторинною патологією, причому в останні роки спостерігається неухильне зростання цих форм остеопорозу, в тому числі при захворюваннях нирок [3, 4]. Це зумовлено тим, що нирки регулюють баланс кальцію, фосфору і магнію в організмі шляхом зміни їх екскреції з сечею, і водночас є органом-мішенню та місцем розщеплення кальційрегулюючих гормонів [5]. Показано, що вже на початкових стадіях розвитку гломерулонефриту створюються передумови для порушення метаболізму кальцію, які поглиблюються при хронічній нирковій недостатності [6-8]. Для позначення різних видів метаболічних уражень кісток, які виникають при захворюваннях нирок, Liu і Chu в 1943 році запропонували термін «ниркова остеодистрофія». Ниркова остеопатія, або остеодистрофія, – це ураження кісткової тканини, яке розвивається при захворюваннях нирок при прогресуючій втраті функції останніх [7, 9]. Захворювання нирок, які справляють значний вплив на стан кісткової тканини, можна поділити на 3 великі групи:

- імунозапальні захворювання нирок та автоімунні захворювання з нефротичним синдромом, в лікуванні яких активно застосовуються імунодепресанти (глюкокортикоїди (ГК) та цитостатики: азатіоприн, циклофосфан);
- захворювання, пов'язані з порушенням каналцевих функцій нирок (синдром Фанконі і нирковий каналцевий ацидоз);
- хронічна ниркова недостатність, яка виникає внаслідок низки захворювань з ушкодженням клубочків і каналців.

Ниркова остеодистрофія має, як правило, метаболічний характер. В її основі лежать порушення кальцій-фосфорного обміну з компенсаторним порушенням функції парашитоподібних залоз і наступними змінами остеогенезу [9-11].

За літературними даними, у хворих з патологією нирок спостерігається посилена резорбція кісткової тканини, дефектна мінералізація, остеопороз. У деяких пацієнтів може виявлятися один із перелічених вище варіантів, однак у більшості випадків спостерігається змішаний тип ураження кісткової тканини [12].

Згідно з даними Vinswager і співавт. (1974), морфологічні зміни в кістковій тканині при уремії можуть зустрічатись вже тоді, коли ще немає клінічних і рентгенологічних ознак кісткової патології.

Наслідком остеопорозу у хворих із захворюваннями нирок є розвиток компресійних переломів тіл хребців, переломи шийки стегна й інших кісток, асептичний некроз шийки стегна. Патологія опорно-рухового апарата погіршує якість життя і нерідко призводить до додаткової інвалідизації. У зв'язку з цим надзвичайно акту-

альною є розробка критеріїв ранньої діагностики остеопорозу ще до його клінічних і рентгенологічних проявів. Одним з методів ранньої діагностики остеопенії і остеопорозу у хворих з захворюваннями нирок є неінвазивна оцінка втрати кісткової маси методом рентгенівської денситометрії [8]. Вимірюючи мінеральну щільність тіл поперекових хребців, можна вирахувати втрату кісткової маси, оскільки в програмне забезпечення приладу закладені нормативні показники для віку і статі.

У нашому дослідженні, яке торкалося вивчення взаємозв'язку між втратою кісткової маси і захворюваннями нирок, що супроводжуються порушеннями їх функції, було обстежено 118 хворих із захворюваннями нирок віком від 15 до 73 років, в тому числі 34 хворих в доазотемічній стадії, 83 – в стадії ХНН, з яких 75 пацієнтів були в додіалізній стадії ХНН, 8 – на програмному гемодіалізі. Середній вік пацієнтів становив  $(42,01 \pm 1,29)$  років, причому переважали хворі молодого працездатного віку до 60 років – 105 (88,9%) осіб. Серед обстежених було 34 хворих з латентною доазотемічною стадією ниркової недостатності, яка характеризувалась зниженням клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, у 5 діагностовано хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, у 16 – хронічний гломерулонефрит, сечовий синдром, у 13 – хронічний пієлонефрит. Більшість обстежених хворих склали пацієнти з хронічною нирковою недостатністю – 83 (70,3%), в тому числі ліковані хронічним гемодіалізом – 8 (6,8%). Причиною розвитку ХНН служили набуті захворювання нирок: у 50 – гломерулонефрит, у 26 – пієлонефрит, у 8 – діабетична нефропатія. Серед хворих переважали жінки – 65 (55,1%).

Складність та багатокомпонентність гомеостазу кальцію і фосфору, метаболізму кісткової тканини, їх багатофакторна гормональна регуляція, побудована за антагоністичним принципом, суттєво ускладнюють можливості оцінки фосфорно-кальцієвого обміну і процесів ремоделювання кісток через складний вибір критеріїв, які б могли адекватно охарактеризувати кожну ланку цих процесів. Дослідження фосфорно-кальцієвого обміну і процесів ремоделювання кісток включало вивчення таких параметрів:

- 1) концентрації кальцію в сироватці крові;
- 2) концентрації фосфатів в сироватці крові;
- 3) концентрації магнію в сироватці крові;
- 4) активності лужної фосфатази;
- 5) визначення мінеральної щільності кісток;

Для визначення мінеральної щільності кісток у хворих з хронічною нирковою недостатністю застосовували метод двофотонної рентгенівської кісткової денситометрії. Діагностику остеопорозу проводили згідно з рекомендаціями робочої групи ВООЗ з обстеження і лікування хворих на остеопороз.

На рис. 1 наведено результати дослідження мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта.

Оцінка денситограм свідчить про переважання демінералізації кісток у хворих із захворюваннями нирок. У 91 (77,1%) виявлено остеопенію різного ступеня тяжкості. У 8 (6,8%) хворих діагностовано остеосклероз, у 19 (16,1%) пацієнтів мінеральна щільність кісткової тканини була в межах норми.



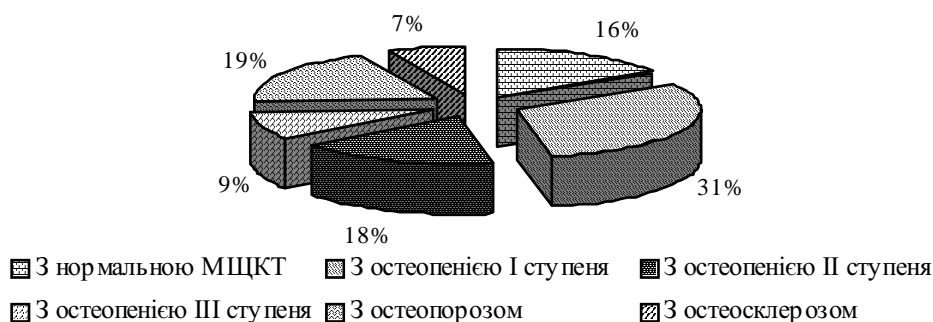


Рис. 1. Розподіл хворих із захворюваннями нирок залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини

У цілому мінеральна щільність кістки у хворих з захворюваннями нирок знаходиться в межах від 0,682 до 1,75 г/см<sup>2</sup> в L<sub>1</sub> - L<sub>4</sub>. У цілому в обстежених хворих відносний показник Young adult коливається від 59,5% у хворих з остеопорозом до 141% у пацієнтів з остеосклерозом. Показник T в умовних одиницях коливається від (-3,9) до (+4,3).

У табл. 1 наведено розподіл хворих з патологією нирок залежно від стану МЩКТ та статі.

Таблиця 1

Розподіл хворих з патологією нирок залежно від стану МЩКТ та статі

Зміни МЩКТ	Хворі з патологією нирок		Чоловіки		Жінки	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всього	118	100,0	53	44,9	65	55,1
Норма	19	16,1	8	42,1	11	57,8
Остеопенія 1 ступеня	37	31,4	16	43,2	21	56,8
Остеопенія 2 ступеня	21	17,8	10	47,6	11	52,4
Остеопенія 3 ступеня	11	9,3	6	54,5	5	45,5
Остеопороз	22	18,6	8	36,4	14	63,6
Остеосклероз	8	6,8	5	62,5	3	37,5

Загальна характеристика хворих з захворюваннями нирок з різною мінеральною щільністю кісткової тканини наведена у табл. 2.

Під час аналізу частоти остеопенії в різних поперекових хребцях виявлено, що найчастіше мінеральна щільність кісток була зниженою в четвертому поперековому хребці – у 75 (82,4%) хворих, дещо рідше остеопенія зустрічалась в першому поперековому хребці – 70 (76,9%). У другому і третьому поперекових хребцях МЩКТ була зниженою відповідно у 62 (68,1%) та 56 (58,2%) пацієнтів.

Нами вивчено частоту випадків різних ступенів зниження мінеральної щільності кістки в поперекових хребцях. Як видно з табл. 3, тяжкі градації остеопенічного синдрому – остеопенія 3 ступеня та остеопороз найчастіше мали місце в 4-му поперековому хребці, дещо рідше в 1-му поперековому хребці, що, ймовірно, свідчить про посилене функціональне навантаження на ці хребці та схильність в однакових умовах до більш суттєвого зменшення мінеральної щільності.

Таблиця 2

**Загальна характеристика хворих із хворобами нирок залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини**

Показники	Чоловіки		Жінки	
	Нормальний стан МЩКТ	Дефіцит КМ	Нормальний стан МЩКТ	Дефіцит КМ
Кількість обстежених хворих	8 (16,7 %)	40 (83,3 %)	11 (17,7 %)	51 (82,3 %)
Середній вік, роки	36,87±4,26	39,61±2,35	46,27±4,00	44,03±1,47
Середня тривалість захворювання, роки	7,13±2,64	6,91±0,97	9,05±0,10	10,07±1,08
Енергетична оцінка фізичної діяльності за день, ккал	3121,5±198,4	2892,5±181,2	3110,5±189,4	2743,0±201,5
Приблизна кількість кальцію в продуктах денного раціону, мг	860,5±89,7	620,2±56,4	880,5±64,3	567,0±51,7*
Середня тривалість ХНН, роки	1,00±0,29	1,73±0,30	1,91±0,68	2,15±0,29
Кількість хворих, які отримували ГК	2	13	1	9
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,25±0,02	1,071±0,027	1,22±0,06	0,973±0,020
YA L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , %	104,5±1,13	87,81±1,52	102,4±1,38	83,67±1,26
T L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	0,43±0,10	-1,29±0,15	0,23±0,14	-1,61±0,12
Z L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , ум. од.	0,32±0,11	-1,01±0,17	0,52±0,22	-1,11±0,14

Таблиця 3

**Частота виявлення остеопенічного синдрому в різних хребцях поперекового відділу**

Поперекові хребці	Остеопенія 1 ст.	Остеопенія 2 ст.	Остеопенія 3 ст.	Остеопороз
L <sub>1</sub>	20	26	8	16
L <sub>2</sub>	11	26	10	15
L <sub>3</sub>	15	22	6	13
L <sub>4</sub>	20	26	13	16
L <sub>1-2</sub>	8	18	12	13
L <sub>1-3</sub>	7	26	7	12
L <sub>1-4</sub>	10	16	10	13
L <sub>2-3</sub>	10	23	6	14
L <sub>2-4</sub>	10	24	9	13
L <sub>3-4</sub>	11	24	11	13

При аналізі ступеня вираженості остеопенічного синдрому в різних хребцях поперекового відділу хребта виявлено, що МЩКТ при остепенії 1-го ступеня прогресивно знижується від L<sub>2</sub> до L<sub>4</sub>. Відносні показники не порушують загальної тенденції (див. табл. 3). Аналогічна ситуація і за показником Т, що свідчить про прогресивне зменшення мінеральної щільності від L<sub>2</sub> до L<sub>4</sub> у хворих з першим ступенем остепенії. У хворих з остепенією 2-го, 3-го ступеня та остеопорозом мінеральна щільність кістки односпрямовано знижена у всіх поперекових хребцях, що підтверджується показником Young adult (%) та критерієм Т.

Виявлені закономірності, очевидно, свідчать про те, що на початкових етапах розвитку остепенії має значення механізм підвищеного функціонального навантаження на 1-й і 4-й поперекові хребці. У подальшому в міру прогресування остепопо-

розу в умовах обмеженої рухової активності мінеральна щільність кісткової тканини прогресивно знижується у всіх поперекових хребцях.

Таблиця 4

## Показники МЩКТ залежно від вираження остеопенії

Показники	Групи хворих за станом МЩКТ					
	Нормальна МЩКТ	Остеопенія			Остеопороз	
		I ст.	II ст.	III ст.		
L <sub>1</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,163±0,015	1,005±0,005	0,934±0,004	0,892±0,010	0,771±0,045
	Young adult,%	101,40±1,51	88,40±0,41	81,60±0,26	78,00±0,80	67,30±1,10
	T, ум. од.	0,15±0,14	-1,16±0,03	-1,76±0,03	-2,20±0,04	-3,60±0,10
L <sub>2</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,250±0,015	1,091±0,009	1,023±0,005	0,940±0,007	0,831±0,020
	Young adult,%	102,90±1,18	89,72±0,50	84,20±0,27	77,70±0,45	68,30±1,60
	T, ум. од.	0,29±0,11	-1,10±0,021	-1,66±0,04	-2,24±0,05	-3,30±0,13
L <sub>3</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,276±0,002	1,078±0,008	1,021±0,004	0,943±0,013	0,848±0,016
	Young adult,%	105,40±1,60	88,13±0,50	83,60±0,31	77,80±0,65	69,70±1,30
	T, ум. од.	0,51±0,13	-1,21±0,04	-1,68±0,07	-2,25±0,05	-3,14±0,11
L <sub>4</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,262±0,020	1,064±0,040	1,025±0,004	0,961±0,012	0,846±0,017
	Young adult,%	103,80±1,70	87,70±0,50	84,00±0,31	79,00±0,65	70,10±1,40
	T, ум. од.	0,39±0,16	-1,26±0,05	-1,70±0,04	-2,17±0,05	-3,05±0,14
L <sub>1-2</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,206±0,013	1,037±0,007	0,976±0,005	0,914±0,016	0,789±0,013
	Young adult,%	103,10±1,20	88,75±0,40	83,10±0,40	78,30±0,85	67,70±1,10
	T, ум. од.	0,30±0,016	-1,12±0,02	-1,67±0,03	-2,17±0,07	-3,13±0,12
L <sub>1-3</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,231±0,013	1,049±0,040	0,912±0,005	0,908±0,016	0,811±0,016
	Young adult,%	103,90±1,10	88,57±0,45	82,50±0,40	77,10±0,80	65,80±0,15
	T, ум. од.	0,38±0,11	-1,14±0,022	-1,75±0,05	-2,23±0,07	-3,16±0,12
L <sub>1-4</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,241±0,013	1,077±0,005	0,996±0,004	0,948±0,017	0,768±0,050
	Young adult,%	103,80±1,20	89,30±0,40	83,40±0,60	79,40±0,85	68,40±1,10
	T, ум. од.	0,37±0,11	-1,01±0,06	-1,67±0,04	-2,11±0,06	-3,17±0,08
L <sub>2-3</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,263±0,014	1,080±0,010	1,010±0,005	0,956±0,014	0,898±0,017
	Young adult,%	103,90±1,10	88,90±0,60	83,30±0,40	78,80±0,80	69,00±1,30
	T, ум. од.	0,4±0,11	-1,14±0,04	-1,74±0,03	-2,15±0,06	-3,17±0,09
L <sub>2-4</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,265±0,014	1,085±0,004	1,017±0,006	0,955±0,009	0,829±0,011
	Young adult,%	103,90±1,20	89,10±0,21	83,60±0,40	78,70±0,70	68,40±0,95
	T, ум. од.	0,39±0,12	-1,05±0,03	-1,70±0,04	-2,17±0,07	-3,23±0,08
L <sub>3-4</sub>	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,268±0,015	1,084±0,006	1,021±0,006	0,969±0,013	0,633±0,014
	Young adult,%	104,30±1,40	89,00±0,30	84,00±0,40	79,30±0,50	68,80±0,90
	T, ум. од.	0,43±0,13	-1,12±0,03	-1,68±0,03	-2,10±0,04	-3,18±0,08

Для з'ясування можливих механізмів прогресування ренальних остеодистрофій та факторів ризику вторинного остеопорозу при захворюваннях нирок хворі були розподілені на 6 груп залежно від стану МЩКТ. У першу групу ввійшли 19 хворих з нормальною МЩКТ, в другу – 37 хворих з остеопенією 1-го ступеня, в третю – 21 хворий з остеопенією 2-го ступеня, в четверту – 11 пацієнтів з остеопенією 3-го ступеня, в п'яту – 22 хворих, у яких діагностовано остеопороз, в шосту – 8 пацієнтів з остеосклерозом.

Розподіл хворих з остеопенічним синдромом за віком і статтю наведений в табл. 5.

Таблиця 5

## Розподіл хворих з остеопенічним синдромом за віком і статтю

Група хворих	Чоловіки n=53								Жінки n=65							
	Всього		До 45 років		45-60 років		Більше 60 років		Всього		До 45 років		45-60 років		Більше 60 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальна МЦКТ	8	15,1	5	9,3	3	5,4	0	0	11	16,9	6	9,2	4	6,2	1	1,5
Остеопенія I ст.	16	30,2	9	17,0	6	11,3	1	1,9	21	32,3	12	18,5	7	10,1	2	3,1
Остеопенія II ст.	10	18,7	6	11,3	1	1,8	3	5,7	11	16,9	8	12,3	2	3,1	1	1,5
Остеопенія III ст.	6	11,3	4	7,5	2	3,6	0	0	5	7,7	1	1,5	4	6,2	0	0
Остеопороз	8	15,1	6	11,3	1	1,8	1	1,9	14	21,5	5	7,7	6	9,2	3	4,6
Остеосклероз	5	9,3	4	7,5	1	1,8	0	0	3	4,6	2	3,1	1	1,5	0	0

Жіноча стать і похилий вік – основні фактори ризику розвитку остеопорозу за даними літератури [3, 4, 14, 15]. Чи правомірно це у випадку розвитку ренальних остеодистрофій? Нами проаналізована залежність остеопенічного синдрому від статі, яка виявила наступні закономірності. У чоловіків та жінок з нефрологічною патологією вторинний остеопороз зустрічався приблизно з однаковою частотою (рис. 2). Так, серед хворих чоловіків пацієнти з остеопенією склали 75,4%, серед хворих жіночої статі відповідно 80,0%. Вивчення остеопенії різного ступеня тяжкості у хворих різної статі виявило, що при зниженні МЦКТ 1-го ступеня незначно переважають жінки – 21 (56,7%), остеопенія 2-го і 3-го ступенів зустрічається приблизно однаково часто у хворих обох статей. Серед хворих з вираженим остеопорозом істотно переважають жінки – 14 (63,6%) проти 8 (36,4%) чоловіків, що складає дві третини від усіх пацієнтів даної групи (рис. 3).

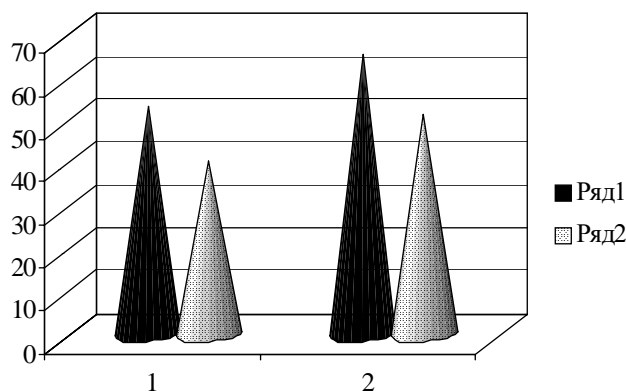


Рис. 2. Розподіл хворих за статтю: ряд 1 – всі обстежені хворі; ряд 2 – хворі з остеопенічним синдромом; 1 – чоловіки; 2 – жінки.

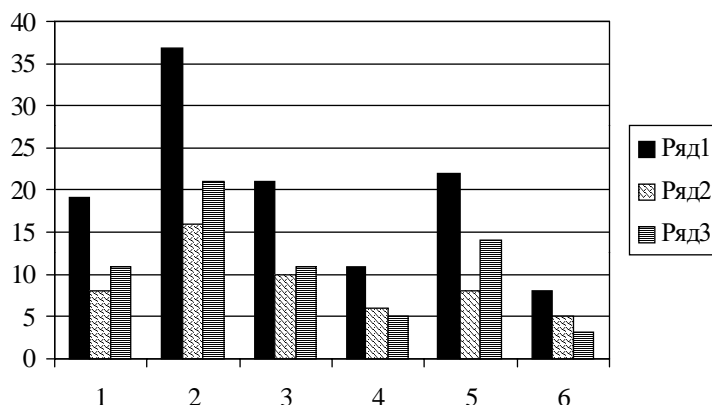


Рис. 3. Розподіл хворих різних статей за ступенем змін МЩКТ: 1– нормальна МЩКТ; 2– остеопенія 1-го ступеня; 3– остеопенія 2-го ступеня; 4– остеопенія 3-го ступеня; 5– остеопороз; 6– остеосклероз; ряд 1– всі хворі; ряд 2– чоловіки; ряд 3– жінки.

Згідно з літературними даними, остеопороз частіше зустрічається у осіб жіночої статі [3, 4, 14, 15], що не повністю співпадає з даними, отриманими нами. Безперечно, це має місце у випадках первинного остеопорозу – постменопаузального та сенильного, де пусковим механізмом є гіпоестрогенемія.

Очевидно, у разі ренальних остеодистрофій мають місце інші пускові патогенетичні механізми розвитку втрати кісткової маси, серед яких на перший план виходять зниження екскреторної та інкреторної функції нирок, що певною мірою нівелюють провідну роль гормональних порушень. Проте тяжкі порушення мінеральної щільності кісток все ж частіше мають місце у жінок, що свідчить про факт належності жіночої статі до додаткових факторів ризику розвитку тяжкого остеопорозу у хворих з ренальними остеодистрофіями.

У фізіологічних умовах після досягнення піку кісткової маси і відносно короткого періоду рівноваги між процесами резорбції та кісткового утворення (вік з 25 до 35 років) починається вікова втрата кісткової маси, яка спочатку складає 0,3-0,5% за рік, після менопаузи у жінок вона прискорюється до 2-3% за рік аж до 65-70 років і тоді знову знижується до 0,3-0,5% за рік.

Нами проаналізовано вплив віку на розвиток ренальної остеодистрофії (табл. 4, рис. 4). Переважну більшість хворих зі зниженою МЩКТ склали пацієнти віком до 45 років – 51 пацієнт, або 56,0%, хворі в періоді менопаузи – 29 (31,8%), в тому числі 19 (20,9%) жінок, у віці після 60 років – 11 (12,1%). При аналізі залежності вираження остеопенічного синдрому від віку (табл. 4, рис. 5, 6) встановлено, що при зниженні МЩКТ 1-го і 2-го ступенів переважають хворі молодого віку – 56,7 та 66,7% відповідно.

Серед пацієнтів з остеопенією 3-го ступеня та остеопорозом переважають хворі постменопаузального періоду. Відповідно цей показник становить 54,5 та 31,8%, переважну більшість цих хворих складають обстежені жінки – 36,7 та 27,3%. Хворі після 60 років становили 18,1% від усіх обстежених з остеопорозом. Остеопенію 3-го ступеня у хворих похилого віку не виявляли. Отримані дані дають

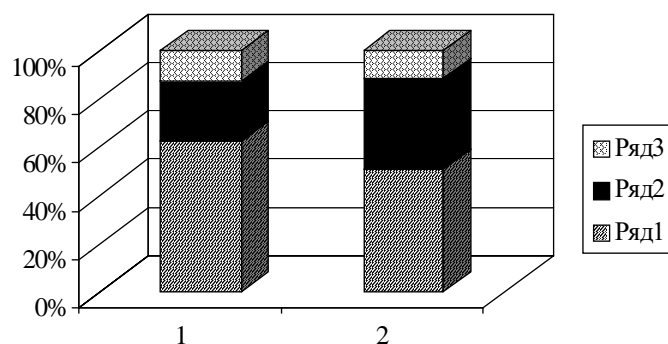


Рис. 4. Розподіл хворих з остеопенічним синдромом за віком і статтю: ряд 1 – до 45 р.; ряд 2 – 45-60 р.; ряд 3 – більше 60 р.; 1 – чоловіки; 2 – жінки.

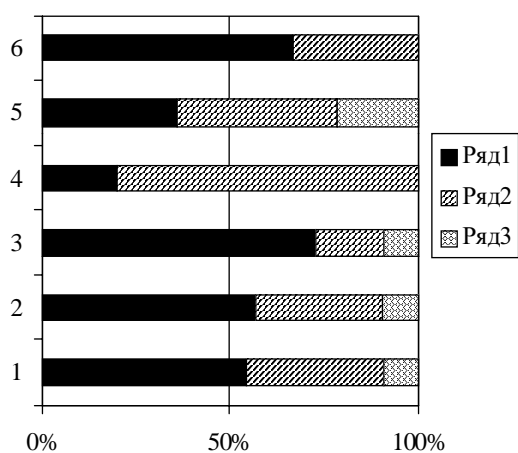


Рис.5. Розподіл жінок із захворюваннями нирок за станом МЦКТ та віком: ряд 1 – хворі до 45 років; ряд 2 – хворі віком 45-60 років; ряд 3 – хворі віком понад 60 років; 1 – нормальна МЦКТ; 2 – остеопенія I ст.; 3 – остеопенія II ст.; 4 – остеопенія III ст.; 5 – остеопороз; 6 – остеосклероз.

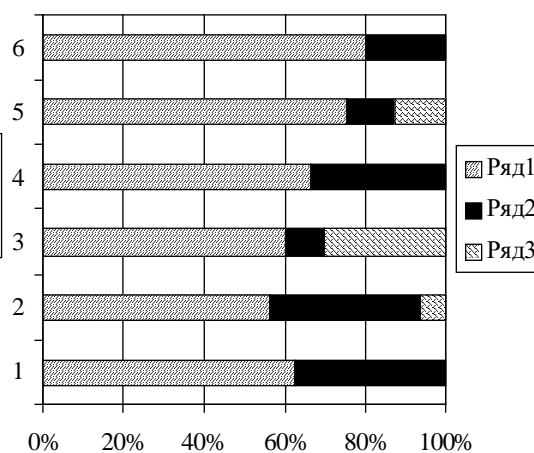


Рис.6. Розподіл чоловіків із захворюваннями нирок за станом МЦКТ та віком: ряд 1 – хворі до 45 років; ряд 2 – хворі віком 45-60 років; ряд 3 – хворі віком понад 60 років; 1 – нормальна МЦКТ; 2 – остеопенія I ст.; 3 – остеопенія II ст.; 4 – остеопенія III ст.; 5 – остеопороз; 6 – остеосклероз.

можливість припустити, що наявність вторинного ренального остеопорозу не можна пояснити вікозалежною втратою кісткової маси у випадках первинного остеопорозу, проте постменопаузальний період у жінок є фактором ризику розвитку тяжких ступенів остеопенії у хворих зі зниженою функцією нирок.

Наступний аналіз стану кісткової тканини за патологічним чинником, який викликав виникнення ХНН, виявив різний відсотковий склад стану МЦКТ у групах хворих із захворюваннями нирок. Якщо в загальному у досліджуваних хворих рівень остеопоротичного та остеопенічного ураження кісток у групах хворих з недостатністю функції нирок сягав 18,6 та 58,5% відповідно, що значно перевищує популяційне розповсюдження первинного остеопорозу в Україні, то при ХНН, яка була результа-

том гломерулопатій, остеопенію виявлено в 44 (62,0%) хворих, остеопороз – у 11 (15,6%) пацієнтів. Дещо рідше спостерігалася ХНН, яка була результатом пієлонефриту – 39 (33,1%) хворих. Рівень ураження КТ у цій підгрупі загалом сягав 74,4% (17,9% – остеопороз та 56,4% – остеопенія). Найчастіше остеопенію виявляли у хворих з діабетичною нефропатією в стадії ХНН – 87,5%, причому остеопороз мав місце у половини хворих – 4 (50%), у 3 (37,5%) спостерігалася остеопенія.

Таблиця 6

## Розподіл хворих за нозологіями

Групи хворих за станом МЦКТ	Гломерулонефрит	Пієлонефрит	Діабетична нефропатія
Нормальна МЦКТ	11	8	0
Остеопенія I ступеня	22	13	2
Остеопенія II ступеня	14	6	1
Остеопенія III ступеня	8	3	0
Остеопороз	11	7	4
Остеосклероз	5	2	1
Всього	71	39	8

Таким чином, найчастіше виявляли порушення МЦКТ у хворих з ХНН, яка була результатом діабетичної нефропатії на тлі цукрового діабету I типу. Хронічна ниркова недостатність, яка розвивалась як результат гломерулонефриту, частіше призводила до втрати МЦКТ, ніж ХНН, яка виникала на тлі пієлонефриту. Отримані дані, ймовірно, можна пояснити тим, що при гломерулонефриті хворі отримували патогенетичну терапію ГК, а також у цій підгрупі переважали хворі зі зниженою руховою активністю, яким тривало призначався ліжковий режим.

Таблиця 7

## Розподіл хворих залежно від стану МЦКТ та стадії ХНН

Група хворих	Латентна ХНН		ХНН 1 ст.		ХНН 2 ст.		ХНН 3 ст.		ХНН 4 ст.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальна МЦКТ	10	52,6	4	21,1	5	26,3	0	0	0	0
Остеопенія I ст.	8	22,2	9	25,0	11	30,6	5	13,9	4	10,8
Остеопенія II ст.	4	19,0	6	28,6	8	38,1	1	4,8	2	9,5
Остеопенія III ст.	4	36,4	1	9,1	4	36,4	0	0	2	18,2
Остеопороз	7	31,8	5	22,7	4	18,2	2	9,1	4	18,2
Остеосклероз	1	12,5	4	50,0	1	12,5	1	12,5	1	12,5
Всього	34	28,8	29	24,5	33	29,7	9	7,6	11	9,3

Наступний аналіз стану кісткової тканини за ступенем порушення функції нирок виявив різну частку хворих з різними стадіями ХНН у групах із порушеннями МЦКТ. У 1-й групі хворих з незміненою МЦКТ переважну більшість становили пацієнти без порушення азотовидільної функції нирок – 52,6%, і приблизно однаковою була кількість хворих з 1-ю та 2-ю стадіями ХНН – 21,1 та 26,3% відповідно. У той же час, в цій групі не спостерігалось випадків з тяжкими стадіями ХНН. У 2-й та 3-й групах розподіл був більш рівномірним і найбільше хворих було з II ст. ХНН (30,6 та 38,1% відповідно), приблизно чверть хворих мала латентну та I ст.



ХНН. Тяжкі ступені ХНН мали третина хворих 2-ї групи та шоста частина хворих 4-ї групи. У 4-й групі переважали хворі з латентною ХНН та ХНН II ст. (по 36,4%), хворих з термінальною стадією ХНН було 18,2%. У 5-й групі у хворих з остеопорозом спостерігалася аналогічна тенденція: найбільша кількість хворих була з латентною стадією ХНН (31,8%) з прогресивним зниженням в другій і третій стадіях та збільшенням у четвертій стадії ХНН до 18,2%. У 6-й групі з остеосклерозом розподіл хворих за стадією ХНН був рівномірним з переважанням хворих з I стадією ХНН (50,0%).

Аналізуючи частоту змін МЩКТ різного ступеня у хворих з різними стадіями ХНН (табл. 7, рис. 7) встановлено, що у всіх 100,0% хворих з 3 та 4 стадіями ХНН спостерігалася зниження МЩКТ, причому у хворих з 3-ю стадією ХНН 22,2% складала хворі з остеопорозом, а серед обстежених з термінальною ХНН у більшості пацієнтів (54,6%) спостерігався остеопороз та остеопенія 3-го ступеня.

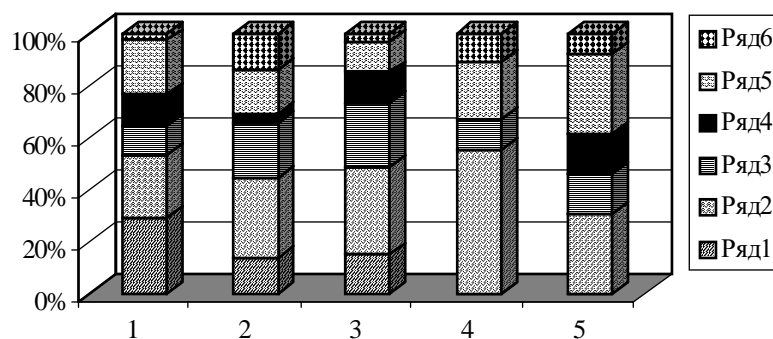


Рис. 7. Зміни МЩКТ у хворих у різних стадіях ХНН: 1 – латентна ХНН; 2 – ХНН 1 ст.; 3 – ХНН 2 ст.; 4 – ХНН 3 ст.; 5 – ХНН 4 ст.; ряд 1 – нормальна МЩКТ; ряд 2 – остеопенія 1 ст.; ряд 3 – остеопенія 2 ст.; ряд 4 – остеопенія 3 ст.; ряд 5 – остеопороз; ряд 6 – остеосклероз.

Звертає на себе увагу те, що у хворих з патологією нирок вже на початкових стадіях ХНН розвиваються порушення метаболізму кісткової тканини. Так, серед пацієнтів 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп хворі з латентною стадією ХНН становили відповідно 22,2; 19,0; 36,4 та 31,8%. Отримані нами дані узгоджуються з даними інших дослідників, які відмічають, що вже при зниженні клубочкової фільтрації до 20 мл/хв відбувається порушення кальцієво-фосфорного обміну [11, 16, 17]. Вивчено вплив лікування, зокрема застосування глюкокортикоїдів, на зміни МЩКТ. Дані залежності МЩКТ від терапії ГК наведені в таблиці.

Встановлено, що у 88,0% у хворих, які на момент обстеження або анамнестично отримували лікування ГК, розвинулося зниження МЩКТ. Серед обстежених 2-ї групи, лікованих ГК, половину складала хворі без порушення азотовидільної функції. Аналогічна ситуація мала місце у 5-й групі хворих з остеопорозом, де 42,9% становили пацієнти з латентною ХНН на тлі лікування ГК. Третину хворих з остеопенією 2 ступеня, які отримували гормонотерапію, становили хворі без ХНН, а дві третини хворих з остеопенією 3-го ступеня не мали порушення азотовидільної функції нирок.

Таблиця 8

## Стан МЩКТ у хворих, які отримували ГК терапію

Групи хворих	Хворі, які отримували ГК терапію		Хворі з латентною ХНН, які отримували ГК	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальна МЩКТ	3	12,0	0	0
Остеопенія I ступеня	6	24,0	3	30,0
Остеопенія II ступеня	6	24,0	2	20,0
Остеопенія III ступеня	3	12,0	2	20,0
Остеопороз	8	32,0	3	30,0
Остеосклероз	0	0	0	0
Всього	25	100	10	100

Індивідуальний аналіз змін МЩКТ у хворих з латентною стадією ХНН показав, що 37,0% хворих з остеопенією 1-го ступеня, по 50,0% хворих з остеопенією 2-го та 3-го ступенів і 43,0% хворих з остеопорозом отримували лікування ГК. Виявлені дані дозволяють стверджувати, що застосування патогенетичної терапії з використанням ГК у хворих із патологією нирок сприяють втраті МЩКТ і є фактором ризику виникнення вторинного остеопорозу.

Аналіз змін МЩКТ у хворих з ренальними остеодистрофіями залежно від протеїнурії виявив, що найчастіше нефротичний синдром виявлявся у хворих 4-ї та 5-ї груп, відповідно у 27,3 та 22,7% випадків, дещо рідше, практично з однаковою частотою – 13,5 та 14,3% – у хворих з остеопенією 1-го і 2-го ступенів. У пацієнтів з незміненою МЩКТ нефротичний синдром мав місце лише у 1 (5,3%) хворого, а в групі з остеопорозом не спостерігався.

Таблиця 9

## Розподіл хворих у групах залежно від протеїнурії

Групи хворих	Кількість хворих з нефротичним синдромом		Добова протеїнурія, г
	Абс.	%	
Нормальна МЩКТ	1	5,3	0,96±0,25
Остеопенія I ст.	5	13,5	1,88±0,47
Остеопенія II ст.	3	14,3	1,24±0,43
Остеопенія III ст.	3	27,3	2,37±0,31*
Остеопороз	5	22,7	2,17±0,50*
Остеосклероз	0	0	1,16±0,42

Примітка: \* – достовірна відмінність з 1-ю групою,  $p < 0,05$ .

Аналізуючи рівень протеїнурії у хворих з різною МЩКТ, виявлено, що у хворих 4-ї та 5-ї груп концентрація білка в сечі достовірно перевищувала відповідний показник у хворих з нормальною МЩКТ (табл. 9).

Отримані дані свідчать про те, що вже на початкових стадіях ниркової недостатності створюються передумови для порушення метаболізму кісткової тканини, важлива роль у якому належить протеїнурії, і, як наслідок, дефіциту  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Порушення мінералізації кісткової тканини спостерігаються вже на початкових

стадіях порушення функції нирок. Частота тяжких остеопеній наростає в міру погіршення функції нирок.

Нами вивчено взаємозв'язок між вираженням остеопенічного синдрому і тривалістю основного захворювання та ниркової недостатності. При аналізі цих показників виявлено, що втрата мінеральної щільності кістки корелює з тривалістю основного захворювання та тривалістю ХНН. Як видно з табл. 10, остеопороз асоціюється зі значною тривалістю захворювання (більше 10 років) та тривалістю ХНН понад 2 роки. В той же час у хворих з остеопенічним синдромом різної тяжкості виявлено тенденцію до зростання тривалості хвороби та тривалості ХНН односпрямовано зі зростанням ступеня зниження МЩКТ. У групі хворих з остеосклерозом, навпаки, тривалість хвороби та ХНН були достовірно нижчими за відповідні показники у хворих з остеопенією, що дозволяє припустити, що у разі швидкого розвитку ХНН переважають остеосклеротичні зміни. Літературні дані вказують на те, що частота змін в кістках і суглобах збільшується одночасно з тривалістю ХНН, найбільша – в умовах лікування програмним гемодіалізом [16]. А.А. Ярмагомедов (1977) відзначив, що при тривалості ХНН 1-4 роки остеопатії спостерігаються у 10-25% випадків, а більше 5 років – у 30-32%. Згідно з усередненими даними, при захворюваннях нирок кістково-суглобові зміни виявляються у 10-50% хворих. У нашому дослідженні частота порушень мінералізації кістки становила 76,9% при середній тривалості хвороби ( $8,91 \pm 0,70$ ) роки, тривалості ХНН ( $1,85 \pm 0,18$ ) роки. Відмінність частоти за даними окремих досліджень пояснюється методикою виявлення остеопатій (рентгенографія, біопсія й ін.). Метод рентгенівської денситометрії дозволяє виявити початкові порушення змін мінеральної щільності кістки.

Таблиця 10

Тривалість хвороби та ХНН по групах хворих

Групи	Тривалість хвороби, роки	Тривалість ХНН, роки
Нормальна МЩКТ	$6,31 \pm 1,61$	$1,45 \pm 0,43$
Остеопенія I ст.	$6,95 \pm 1,50$	$1,47 \pm 0,37$
Остеопенія II ст.	$8,23 \pm 1,51$	$1,84 \pm 0,45$
Остеопенія III ст.	$9,63 \pm 1,81$	$1,92 \pm 0,45$
Остеопороз	$10,58 \pm 1,31^*$	$2,33 \pm 0,38^*$
Остеосклероз	$3,65 \pm 1,84$	$1,40 \pm 0,61$

Примітка. \* – достовірна відмінність з 1-ю групою.

Під час аналізу клінічної картини брались до уваги такі прояви ренального остеопорозу, як біль у спині, біль у кінцівках, викривлення хребта і кінцівок, біль в м'язах, м'язова слабкість, зменшення зросту (табл. 11).

Встановлено, що клінічні симптоми ренальних остеодистрофій частіше зустрічались у хворих 4-ї і 5-ї груп, тобто при наявності вираженої остеопенії та остеопорозу, що узгоджується з літературними даними про те, що морфологічні зміни в кістках та зміни МЩКТ істотно випереджають появу клінічних симптомів остеопорозу (“безшумної хвороби”) [7]. Середня частота симптомів ренальної остеодистрофії у хворих 2 групи склала 8,1, 3-ї – 52,3, 4-ї – 72,7 і 5-ї – 86,36%.

Таблиця 11

**Частота клінічних симптомів ренальної остеодистрофії у хворих зі змінами мінеральної щільності кісткової тканини**

Група хворих	Біль у спині	Біль у кінцівках	Викривлення хребта	М'язова слабкість, переміжна кульгавість	Зменшення зросту
Остеопенія I ст.	5	2	0	2	0
Остеопенія II ст.	8	1	0	4	0
Остеопенія III ст.	8	5	3	5	1
Остеопороз	19	10	8	6	3

Частота поєднання двох і більше клінічних симптомів у хворих 4-ї і 5-ї груп була вдвічі більшою, ніж у хворих з початковим проявами остеопенії (табл. 12).

Таблиця 12

**Поєднання клінічних симптомів ренальної остеодистрофії у хворих з патологією нирок та зі змінами мінеральної щільності кісткової тканини**

Група хворих	Відсутні симптоми	Один симптом	Два і більше симптомів
Остеопенія I ст.	28	7	2
Остеопенія II ст.	8	12	1
Остеопенія III ст.	2	2	7
Остеопороз	3	6	14

Отримані результати вказують на те, що клінічні симптоми частіше відсутні у хворих з початковими проявами остеопенії і проявляються у виражених стадіях остеопенії при глибоких порушеннях морфології і перебудові кістки.

Ми провели співставлення клінічних, рентгенологічних і денситометричних проявів ренальної остеодистрофії у 91 хворого. Рентгенологічне дослідження включало знімки кісток хребта, таза, передпліччя, променевоzap'ястних суглобів. На рентгенограмах визначали ступінь і вид порушень осифікації (остеопороз, остеосклероз, остеомаліцію), субперіостальну резорбцію, періостальні нашарування кістки, деформації. Основні рентгенологічні параметри, проаналізовані у хворих, представлені на рис. 8.

Під час оцінки рентгенограм брались до уваги наступні прояви ренальної остеодистрофії: генералізоване збільшення прозорості кісток – 21 (23,07%), стоншення кіркового шару – 18 (19,8%), лінії Лоозера – 5 (5,5%), кісти і епіфізіоліз – 3 (3,3%), підокістна резорбція – 5 (5,5%), псевдопереломи, переломи – 1 (1,1%), ділянки звапнення – 8 (8,8%).

Всі рентгенологічні симптоми при аналізі розподілились на 4 основних варіанти ураження кісткової тканини, які зустрічаються при захворюваннях нирок: остеопороз, фіброзний остеїт (щільникова структура кістки, кісти, субперіостальна резорбція), остеомаліція (стоншення кіркового шару, лінії Лоозера, псевдопереломи) і остеосклерозу (розширення ділянок звапнення).

Змішаний тип ураження кісткової системи з симптомами остеопорозу, остеомаліції і слабковираженого фіброзного остеїту виявлявся у 31 (34,1%) хворого, у майже половини пацієнтів – 43 (47,3%) – діагностовано остеопороз у поєднанні з різними рентгенологічними ознаками остеомаліції.

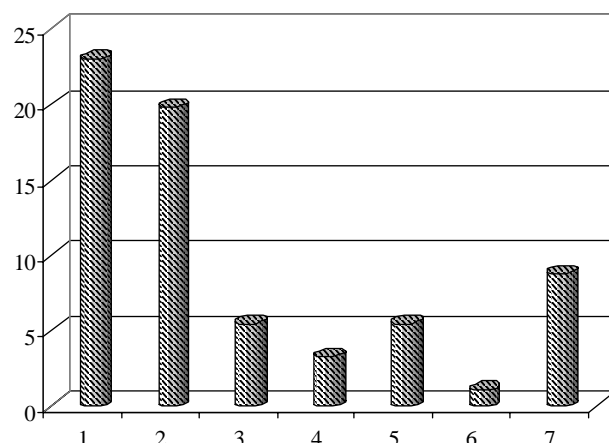


Рис. 8. Частота рентгенологічних симптомів ураження кісткової тканини у хворих з ХНН: 1-генералізоване збільшення прозорості кістки, 2-стоншення кіркового шару, 3-лінії Лоозера, 4-кисти і епіфізіоліз, 5-підокістна резорбція, 6 – псевдопереломи, переломи, 7-ділянки посиленого звапнення

Таблиця 13

#### Кількісна характеристика рентгенологічних симптомів у хворих із ренальними

Групи хворих	Рентгенологічні симптоми відсутні	1-2 симптоми	3 і більше симптомів
Остеопенія I ст.	32	3	2
Остеопенія II ст.	16	4	0
Остеопенія III ст.	6	3	2
Остеопороз	10	10	2

При проведенні співставлення клінічних, рентгенологічних і остеоденситометричних ознак вторинного остеопорозу виявлено, що збіг клінічних, рентгенологічних та остеоденситометричних показників мав місце у 25 хворих (27,4%), переважно це стосувалось хворих 4-, 5- і частково 3-ї груп, тобто хворих з вираженими порушеннями МЦКТ. При цьому клінічні та рентгенологічні прояви в усіх випадках супроводжувались значним зниженням МЦКТ (остеопенією 3-го ступеня та остеопорозом), виявленими за допомогою денситометрії, а виражений остеопороз у 86,4% спостережень супроводжувався тяжкою клінічною картиною. Все вищевикладене дозволяє підтвердити положення про “запізнення” клінічних і рентгенологічних симптомів ренальної остеодистрофії і пояснює розбіжність даних різних досліджень про частоту виявлення ренальних остеопатій.

Встановлено зворотну кореляційну залежність між відносною густиною кісткової тканини поперекового відділу хребта та вираженістю клінічних симптомів ренальної остеодистрофії (рис. 9). Зворотна кореляційна залежність виявлена також між вираженістю рентгенологічних симптомів і мінералізацією кісткової тканини за даними денситометрії.

Пускова роль в порушеннях фосфорно-кальцієвого обміну при захворюваннях нирок належить гіперфосфатемії і підвищенню рівня паратгормону, які виникають

Таблиця 14

**Кількісна характеристика клінічних, рентгенологічних та денситометричних показників у хворих з ренальними остеодистрофіями**

Група хворих	Зміни МЩКТ, виявлені під час денситометрії	Клінічні симптоми	Рентгенологічні симптоми
Остеопенія I ст.	37	11	2
Остеопенія II ст.	21	13	5
Остеопенія III ст.	11	8	6
Остеопороз	22	19	12
Остеосклероз	8	7	7

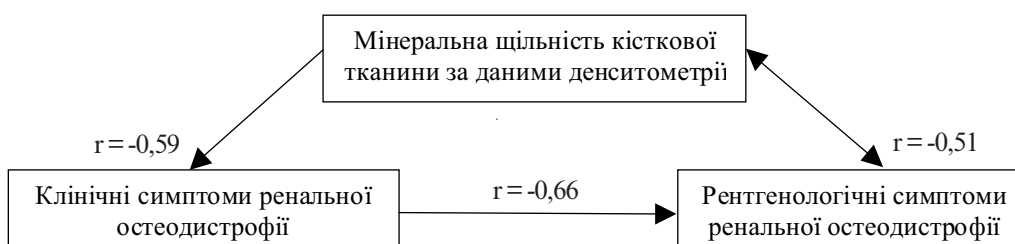


Рис. 9. Кореляційні зв'язки у хворих з нирковою остеодистрофією.

при зниженні гломерулярної фільтрації вже на початковій стадії ниркової недостатності [18]. Початкові біохімічні зміни при нирковій остеодистрофії, як правило, мають місце при зниженні клубочкової фільтрації до 25 мл/хв і менше. В останній час важливого значення в патогенезі ренальної остеодистрофії надають зниженню продукції активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub> у зв'язку зі зменшенням маси функціонуючої паренхіми нирок [17, 19, 20].

Нами вивчено показники фосфорно-кальцієвого обміну – рівні кальцію, фосфору, магнію та лужної фосфатази в сироватці крові хворих. Дані дослідження наведені в табл. 15.

Таблиця 15

**Показники мінерального обміну залежно від вираженості остеопенії**

Групи хворих	Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Магній, ммоль/л	Лужна фосфатаза, ммоль/(год·л)
Контроль	2,49±0,11	0,97±0,11	0,85±0,21	1,40±0,28
Нормальна МЩКТ	1,94±0,15*	1,01±0,12	0,78±0,08	1,44±0,25
Остеопенія I ст.	1,86±0,07 *	1,51±0,13*	0,77±0,07	1,59±0,47
Остеопенія II ст.	1,78±0,09*	1,60±0,25*	0,70±0,05	1,35±0,17
Остеопенія III ст.	1,79±0,06*	1,86±0,26*	0,75±0,08	1,37±0,39
Остеопороз	1,62±0,03*	1,95±0,22*	0,67±0,04	1,60±0,27
Остеосклероз	2,11±0,13	1,56±0,39	0,66±0,07	1,08±0,11

Примітка. \* – достовірна відмінність з контрольною групою, p<0,05.

Встановлено, що навіть у випадках незначних клінічних проявів ренальної остеодистрофії у хворих з порушенням функції нирок відмічаються значні зміни по-

казників кальцію та фосфору в крові, що вказує на глибокі зміни метаболізму кісткової тканини і дозволяє вважати їх маніфестними ознаками ренальної остеодистрофії, що розвивається. Водночас підвищується активність лужної фосфатази, що відображає процеси остеомалачії. У міру наростання втрати МЩКТ виявлено односторонні зміни в мінеральному обміні, тобто наростання рівня фосфору, зниження рівня кальцію, підвищення активності лужної фосфатази. З одного боку, це можна пояснити тим, що остеопороз та тяжка остеодистрофія мали місце у хворих із захворюваннями нирок з пізніми стадіями ХНН при прогресуючому зниженні функції нирок та при наростанні ознак гіперпаратиреоїдизму.

Встановлено достовірну кореляційну залежність між показниками денситометрії, рівнем кальцію, фосфору та активністю лужної фосфатази. Ці дані вказують на взаємозв'язок між ступенем зниження МЩКТ у обстежених хворих зі зниженням функції нирок з ретенцією фосфатів, гіпокальціємією та активністю лужної фосфатази, тривалістю основного захворювання, ХНН, ступенем зниження функції нирок (табл. 16).

Таблиця 16

**Коефіцієнти кореляції між МЩКТ  $L_1-L_4$  та основними показниками, що характеризують перебіг хвороби**

Показники	BMD $L_1-L_4$
Тривалість захворювання	-0,29
Тривалість ХНН	-0,5
Рівень креатиніну	-0,43
Величина КФ	0,52
Протеїнурія	-0,6
Концентрація кальцію в сироватці крові	0,75
Концентрація фосфору в сироватці крові	-0,51
Активність лужної фосфатази	-0,37

Динамічне спостереження за станом МЩКТ у хворих з патологією нирок проводилось через 6, 12 та 24 місяці від моменту першого спостереження.

Встановлено, що у 60 % хворих, які не отримували лікування, спрямованого на корекцію остеопенічного синдрому, мала місце втрата МЩКТ. Середньорічна втрата МЩКТ в  $L_1-L_4$  становила 3,2 %, середньомісячна – відповідно 0,27 %. У 20,0 % хворих на тлі прийому препаратів кальцію (Кальцемін добова доза 500 мг в поєднанні з карбонатом кальцію в добовій дозі 1000- 1500 мг) не спостерігалось динаміки МЩКТ. У 20 % хворих прийом препаратів кальцію Кальцемін добова доза 500 мг в поєднанні з карбонатом кальцію в добовій дозі 1000 мг) у поєднанні з альфікальцидолом в дозі 0,5 мкг на добу через день викликав приріст кісткової маси (середньомісячний приріст МЩКТ в  $L_1-L_4$  складав 0,11, річний – 1,4 %). Отримані дані свідчать про доцільність включення препаратів кальцію в лікування хворих з ХНН з метою профілактики остеопеній, та препаратів кальцію й активних метаболітів вітаміну D (альфакальцидолу) у комплексне лікування хворих з ХНН та остеопенічним синдромом для запобігання прогресивній втраті МЩКТ у міру прогресування ниркової недостатності.



Виявлені однотипні порушення фосфорно-кальцієвого обміну залежно від ступеня остеопенії, тобто підвищення рівня фосфору, активності ЛФ, зниження рівня кальцію, вказують на наростання ознак вторинного гіперпаратиреоїдизму при прогресуючому зниженні функції нирок і ще раз підтверджують положення про «спізнення» клінічних та рентгенологічних ознак порівняно з лабораторними та денситометричними. Між показниками фосфорно-кальцієвого обміну та клінічними проявами ренальних остеодистрофій не встановлено достовірних кореляційних зв'язків, в той час як із рентгено-денситометричними показниками мав місце достовірний зв'язок окремих показників фосфорно-кальцієвого обміну, зокрема з фосфором ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ; кальцієм ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ), лужною фосфатазою ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, які вказують на те, що ХНН супроводжується гіпокальціємією зі значним зниженням рівня іонізованого кальцію, гіперфосфатемією, зниженням абсорбції кальцію в кишечнику [6, 7, 14, 17, 18, 21].

Таким чином, на основі отриманих даних можна розглядати ренальну остеопатію як тяжке ускладнення ХНН. Втрата мінеральної щільності кісткової тканини корелює з тривалістю хронічної ниркової недостатності, тривалістю захворювання, яке призвело до розвитку ХНН, ступенем порушення функції нирок, видом основного захворювання нирок, застосуванням глюкокортикоїдів в доазотемічній стадії. Чинниками, які сприяють зменшенню МЩКТ, є вік та стать хворих – постменопаузальний період у осіб жіночої статі. Рентгеновська денситометрія є важливим сучасним неінвазивним методом діагностики ранніх проявів остеопенії до її клінічної та рентгенологічної маніфестації у хворих із захворюваннями нирок.

Отже, встановлено, що факторами, які призводять до розвитку вторинного остеопорозу у хворих із захворюваннями нирок, є порушення функції нирок, затримка фосфатів, гіпокальціємія, використання в лікуванні ГК, виражена протеїнурія. Чинниками, які сприяють розвитку остеопенічного синдрому, є тривалість захворювання, тривалість ХНН, тривалий ліжковий режим, жіноча стать та похилий вік. Хворі з захворюваннями нирок, особливо за наявності ХНН, потребують денситометричного дослідження в динаміці.

### Література

1. Consensus development conference diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // *Amer. J. of Medicine.* – 1996. – Vol.90. – P. 107-110.
2. Abendroth K., Abendroth B. Pathophysiology and epidemiology of osteoporosis // *Z. Arztl. Fortbild (Jena).* – 1995. – № 1. – P. 5-11.
3. Марова Е.И. Классификация остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* – 1998. – №1. – С. 8-12.
4. Поворознюк В.В. Остеопороз и возраст // *Проблемы старения и долголетия.* – 1998. – Т.7, №3. – С. 286-302.
5. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – С-Пб., 1997. – С. 84-89.
6. Зулкаръев Р.А., Зулкаръев А.Р., Мухаметзянов Д.Р. Изменения в костной системе при почечной недостаточности у взрослых // *Казанский медицинский журнал.* – 1995. – Т.76, №6. – 458 с.
7. Николаев А.Ю., Милованов Ю.И. Лечение почечной недостаточности. – М.: МИА, 1999. – С. 270-283.

8. Erlichman M., Holohan T.V. Bone densitometry: patients with end-stage renal disease // *Health Technol. Assess (Rockv)*.– 1996.– Vol.8.– P. 1-27.
9. Lindberg J.S., Moe S.M. Osteoporosis in end-state renal disease // *Semin Nephrol.*– 1999.– № 19(2).– P. 115-22.
10. Frequency of metabolic bone disease in haemodialysis patients / Hussain R., Ahmed A., Soomro A.S. et. all. // *J. Pak. Med. Assoc.*– 1996.– № 46(4).– P. 83-86.
11. Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency / Murphey M.D., Sartoris D.J., Quale J.L. et. all. // *Radiographics.*– 1993.– № 13(2).– P. 357-379.
12. Массри Ш. Клинические и рентгенологические проявления почечной остео дистрофии // *Нефрология.*– 1999.– Т.3, №1.– С. 105-110.
13. Веселовский В.П., Михайлов М.К., Самитов О.Ш. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. – Казань, 1990. – 205 с.
14. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз.– М.: Изд-во “СТИН”, 2000.– 196 с.
15. Caglar M., Adeera L. Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients // *Ann. Nucl. Med.*– 1999.– № 13(3).– P. 141-145.
16. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Под ред. Л.А.Пырига.– Киев: Здоровья, 1988. – С. 82-90.
17. Kanis J.A. Vitamin D analogs: from renal bone disease to osteoporosis // *Kidney Int.*– 1999.– № 56 (Suppl 73).– P. 77-81.
18. О механизмах токсического действия паратиреоидного гормона при экспериментальной хронической почечной недостаточности / Барабанова В.В., Барабанова Т.А., Береснева О.Н. и др. // *Впервые в медицине.*– 1995.– №1.– 16 с.
19. Gallagher Allred C.R., Emley S.J. Specific dietary interventions. Diabetes, osteoporosis, renal disease // *Prim. Care.*– 1994.– № 21(1).– P.175-189.
20. Vachtenheim J., Тоснк J., Knetl P., Novok Z. The locomotor system in irreversible renal failure treated with regular dialysis // *Vnitr. Lek.*– 1993.– № 39(5).– P. 451-458.
21. Kohara N. Clinical study of concerning factors of decreased bone mineral content in hemodialysis patients // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.*– 1991.– № 33(6).– P. 587-596.

### 6.2. Захворювання нирок у дітей

Морфологічні зміни в кістках при нирковій патології описані в літературі під назвою синдрому ренальної остеопатії [1]. Причина їх розвитку при захворюваннях нирок неоднозначна. Фундаментальні дослідження засвідчують важливість ролі порушення метаболізму вітаміну D в нирках. Утворення високополярного, біологічно активного метаболіту 1,25-дигідрохолекальциферолу здійснюється тільки в нирках і неможливе після нефректомії [2]. Точкою його дії служить епітелій слизової оболонки кишечника і каналців нирок. 25-оксикальциферол і 1,25 дигідрохолекальциферол впливають на транспорт кальцію шляхом регуляції синтезу специфічних білків, що зв'язують його. У кістках виникають процеси остеомаліції, що характеризуються розм'якшенням кісток внаслідок вимивання з них солей Са, затримки всмоктування і надходження Са з кишечника в кров [3-5], внаслідок чого формуються явища ОП, кістки стають ламкими і пористими. Порушення метаболізму Са пов'язане також з дефіцитом продукції КаТ, який необхідний для організму. Зниження його синтезу порушує процеси осифікації, тому ознаки остеопатії можуть виникати у дітей на ранніх стадіях розвитку ХНН [5].

При зниженні клубочкової фільтрації відбувається затримка фосфатів в організмі, внаслідок чого збільшується продукція ПТГ, який, в свою чергу, стимулює синтез і вивільнення лізосомальних ферментів, що забезпечують мобілізацію Са. Таким чином, виникає хибне коло, що впливає на розвиток ренальних остеопатій: дисбаланс фосфорно-кальцієвого обміну, порушення продукції біологічно активних форм вітаміну D і розвиток вторинного гіперпаратиреоїдизму [6].

Отже, роль нирок у генезі кісткової тканини є очевидною, а тому при виникненні їх патології з'являються підстави для порушень з боку кісткової системи.

Клінічна характеристика. У нашій клініці з метою виявлення остеопорозу обстежено 30 дітей з захворюваннями нирок, серед них – 12 хлопчиків (40 %) і 18 дівчаток (60 %) віком від 5 до 14 років. 14 дітей (46,6 %) хворіли на гострий та хронічний ГН, 15 (50 %) – на ХПН і 1 (3,3 %) дитина – на фосфат-діабет. Дітей віком 5-6 років було 40 %, 7-10 років – 30 % і 11-14 років 30 % (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених за статтю та віком

Вік дітей (роки)	Кількість	Стать	
		Хлопчики	Дівчатка
5 – 6	12	5	7
7 – 10	9	4	5
11 – 14	9	3	6
Всього	30	12	18

Хворі на ГН були поділені на групи за варіантом перебігу ГН та формою ХГН за класифікацією, прийнятою у 1976 році на Всесоюзному симпозиумі дитячих нефрологів. У 3 дітей (21,4%) діагностовано ГН з нефритичним синдромом, що характеризувався помірною протеїнурією, циліндрурією, гіпертензією. Базове лікування цих дітей полягало у призначенні нестероїдних протизапальних препа-

ратів, гепарину, антиагрегантів та ін. У 3 (21,4%) дітей з нефротичним варіантом ГГН спостерігались масивні набряки, протеїнурія понад 3 г/д, гіперхолестеринемія. З них у 1 дитини виявлено порушення функції нирок (олігурія, азотемія). Цим дітям призначали патогенетичну терапію, що включала ГК (преднізолон по 1 мг/кг/д). Хворі обстежені в період виражених клінічних проявів ГГН. 4 (28,5%) дітей з гематуричною формою ХГН в комплексі лікувальних засобів отримували делалгіл протягом 4–6 місяців. 4 із обстежених дітей, які протягом 2-3 років хворіли на нефротичну форму ХГН, на початку захворювання дотримувались дієтичного харчування зі зменшенням вживання солі, тваринних білків, молочних продуктів та мали обмеження рухового режиму. Як патогенетичну терапію ці діти одержували гепарин, преднізолон та лейкоеран протягом тривалого часу.

У 6 (40,0%) дітей було діагностовано хронічний ХПН в активній фазі без порушення функції нирок, у 5 (33,3%) – ХПН на ґрунті дисметаболічної оксалурії, та у 4 (26,7%) – ХПН на ґрунті вроджених аномалій сечовидільних шляхів. У дітей спостерігались больовий, інтоксикаційний, дизуричний та сечовий (протеїнурія до 1 г/л, лейкоцитурія, бактеріурія) синдроми. Їх лікування полягало у призначенні тривалої антибактеріальної терапії, уросептиків, фітотерапії.

Під спостереженням перебувала дитина з фосфат-діабетом, витяг з історії хвороби № 3578 якої і наводимо:

Хлопчик Ж. 5 років (рис. 1) госпіталізований в клініку із скаргами матері на О-подібне викривлення у нього нижніх кінцівок, відставання у зрості, швидку втомлюваність.

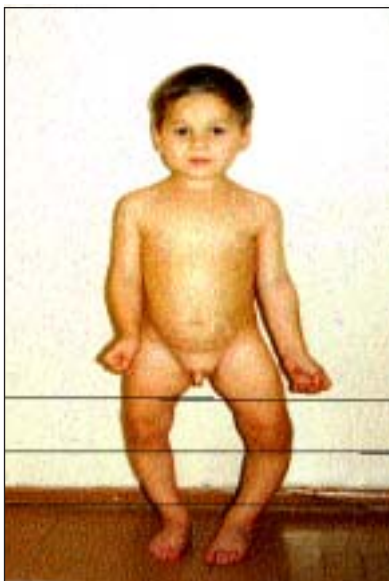


Рис. 1. О-подібне викривлення кінцівок у дитини з фосфат-діабетом.

З анамнезу відомо, що викривлення ніг виявлено в 10-11-місячному віці, коли хлопчик почав ходити. У 2-річному віці в нього сформувалась качина хода, почав турбувати біль в ногах. Тоді ж діагностовано фосфат-діабет, з приводу якого періодично обстежується і лікується.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик від 2-ї доношеної вагітності, що перебігала з загрозою переривання на 32 тижні та з гестозами першої та другої половини, других пологів. Народився з масою тіла 3200 г, зростом – 52 см, обводом голівки – 36 см, грудей – 34 см. На грудному вигодовуванні – 1 рік, вітамін D одержував нерегулярно. В психомоторному та фізичному розвитку не відставав. Алергологічний анамнез неускладнений. Спадковість обтяжена: брат матері низького зросту з О-подібним викривленням ніг, частими переломами. Туберкульоз та венеричні захворювання в сім'ї батьки заперечують.

При об'єктивному обстеженні загальний стан дитини середньої тяжкості, зріст – 88 см,

маса тіла – 16 кг, міцної статури, виражена О-подібна деформація ніг, рахітичні “браслетки”. Шкірні покриви і видимі слизові бліди, товщина підшкірно-жирової клітковини на рівні пупка 2 см, розподілена рівномірно. Тургор тканин та тонус м’язів збережені. Дихання через ніс вільне. Слизова оболонка ротової порожнини блідо-рожева, чиста. Є 20 молочних зубів. Язик вологий, чистий. Межі відносної серцевої тупості відповідають віковій нормі. Діяльність серця ритмічна, тони гучні, функціональний систолічний шум на верхівці. ЧСС – 100 за 1 хвилину. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук, аускультативно – везикулярне дихання. ЧД – 26 за 1 хв. Живіт м’який, безболючий. Печінка на 2 см виступає із-під реберної дуги, еластична, селезінка не пальпується. Симптоми Ортнера і Пастернацького від’ємні. Стілець та сечовипускання не порушені.

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові: еритроцити  $3,1 \cdot 10^{12}/л$ , Нв – 98 г/л, колірний показник – 0,9, лейкоцити –  $5,9 \cdot 10^9/л$ , еозиніфілі – 1 %, паличко-ядерні – 3 %, сегментоядерні – 36 %, лімфоцити – 52 %, моноцити – 8 %, ШОЕ – 3 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,2 ммоль/л, загальний білок – 72 г/л, білірубін загальний – 13,34 ммоль/л, АсАТ – 0,412 мкмоль/л, АлАТ – 0,344 мкмоль/л, сечовина – 4,23 ммоль/л, креатинін – 0,0743 ммоль/л, Р – 1,0 ммоль/л, Са – 2,0 ммоль/л, К – 3,92 ммоль/л, Na – 129,8 ммоль/л, Сl – 103,0 ммоль/л;

Загальний аналіз сечі: кількість – 100 мл, прозора, солом’яно-жовтого кольору, реакція слабокисла, відносна щільність 1015, білок і цукор відсутні, епітелій плоский – поодинокий в полі зору, лейкоцити – 1-2 в полі зору, еритроцити – 0-1 в полі зору, гіперфосфатурія.

Проби Фелінга та Сулковича – від’ємні.

На рентгенограмі кісток нижніх кінцівок – грубі келихоподібні деформації метафізів, потовщення кортикального шару періосту.

При ультразвуковому дослідженні змін внутрішніх органів не виявлено.

При денситометричному обстеженні: BMD на рівні  $L_{1-4}$  – 0,425 г/см<sup>2</sup>, Z – (1,2) ум.од, T – (7,3) ум.од., дефіцит МЦКТ – 22 %.

Клінічний діагноз: Фосфат-діабет. Дефіцитна анемія легкого ступеня.

Призначено лікування: палатний режим, дієта №15, вітамінотерапія: відеїн по 15000 МО/добу, розчин Жолі – по 1 чайній ложці на добу, аскорбінова кислота – 0,1 3 рази на день, аевіт – по 1 драже на день, глюконат кальцію – по 1 таблетці 3 рази на добу, гемофер – по 1 таблетці на добу, загальнозміцнювальний масаж, ЛФК.

Після проведеного лікування стан хворого покращився, зменшилась втомлюваність, біль у кінцівках. При виписці додому рекомендоване тривале лікування препаратами вітаміну D, спостереження травматолога, ортопедичне лікування викривлених кінцівок, постійне спостереження та підтримуюча терапія препаратами Са та вітаміну D.

У 86,7 % обстежених дітей виявлено супровідні захворювання (табл. 2). Найчастіше це були дефіцитні анемії та хронічні захворювання гепатобіліарної системи.

Наявність супровідної хронічної патології інших органів та систем мала суттєвий негативний вплив на перебіг основного захворювання та поглиблювала

Таблиця 2

## Супровідні захворювання у дітей з нефрологічною патологією

Захворювання	Діти з нефрологічною патологією	
	Абс.	%
Анемії	12	40,0
Хронічний холецистохолангіт	16	53,3
ХГ	1	33,3
Аденоїди	5	16,7
Хронічний тонзиліт	5	16,7
Дисметаболична нефропатія	5	16,7
Затримка соматичного розвитку	6	20,0
Функціональний систолічний шум	18	60,0
Гостра пневмонія	1	3,3
Порушення постави	4	13,3
Ентеробіоз	2	6,7

тяжкість метаболічних порушень в організмі, що збільшувало ймовірність виникнення кісткових змін при нирковій патології у дитячому віці.

На стан обміну Са і Р в організмі впливають цілий ряд факторів, але найбільш вагомими з них є кальциферол, КаТ та ПТГ. Тому рівень їх у крові не завжди відображає глибину порушень обміну кісткової системи і не може служити маркером у виявленні остеопеній. При аналізі рівнів Р і Са в крові у дітей з захворюванням нирок достовірних змін виявлено не було (табл. 3).

Таблиця 3

## Стан фосфорно-кальцієвого обміну у дітей з захворюваннями нирок

Захворювання	Показники крові, ммоль/л.	
	Са	Р
Гломерулонефрит, n=14	2,34±0,09	1,51±0,13
Пієлонефрит, n=15	2,31±0,06	1,45±0,15
Фосфат-діабет, n=1	2,00	1,00

Примітки: достовірність різниці показників між групами хворих на ГН і ПН  $P > 0,05$

У 6 (20,0 %) дітей спостерігалась тенденція до гіперфосфатемії, а у 4 (13,3 %) – до гіпофосфатемії. У 3 (10,0 %) дітей було відмічено підвищення рівня Са в сироватці крові і у 5 (16,7 %) – його зниження. Найнижчий рівень Са спостерігався в групі дітей, хворих на ГГН з нефритичним синдромом – (2,14±0,14) ммоль/л, а найнижчий рівень Р – у дитини з фосфат-діабетом, який склав 1,00 ммоль/л. Достовірних змін концентрацій Са і Р у дітей різних вікових груп також не було виявлено. Найнижчий рівень Са спостерігався у дітей 11–14 років – (2,21±0,15) ммоль/л, а найнижчий рівень Р – (1,09±0,12) ммоль/л – у дітей 5–6 років, що відповідає віковим фізіологічним особливостям.

Аналізуючи рівень Р і Са в крові дітей, в яких при денситометричному обстеженні виявили явища остеопенії, в порівнянні з групою, у якої остеопенія не була виявлена, відмічена тенденція до гіпокальціємії та гіпофосфатемії: Са – (2,23±0,13) ммоль/л, Р – (1,11±0,09) ммоль/л ( $p > 0,05$ ).



Відмічене підвищення вмісту ЛФ у крові 13 (61,9 %) дітей з діагностованою остеопенією –  $(1,29 \pm 0,07)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Достовірних відмінностей у концентрації ЛФ у дітей при різних захворюваннях нирок, а також залежно від віку і статі виявлено не було. Відсутність істотних біохімічних маркерів для виявлення кісткових змін при захворюваннях нирок у дітей спонукало нас до проведення денситометричного дослідження.

МЩКТ вивчали за денситометричними показниками 1-4 поперекових хребців. Аналізували величину втрати МЩКТ та мінералізацію кістки даного суб'єкта, виражену стандартним відхиленням для популяції ідентичного віку і статі (Z). Для аналізу даних користувалися денситометричною класифікацією ОП за рекомендацією ВООЗ [1, 3, 7].

У результаті проведеного дослідження явища остеопенії було виявлено у 21 (70,0 %) дитини, ОП – у 3 (10,0 %), нормальні показники мінералізації – у 4 (13,3 %) та у 2 дітей (6,7 %) – явища остеосклерозу (табл. 4).

Таблиця 4

Втрата МЩКТ у дітей з захворюваннями нирок

Захворювання	Кількість	МЩКТ, %
Гломерулонефрит	14	$10,98 \pm 3,21$
Післонефрит	15	$13,38 \pm 2,14$
Фосфат-діабет	1	$22,00 \pm 0,00$

Примітки: достовірність різниці показників між групами хворих на ГН і ПН  $P > 0,05$

Як видно із таблиці, достовірних відмінностей у величині втрати МЩКТ у дітей з ГН і ХПН не було виявлено, тому було проаналізовано стан кісткової системи залежно від особливостей кожного захворювання зокрема.

У дітей, що хворіли на ГН явища ОП виявлені у 2 (14,3 %), остеопенія – у 8 (57,1 %), остеосклероз у – 1 (7,14 %) випадків. Кісткових змін не виявлено у 3 (21,4 %) дітей (табл. 5).

Таблиця 5

Частота кісткових змін у хворих на ГН

	Змін не виявлено	Остеосклероз	Остеопенія			Остеопороз
			I ст.	II ст.	III ст.	
ГН нефротичний варіант	–	–	1	1	1	–
ГН нефритичний варіант	1	–	1	1	–	–
ХГН нефротична форма	–	–	–	1	1	2
ХГН гематурична форма	2	1	1	–	–	–
Всього	3	1	2	3	3	2

У дітей, що хворіли на ГН, кісткові зміни найчастіше стосувалися хворих з нефротичним синдромом. Причини остеопатій в даному випадку різноманітні. У класифікації вторинного ОП за етіологічним фактором В.В.Поворознюк виділяє групу лікарських засобів, які його спричинюють: кортикостероїди, гепарин, імунодепресанти. Ці препарати входять до складу патогенетичної терапії нефротичного



синдрому і вживання їх іноді є дуже тривалим. Індуковане ГК порушення фосфорно-кальцієвого обміну пов'язане як з прямим впливом гормональних препаратів на тканини та органи, так і з розладом са-регулюючих систем. Найважливішою особливістю дії ГК на кістку є порушення її ремоделювання, внаслідок чого настає негативний дисбаланс між процесами резорбції та формування кістки, що клінічно проявляється явищами ОП. Дія ГК опосередковується через специфічні цитоплазматичні рецептори остеобластів, які регулюють процеси диференціації та реплікації. Під їх впливом в організмі пригнічується всмоктування Са і Р в кишках, гальмування синтезу адренкортикотропного гормону, інсуліну [5, 9, 10]. Особливий вплив на розвиток ОП ГК мають тоді, коли ще до лікування в дітей мало місце зниження МЩКТ. Це стосується хворих, які в харчовому раціоні одержували мало Са та Р або перенесли рахіт в перші роки життя. Негативними факторами щодо розвитку ОП в дітей з ГН є тривалий ліжковий режим, розвантажувальна дієта, застосування гепарину та імунодепресантів протягом тривалого часу. Нами виявлено явища ОП та остеопенії різних ступенів у 85,7% дітей з нефротичним синдромом ГН та нефротичною формою ХГН, та у 42,8% хворих на нефритичний варіант ГН та гематуричну форму ХГН. У цих дітей спостерігалась тенденція до гіпокальціємії та гіпофосфатемії, а також підвищення рівня ЛФ. У дітей з нефротичною формою ХГН остеопенія носила більш виражений характер: у 50,0% – II-III ступеня, а у 50,0% був виявлений остеопороз. Для прикладу наводиться витяг з історії хвороби № 1234.

Хлопчик К. 11 років поступив у клініку для планового обстеження та лікування. Скарги на періодичний головний біль, швидку втомлюваність, біль в ногах при бігу та тривалій ходьбі.

Анамнез захворювання: Протягом 3-х років хворіє на ХГН, нефротичний варіант. На початку захворювання мало місце порушення азотовидільної та концентраційної функції нирок. У плані патогенетичної терапії одержував преднізолон по 1,5 мг/кг/добу протягом 1,5 місяця з поступовим зниженням дози та переривчастий курс по 15 мг/д протягом 6 місяців, лейкоран по 0,2 мг/кг/добу 6 тижнів і половину дози – до 6 місяців. На початку захворювання хлопчик протягом місяця отримувал гепарин по 150 ОД/кг/д. Внаслідок проведеного лікування нормалізувались показники крові та сечі. Протягом останнього року спостерігається повна клініко-лабораторна ремісія.

Анамнез життя: дитина від першої доношеної вагітності, фізіологічних пологів. Народився з масою тіла 3000 кг, зростом 53 см. На грудному вигодовуванні був протягом року. Фізіологічні добавки та пригодовування отримувал вчасно. Проводилась профілактика рахіту вітаміном D протягом першого року життя. В фізичному та психомоторному розвитку не відставав. Генеалогічний, алергологічний, епіданамнез не обтяжені. Туберкульоз та венеричні захворювання в сім'ї відсутні.

При об'єктивному огляді стан дитини задовільний. Зріст – 135 см, маса тіла – 28 кг. Шкіра і видимі слизові чисті, бліді. Зів спокійний, мигдалики не збільшені, язик обкладений білою осугою, множинний карієс зубів. Дихання через ніс вільне. Межі відносної серцевої тупості відповідають віковій нормі, серцеві тони ритмічні,

гучні, функціональний систолічний шум в V точці. ЧСС 78 за хв, АТ – 110 і 60 мм. рт. ст. Перкуторно над легенями вислуховується ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, ЧД 20 за хв. Живіт м'який, дещо чутливий при пальпації в правому підребер'ї, печінка виступає з-під реберної дуги на 1,5 см. Селезінка не збільшена. Симптом Ортнера позитивний. Стілець і сечовипускання не порушені.

Лабораторні обстеження: Загальний аналіз крові: еритроцити –  $3,6 \cdot 10^{12}/л$ , Нв – 104 г/л, колірний показник – 0,9, лейкоцити –  $5,6 \cdot 10^9/л$ , еозинофіли – 4%, паличкоядерні – 4%, сегментоядерні – 56%, лімфоцити – 30%, моноцити – 6%, ШОЕ – 4 мм/год.

Загальний аналіз сечі: кількість – 100 мл, колір – світло-жовтий, реакція – слабокисла, відносна густина – 1020, епітелій плоский – 1-2 в полі зору, лейкоцити – 1-2 в полі зору, еритроцити – 0-1 в полі зору, слиз – небагато, оксалати кальцію – помірна кількість.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,6 ммоль/л, загальний білок – 74 г/л, сечовина – 5,3 ммоль/л, креатинін – 0,0721 ммоль/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, білірубін – 12,23 ммоль/л, АсАТ – 0,448 мкмоль/л, АлАТ – 0,322 мкмоль/л, Са – 2,1 ммоль/л, Р – 1,1 ммоль/л.

Проба Зимницького: денний діурез – 595 мл, нічний діурез – 230 мл, загальний діурез – 825 мл. Коливання відносної густини – 1006–1020.

УЗД: печінка +1 см, паренхіма з ознаками холангіту. Жовчний міхур овальної форми, стінки – 3 мм. Підшлункова залоза зерниста, не збільшена. Нирки: ущільнення структури, помірне розширення ЧМС обох нирок, наявність кристалів солей.

Денситометрія: на рівні  $L_{1-4}$  BMD – 0,623 г/см<sup>2</sup>, Age – 81 %, Z – 2,5 ум.од.

Клінічний діагноз: Хронічний гломерулонефрит, нефротична форма, період клініко-лабораторної ремісії без порушення функції нирок. Дефіцитна анемія легкого ступеня. Хронічний холецистохолангіт бактеріальної етіології, середньої тяжкості, в'ялий перебіг. Карієс. Остеопороз.

Проведене лікування: аскорутин, вітамін Е, фероплекс, холосас, озокеритові аплікації на ділянку печінки. З метою лікування ОП отримувал протягом 3-х місяців – сандокал 440/60 по 1 порошку на день.

Стан хворого при виписці задовільний. Скарги відсутні. Біль при ходьбі не турбує. При денситометричному дослідженні виявлено покращення показників МЦКТ (Z – (-1,5) ум.од.).

Як видно із даного прикладу, причиною виникнення ОП послужило тривале лікування преднізолоном. Дієтотерапія на початку захворювання, застосування гепарину, нестероїдних протизапальних, імунодепресантів та обмеження рухового режиму сприяли втраті мінеральної щільності кісток. Навіть через 2,5 роки після відміни препаратів у хлопчика утримувались клінічні ознаки глюкокортикоїдіндукованого ОП, який потребував специфічного лікування.

У дітей з ХПН явища ОП виявлені у 1 (6,7%), остеопенії різного ступеня – у 10 (66,7%), остеосклероз – у 2 (13,3%) та не виявлено змін у 2 (13,3%) хворих. Результати обстеження представлені у табл. 6.

Таблиця 6

## Частота кісткових змін при ХПН у дітей

	Змін не виявлено	Остеосклероз	Остеопенія			Остеопороз
			I ст.	II ст.	III ст.	
ХПН, первинний	2	1	2	1	–	–
ХПН, дисметаболічна оксалурія	–	1	2	1	–	1
ХПН, вроджені аномалії	–	–	1	2	1	–
Всього	2	2	5	4	1	1

Величина втрат МЦКТ у дітей, хворих на ХПН, становила в середньому  $(13,38 \pm 2,48) \%$ . Найвищі показники втрати МЦКТ виявлені у хворих на ХПН на ґрунті вроджених аномалій сечових шляхів –  $(19,67 \pm 3,61) \%$  і найнижчі – при первинному ХПН  $(5,33 \pm 2,48) \%$ .

При ХПН без порушення функції нирок явища остеопенії легкого ступеня виявлені нами у 33,3% випадків, середнього ступеня – у 26,7%, тяжкого ступеня – у 6,6%, ОП – у 1-ї дитини (6,6%), хворої на вторинний ХПН на ґрунті дисметаболічної оксалурії. Треба відзначити, що явища остеопенії спостерігались, в основному, у дітей з вторинним ПН на ґрунті вроджених аномалій сечовивідних шляхів, дітей дошкільного та молодшого шкільного віку та при відставанні в соматичному розвитку внаслідок порушення білково-енергетичного балансу. У більшості цих дітей виявлено незначне підвищення активності ЛФ в крові.

Виникнення остеопатій при ХПН може бути пов'язане з багатьма різними факторами: з порушенням каналцевих функцій при розвитку ХНН, порушенням вегетативної регуляції [11], а саме адаптаційно-трофічної, особливостями дієти, особливостями функції щитоподібної, щитоподібної залоз та метаболізмом вітаміну D. У дітей, хворих на первинний ХПН без порушення функції нирок остеопенії спостерігались в 50,0% випадків (I–II ступінь). Ці діти відставали в фізичному розвитку, їх харчовий раціон був збіднений на кальцієві продукти, в анамнезі – перенесений рахіт на першому році життя. Очевидно, кісткові зміни, що спостерігались у них, не були пов'язані з патологією нирок.

Слід відзначити, що у дітей із захворюваннями нирок, у яких були виявлені явища остеопенії різного ступеня, в анамнезі виявлене штучне вигодовування (45,5%), ознаки рахіту в перші 2 роки життя (78,0%), відставання в масі тіла на час обстеження (25,0%), відставання в зрості (37,3%). Дітей турбували загальне нездужання (96,7%), біль в кінцівках при фізичному навантаженні (13,3%), швидка втомлюваність (60,0%). У 2 (8,3%) в анамнезі переломи кінцівок. Найчастіше мінеральна щільність кісток була зниженою у дітей дошкільного віку (83,3%), а явища остеосклерозу спостерігались винятково у дітей 12-14 років, що, очевидно, відображає вікові особливості кісткової системи.

Лікування остеопеній при захворюваннях нирок. Медикаментозне лікування ОП базується на застосуванні препаратів, що зменшують резорбцію кісткової тканини (препарати Са, вітамін D та його активні метаболіти, КаТ, бісфосфонати) та засобів, що стимулюють формування КТ (препарати фтору, іприфлафон, анаболічні стероїди, ПТГ). Дітям, що страждають на хронічні захворювання нирок, найбільш

доцільно рекомендувати препарати Ca разом з вітаміном D. Сучасні кальцієві засоби діляться на три групи: прості солі Ca (кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат, кальцію карбонат та ін.); комплекси Ca з вітаміном D (сандокал та ін.); комплекси Ca з вітаміном D та мікроелементами. Перевагу слід надавати останній групі, оскільки засоби, що до неї входять, мають найбільш виражену остеопротекторну дію. Такими препаратами є кальцемін: (Sagmel Inc., США), що містить в таблетці 250 мг кальцію, 50 МО вітаміну D<sub>3</sub>, 2 мг цинку, 0,5 мг міді, 0,5 мг марганцю, 50 мкг бору та інші. Дітям до 12 років препарати призначають по 1 порошку (таблетці) в день, старшим 12 років – 2 рази на день до або під час прийому їжі. Препарати призначають тривалими курсами – до 1 року.

З метою лікування та профілактики ОП дітям із захворюваннями нирок можна застосувати препарат “Космол”, який є засобом, що сприяє нормалізації білково-мінерального обміну в КТ. Це сухий молочний продукт, що містить сухе коров'яче молоко, декстринмальтозу, вітаміни С, D та Е. Оптимальні співвідношення у цьому засобі білка, Ca, P та лактози забезпечують його остеопротекторну та радіопротекторну дію. Препарат вживають протягом місяця по 1 столовій ложці тричі на добу. Курси лікування повторюють кожні 2 місяці протягом року.

У нашій клініці для лікування явищ остеопенії у дітей з захворюваннями нирок застосовували препарати Ca: кальцію гліцерофосфат та кальцію глюконат (по 0,5 двічі на добу), а також препарат Ca та вітаміну D<sub>3</sub> – сандокал (440/60) – по 1 порошку двічі на добу. В результаті проведеного лікування при денситометричному обстеженні дітей, що мали ОП та остеопенію III ступеня, через 3 місяці виявлено підвищення МЦКТ (в 23,0% обстежуваних) на 3 – 8%.

До інших груп препаратів, що рекомендуються для лікування ОП у дорослих (антирезорбенти, гормони, анаболіки та інші) у дітей з нирковою патологією необхідно підходити диференційовано, враховуючи перебіг основного захворювання, стан функції нирок, генетичні фактори.

Крім медикаментозного, лікування ОП включає дієтотерапію (вживання продуктів з високим вмістом Ca, вітамінів, мікроелементів), фізичні вправи, здоровий спосіб життя, тривале перебування на свіжому повітрі.

Застосування денситометричного дослідження з метою раннього виявлення ренальної остеопатії у дітей з захворюваннями нирок має важливе значення для всебічної діагностики можливих ускладнень, а вчасно призначена остеопротекторна терапія сприяє попередженню виникнення у них ОП.

### Література

1. Хроническая почечная недостаточность у детей / Под. ред. М.С. Игнатовой, П. Гроссмана. – Совместное издание СССР-ГДР. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
2. Carry F., Bonjour J.A. The osteoporosis – Pediatric problems // *Pediatr. Cl. North.* – 1995. – Vol. 42. – P. 811-824.
3. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Под ред. Л.А. Пырига/ – Киев: Здоров'я, 1988. – 206 с.
4. Cordy P.E., Mills D.M. The early detection and treatment of renal osteodystrophy // *Mineral. Electrolit.* – 1981. – Vol. 5, №6. – P. 311-320.

5 Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Данна: Пер. с англ. В. И. Кандрора. – М.: Медицина, 1987. – 672 с.

6. Поворознюк В.В. Остеопороз // Лікування та діагностика. – 1997. – № 3. – С. 20-26.

7. Білозецька-Сміян С.І. Остеопороз – патогенез, клініка, діагностика, лікування (лекція) . – Тернопіль: Медична книга, 1997. – 19 с.

8. Подрушняк Е.П. Проблеммы остеопороза: настоящее и будущее // Проблемы остеологии. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 4-11.

9. Глюкокортикоїдіндукований остеопороз / Поворознюк В.В. та ін. // Врачебное дело. – 1998. – № 5. – С. 34-41.

10. Burki N.K., Guide A.G. Preventing Glucocorticoid. Induced Osteoporosis // Consultant. – 1996. – Vol. 12. – P. 2627-2629.

11. Лобода В.Ф., Боймиструк Т.П., Кінаш М.І. Особливості стану вегетативної регуляції в дітей з хронічним пієлонефритом на фоні остеопенічного синдрому / Матеріали міжнародної конференції “Кісткова тканина у дітей та підлітків” 17-19 вересня 2001 р., Євпаторія // Проблеми остеології. – 2001. – Т. 4, № 3. – 74 с.

## 7. ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

### 7.1. Хронічний обструктивний бронхіт та бронхіальна астма у дорослих

Бронхіальна астма (БА) є проблемою світового масштабу. Кількість хворих на БА коливається залежно від регіону і складає в середньому від 5 до 15 %, що значною мірою пов'язано із забрудненням навколишнього середовища [1].

У світі на астму хворіють більше 100 млн людей. Україна – не виняток. За даними директора НДІ фтизіатрії і пульмонології АМН України ім. Ф.Г. Яновського, акад. Ю.І. Фещенко, таких хворих в Україні нараховується близько 2,5 млн осіб, хоча за офіційною статистикою це число в десятки разів менше.

На даний час глюкокортикоїди визнано основними медикаментозними засобами фармакотерапії БА. Збільшується кількість хворих (їх, як правило, не менше 60 %), які в періоди загострень БА потребують проведення коротких курсів системної стероїдної терапії. А для підтримки стабільного стану клінічної ремісії та збереження працездатності необхідне постійне застосування визначеної дози системних глюкокортикоїдів (сГК). 30 % таких хворих спостерігаються у терапевтів, а більше 60 % – у спеціалістів-алергологів [2].

Більшість авторів наводять досить високу ефективність лікування загострень БА із використанням сГК – 70-88 % [3]. Але вони також визнають їх негативний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, здатність викликати остеопороз.

При ОП, причиною якого є тривале вживання сГК, його розвиток більше пов'язаний із пригніченням функції остеобластів, ніж зі стимуляцією остеокластів [4].

Відомо, що до розвитку ОП при БА призводить також і запальний процес, який супроводжується збільшенням в організмі прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), які стимулюють не лише запалення, а й активність остеокластів і разом сприяють розвитку ОП (D.M. Reid et al., 1982; A.A. Kalla et al., 1994; Е.Л. Насонов и соавт., 1997; Е.Л. Насонов, 1998). Не можна не враховувати і такі фактори, як гіпоксію, яка безумовно впливає на кісткову тканину, а також обмеження фізичної активності при середньотяжкому перебігу захворювання [5].

Найбільш швидко втрата кісткової тканини на фоні лікування ГК розвивається протягом 6-12 місяців від початку лікування, причому вона однаково виражена як у поперековому відділі, так і в шийці стегна [6, 7].

Інші автори зазначають, що перші ознаки остеопорозу виникають через 2 роки постійного вживання ГК [8], решта доводять, що порушення в ремоделюванні настають у перші місяці застосування ГК і постійно поглиблюються [9, 10]. Встановлено, що тривалість лікування ГК понад 5 років незалежно від дози призводить до вираженого ОП [11].

До даного часу питання про існування порогових доз ГК, нижче яких зниження МЩКТ немає, є спірними. V. Grassi, M. Malerba et al. (відділ внутрішньої медицини університету в Брешиа, Італія) запропонували шкалу ризику виникнення ОП при астмі: низький ризик – інгаляції будесоніду пропіонату в дозі  $\leq 800$  мкг/добу; помірний –



інгаляції будесоніду пропіонату в дозі > 800 мкг/добу; високий – системна терапія ГК (щоденне чи альтернуюче використання ГК) [12].

Інша група вчених [13] доводить, що глюкокортикостероїдіндукований ОП – дозозалежний процес, тобто високі дози препаратів викликають вагомі зрушення ремоделювання. Більшість дослідників вважають пороговою дозу 10 мг преднізолону або відповідну дозу інших ГК для виникнення симптомів ОП. Вважають також, що для запобігання виникнення ОП потрібно чергувати способи проведення ГК-терапії (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, перорально та інгаляційно), в разі можливості зменшувати дозу або своєчасно відмінити її [14]. Відмічено менший вплив на ремоделювання кістки інтермітуючого застосування сГК, ніж постійного [15].

Частота атравматичних переломів, які нерідко призводять до інвалідності, серед хворих на БА, що вживають ГК, у 2-3 рази перевищує звичайний рівень. При цьому найбільш вразливими місцями для їх розвитку є ребра, хребет і кінці довгих трубчастих кісток. За даними М. Luengo et al. [16], переломи хребців зустрічалися у 34 % хворих на бронхіальну астму, які одержували ГК в середній дозі 9 мг/добу близько 9 років. Терапія інгаляційними ГК, безумовно, більш безпечна, ніж пероральна. Але є ризик розвитку побічних системних ефектів від високих доз. У цьому випадку рекомендовано призначати порошкові інгалятори з високою швидкістю метаболізму першого кола, такі як будесонід або флютиказон пропіонат.

У нашій клініці обстежено 119 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень: з них 97 хворих на бронхіальну астму та 22 хворих на хронічний обструктивний бронхіт. Дані відносно віку, тривалості захворювання, тривалості прийому та доз ГК наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

**Загальна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини**

Показник	Чоловіки		Жінки	
	з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ
1	2	3	4	5
Кількість обстежених хворих, %	32,5	67,5	27,6	72,4
Середній вік, роки	28,14±2,53	43,26±1,82	38,62±2,15	44,24±1,76
Середня тривалість захворювання, роки	10,18±1,20	9,66±1,30	10,34±1,80	11,50±1,40
Середня тривалість прийому ГК, р.	7,4±1,6	7,9±2,6	6,1±0,5	8,2±1,6
Середньодобова доза ГК, мг/д	9,30±0,80	11,50±0,40*	9,00±1,20	10,08±1,60*
Загальна доза прийнятих ГК, г	21,4±1,5	37,3±1,6*	20,5±1,8	33,2±1,5*
Енергетична оцінка фізичної діяльності, ккал/д	3688,6±296,1	2607,0±43,2*	3255,6±1,4	2421,0±201,0*



Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
Приблизна кількість кальцію в продуктах денного раціону, мг	1110,9±101,1	362,3±21,0	768,4±84,5	461,1±57,4

Примітка: \* – достовірна різниця показників у пацієнтів в групах з різною МЩКТ (p&lt;0,005).

Таблиця 2

**Загальна характеристика хворих на хронічний обструктивний бронхіт залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини**

Показник	Чоловіки		Жінки	
	з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ
Кількість хворих, %	33,5	66,5*	50,0	50,0
Середній вік, роки	37,6±4,1	43,6±3,7	40,3±3,1	36,6±3,9
Середня тривалість захворювання, роки	15,3±2,4	17,4±1,7	11,0±2,1	10,2±2,3
Енергетична оцінка фізичної діяльності, ккал/д	3031,6±209,3	2927,4±197,4	3034,5±191,4	2852,0±203,5
Кількість Са в продуктах денного раціону, мг	880,5±94,0	591,2±64,3*	871,3±71,2	467,0±44,3*
Тривалість перебування на сонці за рік, год	36,7±3,2	23,4±2,1*	38,6±3,3	14,7±1,7*
Кількість хворих, що мали професійні шкідливості	–	8	–	–
Кількість хворих, що курять	1	8	–	1
Кількість хворих із супровідними ендокринними захворюваннями	–	–	–	5

Примітка: \* – достовірна різниця показників у пацієнтів в групах з різною МЩКТ (p&lt;0,005).

Метою даного фрагменту роботи було визначення впливу різних факторів, таких як тривалість перебігу хронічного бронхообструктивного захворювання легень, тривалість терапії та дози ГК, що застосовувались для лікування, віку, статі, рівня фізичної активності, кількості кальцію в добовій дієті, на стан МЩКТ.

Серед обстежених хворих на хронічний обструктивний бронхіт дефіцит КМ спостерігали у 61,0%, причому остеопенічні зміни виявлено у 42,5%, остеопоротичні – у 18,5% хворих. Остеосклероз був у 11,1% обстежених. Методом двофотонної рентгенівської денситометрії у 97 хворих на БА виявлена наявність остеопенічного синдрому, що асоціюється із вживанням ГК у 68,7%. Із них 83,9% постійно отримують в якості стандартної терапії оральні ГК, а 16,1% – періодично інгаляторні форми. Остеопоротичні переломи в анамнезі чи під час дослідження були визначені у 15,8% хворих. Причому у 7,3% діагностовані компресійні переломи поперекового відділу хребта, що значно обмежувало рухову активність пацієнтів та різко знижувало

якість життя. Серед обстежених хворих було виявлено пацієнтів, які мали нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини та з різними ступенями остеопенії (остеопенія у 54 хворих (55,67%) та остеопороз – у 14 хворих (14,43%)). При аналізі клінічної симптоматики та оцінці впливу лікувальних програм у хворих на БА залежно від наявності або відсутності остеопенії встановлено, що у пацієнтів, які постійно використовували ГК поширеність остеопенії становила 67,8%, остеопорозу – 16,1%, а в групі хворих, що епізодично користувалися гормональними інгаляторами, дані зміни спостерігалися рідко. Нормальні показники кісткової маси демонстрували 71,4% хворих, що не використовували системну ГК-терапію.

На стан кісткової тканини впливала також й тривалість захворювання, при чому в групу хворих з нормальною КТ увійшли пацієнти, що вживали ГК постійно, але тривалість їх недуги становила до 5 років. Важливе значення впливу на КТ гіпоксичних станів має і виявлений зв'язок із ступенем дихальної недостатності (ДН). Так за наявністю III ступеня ДН поширеність остеопенії становила 67,8%, остеопорозу – 16,1%, а в групі хворих, що епізодично користувалися гормональними інгаляторами, дані зміни спостерігалися рідко. Нормальні показники кісткової маси демонстрували 71,4% хворих, що не використовували системну ГК-терапію.

У процесі дослідження жінки були розподілені на 2 групи. В I групі (жінки в доменопаузальному періоді) діагностовано остеопороз у 9,5% жінок, остеопенічний синдром – у 54,8%, нормальну мінеральну щільність кісткової тканини – у 35,7% жінок. У II групі (жінки в постменопаузі) відсотковий розподіл за ступенем вираженості структурно-функціональних порушень кісткової тканини мав дещо інший характер: остеопороз діагностувався у 42,9% хворих, остеопенія – у 57,1%. Нормальної кісткової тканини в даній групі не реєстрували. При розподілі хворих цих груп за тривалістю захворювання виявлено, що в першій групі у жінок з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини вона становила  $(11,53 \pm 1,89)$  років; у жінок з остеопенічним синдромом  $(14,71 \pm 1,17)$  років; а у жінок з остеопорозом –  $(17,5 \pm 1,89)$  років. У II групі виявилася частка жінок із остеопенією з тривалістю захворювання  $(18,85 \pm 1,8)$  років, і з остеопорозом –  $(19,5 \pm 2,81)$  років. Визначено, що при збільшенні тривалості перебігу БА вірогідних змін зазнає кісткова тканина, і особливий темп втрат кісткової маси настає в період постменопаузи. Серед обстежених жінок в першій групі 4,8% з I ст. дихальної недостатності (ДН) і 95,2% з II ст. ДН. В II групі усі жінки з II ст. ДН.

Моніторинг показників мінеральної щільності кісткової тканини протягом спостереження за різних умов стандартної терапії свідчив, що швидкість втрати кісткової маси у пацієнтів, які використовували інгаляторні форми ГК становила 0,75% в місяць, а у хворих із гормонозалежною БА – 1,54%.

Ми не спостерігали достовірної різниці у віці, середній тривалості захворювання, тривалості прийому ГК у групах з нормальним станом МЩКТ і його дефіцитом. Проте середньодобові дози ГК у хворих на бронхіальну астму з дефіцитом мінеральної щільності в 1,4 і 1,5 раза відповідно у чоловіків і жінок перевищували середньодобові дози у хворих з нормальною мінеральною щільністю. Загальні дози ГК, прийнятих пацієнтами з дефіцитом кісткової маси, були достовірно (в 1,7 і 1,4 раза) більшими від відповідних доз у хворих з нормальною МЩКТ.

При аналізі показників спірограми в усіх хворих на хронічні обструктивні захворювання легень виявлено, що досліджувані показники в групі обстежених з

дефіцитом КМ були в 1,3-1,5 раза меншими від відповідних у хворих з нормальною щільністю КТ. Достовірну різницю показників отримали при оцінці форсованої життєвої ємності легень у пацієнтів обох статей, хворих на бронхіальну астму, максимальної вентиляції легень у жінок, хворих на бронхіальну астму і чоловіків, хворих на хронічний обструктивний бронхіт, пікової об'ємної швидкості у чоловіків, хворих на хронічний обструктивний бронхіт (табл. 3, 4).

Таблиця 3

**Основні показники спірометрії у хворих на бронхіальну астму залежно від стану МЦКТ**

Показник	Чоловіки		Жінки	
	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ
Життєва ємність легень, % від належної	75,0±6,4	56,8±4,3	59,8±4,1	45,8±3,4
Форсована життєва ємність легень, % від належної	68,9±6,1	49,4±3,7*	56,16±4,1	39,8±4,1*
Максимальна вентиляція легень, % від належної	62,6±5,7	47,3±4,1	62,2±5,4	38,7±4,1*
Пікова об'ємна швидкість, % від належної	66,3±4,3	50,6±5,1	49,7±8,2	39,4±4,1

Примітка: \* – достовірна різниця показників у групах з різним станом МЦКТ,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

**Основні показники спірометрії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт залежно від стану МЦКТ**

Показники	Чоловіки		Жінки	
	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ
Життєва ємність легень, % від належної	6,3±4,1	50,3±3,7	67,4±6,1	65,4±5,6
Форсована життєва ємність легень, % від належної	60,0±6,1	46,6±3,8	69,2±4,2	62,1±4,9
Максимальна вентиляція легень, % від належної	54,75±4,8	36,6±3,2*	71,1±7,1	53,7±5,5
Пікова об'ємна швидкість, % від належної	58,25±5,4	38,1±3,6*	65,0±4,7	54,5±5,2

Примітка: \* – достовірна різниця показників в групах з різним станом МЦКТ,  $p < 0,05$ .

При оцінці даних реографії легеневої артерії виявлено, що всі показники у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень в середньому в 1,2-1,5 раза нижчі від відповідних у здорових осіб. Крім того, більшість показників, що оцінювали, достовірно відрізнялися в групах обох статей, хворих як на бронхіальну астму, так і на хронічний обструктивний бронхіт (табл. 5, 6). Серед інших показників найбільше відрізнялися різні види амплітуд реограм, що оцінювались.

Таблиця 5

**Показники реографії і доплерометрії легеневої артерії у хворих на бронхіальну астму залежно від стану МЦКТ**

Показник	Контроль-на група	Чоловіки		Жінки	
		з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ
Максимальна амплітуда реограми легеневої артерії, Ом	0,15±0,01	0,12±0,01	0,07±0,01*	0,13±0,01	0,07±0,01
Амплітуда швидкого наповнення, Ом	0,13±0,01	0,11±0,01	0,06±0,01*	0,11±0,01	0,06±0,01*
Фаза швидкого вигнання, с	0,24±0,02	0,19±0,01	0,16±0,01	0,22±0,02	0,18±0,02
Тривалість катакрити, с	0,61±0,05	0,57±0,05	0,58±0,05	0,54±0,05	0,54±0,05
Амплітуда дикротичної хвилі, Ом	0,10±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01	0,09±0,01	0,06±0,01*
Амплітуда дикротичної заглибини, Ом	0,08±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01*	0,07±0,01	0,03±0,01*
Кількість хворих зі змінами архітекtonіки РГ, що свідчать про легеневу гіпертензію	абс.	4	9	4	8
	%	57,7	100,0*	57,7	100,0*
Період прискорення потоку в легеневій артерії, мс	130,0±20,0	86,0±5,5	64,0±5,1*	87,0±6,9	63,0±4,9*
Середній тиск в легеневій артерії, мм рт. ст.	30,0±3,5	37,2±2,1	47,8±3,9	36,0±3,1	48,6±4,1*

Примітка: \* – достовірна різниця показників у пацієнтів в групах з різною МЦКТ (p<0,005).

Таблиця 6

**Показники реографії і доплерометрії легеневої артерії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт залежно від стану МЦКТ**

Показник	Контроль-на група	Чоловіки, БА		Жінки, БА	
		з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЦКТ	з дефіцитом КМ
1	2	3	4	5	6
Максимальна амплітуда реограми легеневої артерії, Ом	0,15±0,01	0,16±0,01	0,07±0,01*	0,14±0,01	0,06±0,01*
Амплітуда швидкого наповнення, Ом	0,13±0,01	0,14±0,01	0,06±0,01*	0,12±0,01	0,05±0,01*

Продовження табл. 6

1	2	3	4	5	6
Фаза швидкого вигнання, с	0,24±0,02	0,22±0,01	0,16±0,01*	0,20±0,01	0,20±0,01
Тривалість катакрити, с	0,61±0,05	0,51±0,05	0,52±0,05	0,53±0,05	0,50±0,05
Амплітуда дикротичної хвилі, Ом	0,10±0,01	0,12±0,01	0,06±0,01*	0,11±0,01	0,05±0,01*
Амплітуда дикротичної заглибини, Ом	0,08±0,01	0,11±0,01	0,05±0,01*	0,10±0,01	0,04±0,01*
Кількість хворих зі змінами архітектоніки РГ, що свідчить про легеневу гіпертензію	абс.	2	7	2	5
	%	50,0	100,0*	40,0	100,0*
Період прискорення потоку в легеневій артерії, мс	130,0±20,0	86,8±6,3	63,2±5,7*	93,2±8,1	67,6±5,4*
Середній тиск в легеневій артерії, мм рт. ст.	30,0±3,5	36,6±3,1	48,4±2,2	33,4±2,1	46,2±2,7*

Примітка: \* – достовірна різниця показників у пацієнтів в групах з різною МЩКТ ( $p < 0,005$ ).

У всіх групах обстежених з нормальною щільністю кісток та з дефіцитом КМ встановлено достовірну різницю прискорення потоку в легеневій артерії в 1,36-1,38 рази. Середній тиск в легеневій артерії у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісток був у 1,33-1,38 рази вищим за відповідний показник у групах з нормальною мінеральною щільністю. Таким чином, можна стверджувати, що у хворих як на бронхіальну астму, так і на хронічний обструктивний бронхіт ступінь ураження функції зовнішнього дихання, оцінений за допомогою спірометрії, реографії легеневої артерії та доплерометрії, був різним у групах із різним станом МЩКТ. Хворі, у яких функція зовнішнього дихання страждала більше, мали дефіцит КМ.

Оцінюючи дані імунограми хворих на бронхіальну астму, можна відзначити значні односпрямовані зміни показників у хворих зі зниженою і нормальною МЩКТ порівняно з відповідними показниками в контрольній групі. Найбільше це стосувалося кількості 0-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів та концентрації імуноглобуліну М. Достовірну різницю показників отримано при порівнянні кількості циркулюючих імунних комплексів та концентрації імуноглобуліну М у групах чоловіків, хворих на бронхіальну астму, з різним станом МЩКТ (табл. 7).

Таблиця 7

**Показники імунограми та біохімічного аналізу крові, що характеризують синдром ендогенної інтоксикації у хворих на бронхіальну астму, залежно від стану МЩКТ**

Показник	Контрольна група	Чоловіки		Жінки	
		з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ	з нормальним станом МЩКТ	з дефіцитом КМ
Т-лімфоцити, %	52,50±1,24	40,20±2,50	38,10±2,70	38,20±1,60	39,30±1,40
В-лімфоцити, %	8,50±1,45	8,10±0,90	9,20±1,55	8,20±1,10	9,20±1,36
О-лімфоцити, %	25,07±1,19	40,20±1,80	42,20±2,20	40,40±2,20	39,60±2,40
Хелпери, %	38,71±1,66	30,00±2,00	29,20±2,50	29,40±2,60	30,40±3,20
Супресори, %	15,62±0,64	9,20±0,90	9,00±1,20	9,20±1,10	8,30±0,80
Ig G, г/л	9,88±1,49	9,65±1,35	10,00±1,60	9,80±1,40	9,80±1,61
Ig A, г/л	1,57±0,16	1,69±0,16	1,81±0,16	1,62±0,14	1,96±0,17
Ig M, г/л	1,39±0,36	2,85±0,31	4,05±0,31*	2,92±0,29	3,03±0,33
ЦІК, ум. од.	56,32±2,03	188,53±9,61	245,01±15,40*	220,21±16,22	265,03±12,60
МДА, ммоль/л	2,801±0,952	5,64 3±0,611	6,650±0,621	5,323±0,551	5,981±0,662
СМП <sub>1</sub> , ум. од.	176,95±4,54	595,01±10,60	595,51±16,62	592,01±26,42	624,31±25,62
СМП <sub>2</sub> , ум. од.	208,36±4,61	259,51±24,42	299,41±21,33	241,61±12,42	294,23±10,21

Примітка: \* – достовірна різниця показників у пацієнтів в групах з різною МЩКТ.

Вивчення маркерів обміну сполучної тканини (табл. 8) показало, що у всіх хворих на БА спостерігається збільшення рівнів оксипроліну та румалончутливих антитіл порівняно з контрольною групою. Діагностовані відхилення в біохімії сполучної тканини достовірно залежали від ступеня остеопорозу. Так відзначено, що найбільша гіперпродукція оксипроліну і румалончутливих антитіл знайдена в групі хворих з остеопорозом.

Таблиця 8

**Маркери обміну сполучної тканини**

Показник	Донори	Нормальна МЩКТ	Остеопенія	Остеопороз
Румалончутливі АТ, ум.од.	20,48±1,52	31,26±2,07	38,43±2,36	47,81±2,99
p <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>2</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
Оксипролін, мкмоль/л	29,75±2,15	56,72±4,12	69,52±3,60	77,73±5,59
p <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>2</sub>		<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: 1) p<sub>1</sub> – достовірність між остеопенією та нормальною МЩКТ; 2) p<sub>2</sub> – достовірність між остеопенією та остеопорозом.

Встановлені взаємозв'язки між ступенями дезорганізації сполучної тканини та глибиною остеопенічних станів свідчать про єдині патогенетичні механізми виникнення цих станів, що потребує детальнішого вивчення.

Серед факторів, що впливали на стан імунної системи, можна виділити два основних – це автоімунний характер захворювання, що проявлялось зростанням

рівня Ig M, і імуносупресивний вплив терапії ГК у вигляді зменшення кількостей популяції лімфоцитів, що визначали. Враховуючи, що в групах із різним станом МЦКТ значна кількість показників імунної системи суттєво відрізнялись між собою, ймовірно, що стан імунної системи впливав на МЦКТ.

Різні рівні МЦКТ у обстежених хворих мало залежали від статі, але чітко відрізнялися залежно від дози ГК, тривалості захворювання та показників спірограми.

Для визначення вагомості впливу різних факторів на стан мінеральної щільності КТ у хворих на ХОЗЛ ми підраховали коефіцієнти кореляції між показниками Т у  $L_1-L_4$  і основними показниками, що характеризують ці фактори (табл. 9).

Таблиця 9

**Коефіцієнти кореляції між  $T_{L1-L4}$  та основними показниками, що характеризують перебіг хвороби**

Показник	Бронхіальна астма		Хронічний обструктивний бронхіт	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
Тривалість захворювання	-0,36	-0,39	-0,29	-0,33
Тривалість прийому ГК	-0,42	-0,44	–	–
Загальна доза ГК	-0,41	-0,63*	–	–
Життєва ємність легень	-0,29	-0,35	-0,42	-0,44
Пікова об'ємна швидкість видиху	-0,33	-0,36	-0,41	-0,47
Фаза швидкого вигнання	0,34	0,39	0,39	0,41
Кількість Т-лімфоцитів	0,36	0,32	0,29	0,34

Примітка: \* – результати достовірні ( $p < 0,005$ ).

Достовірна чітка кореляційна залежність встановлена тільки у жінок, хворих на бронхіальну астму, щодо загальної дози прийнятих ГК. Однак значення інших коефіцієнтів кореляції в межах 0,3-0,4 все ж таки свідчить про наявність кореляційного зв'язку між Т у  $L_1-L_4$  і показниками функції зовнішнього дихання, імунітету та гемодинаміки малого кола. Очевидно, стан МЦКТ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень залежить від багатьох факторів, їх взаємодії і взаємовідношення, а саме: тривалості захворювання, тривалості прийому ГК, їх денної та загальної прийнятої дози, стану дихальної системи, рухової активності пацієнта, кількості кальцію в раціоні, фенотипу хворого.

Ці фактори мали особливий вплив у хворих на бронхіальну астму. При проведенні оцінки конкретних історій хвороб були випадки, коли у хворих на бронхіальну астму з більшою тривалістю захворювання, більшою дозою прийнятих ГК, показниками функції зовнішнього дихання, гемодинаміки малого кола та імунітету, що не відрізнялися від середньостатистичних по групі, показники МЦКТ були в нормі або навіть дещо вищими від неї. Ми також спостерігали випадки, коли при невеликому терміні захворювання і дозах прийнятих ГК, нижчих від середньостатистичних по групі, у хворих був виражений ОП. При аналізі кожного конкретного випадку вдалося встановити, що всі хворі на бронхіальну астму з остеосклерозом і нормальним станом МЦКТ мали достовірно вищі показники фізичної активності. Всі ці хворі мали присадибні ділянки і щодня працювали на них по кілька годин. Також



вони мали виражену засмагу – відомо, що кількість ендогенного вітаміну D залежить від тривалості перебування на сонці. Хворі на ОП були малорухливими і на відкритому сонці майже не перебували.

У хворих на ХОБ ця залежність в такій мірі не спостерігалася. Проте було встановлено, що всі чоловіки, хворі на хронічний бронхіт, курили, і у всіх захворювання носило професійний характер – в минулому всі пацієнти були зварювальниками або ливарниками. Серед жінок, хворих на хронічний бронхіт, всі мали супровідні ендокринні захворювання.

Ще однією з особливостей групи пацієнтів, що мали дефіцит КМ, було те, що з них 82,4% мали сиве волосся, а в групі з нормальним станом щільності кісток ця ознака була лише у 24,6% пацієнтів.

Отримані нами результати щодо можливого впливу синдрому бронхообструкції і дихальної недостатності, імунологічних порушень, куріння, шкідливих факторів зовнішнього середовища, фенотипу на розвиток дефіциту КМ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень підтверджують дані інших авторів, що займались вивченням цих питань.

Лікування переслідує мету попередження остеопорозу у всіх пацієнтів, що приймають ГК. Лікувальні заходи можна розпочати: 1 – зразу після призначення ГК-терапії (первинна профілактика); 2 – при зниженні МЩКТ нижче нормального рівня (вторинна профілактика і лікування).

За даними В.Р. Lukert [17], за рік лікування вдалося досягти значного підвищення МЩКТ у поперековому відділі хребта (на 4,1%), тоді як у контрольній групі вона знизилась на 3,4% при призначенні гормонозамісної терапії жінкам з ГК-залежною БА.

Призначення тестостерону протягом року чоловікам, що хворіють на БА і одержують високу дозу ГК, призводило до значного збільшення МЩКТ у поперековому відділі хребта (5,0%) [18].

На думку авторів, для профілактики ГК-індукованого ОП хворим на БА треба рекомендувати препарати кальцію (1000-1500 мг/добу) у поєднанні з вітаміном D (400-800 МО/добу). Також прийом кальцію (в дозі не менше 500 мг/добу) є обов'язковим компонентом профілактики і лікування ОП з використанням таких препаратів, як екстрогени, кальцитонін, бісфосфонати, фториди і ін. [15].

У серії досліджень продемонстровано виражений антирезорбційний ефект кальцитоніну при ГК-індукованому ОП у хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень. Через 6 місяців в групі, яка одержувала міокальцик (100 МО підшкірно через день) відмічено збільшення МЩКТ у дистальних і середніх відділах променевої кістки (відповідно 2,6 і 2,7%), у той же час, у контролі МЩКТ склала відповідно (-1,4) і (-3,5)%. М. Luengo et al. [16] протягом 12 місяців спостерігали 62 хворих на БА, що одержували міокальцик (100 МО підшкірно через день), відзначили збільшення МЩКТ поперекового відділу хребта (4%), у той же час, у контрольній групі МЩКТ знизилась – (-2,5)%. Порівняльні дослідження ефективності міокальцику у вигляді інтраназального аерозолу у хворих на БА, які довго ліковані середніми дозами ГК, дали такі результати: збільшення МЩКТ у поперековому відділі хребта через рік (2,7%) і через 2 роки (2,8%), у той же час, у контрольній групі цей показник знижувався (відповідно (-2,8) і (-7,8)%) [16].

З позицій сучасного підходу до лікування ОП не можна обмежувати оцінку ефективності препаратів лише приростом МЩКТ. Покращення якісних показників кісткової тканини, зниження ризику переломів є достовірними показниками проведеного лікування, а для цього необхідні широкомасштабні дослідження.

Нами проведена оцінка ефективності лікування у 2 групах хворих на бронхіальну астму, які перебували під спостереженням, за методами лікування ГК-індукованого остеопорозу. В основну групу ввійшло 14 чоловік, які отримували сібакальцин (синтетичний людський кальцитонін (Швейцарія)) за схемою залежно від ступеня остеодefіцитних змін (по 50-100 МО підшкірно 2 рази на тиждень – 1 місяць, 1 раз на тиждень протягом 2 місяців) + кальцемін (Sagmel Inc., США). Через 3 місяці на денситограмі відмічено збільшення МЩКТ в поперековому відділі хребта і ділянці стегна (відповідно +1,6% і 1,3%). В цій же групі відмічена тенденція до зменшення частоти переломів кісток (1 випадок перелому ребер) порівняно з групою хворих з нормальною кістковою тканиною (2 переломи ребер і 1 перелом нижньої кінцівки).

Таким чином, сібакальцин сповільнює зниження МЩКТ в скелеті (в першу чергу в поперековому відділі хребта) при ГК-остеопорозі, має не тільки лікувальну, але й, напевне, профілактичну дію.

Другу групу склали 54 хворих з остеопенічним синдромом. Для профілактики використовувалися препарати кальцію (1500 мг/добу) з вітаміном D<sub>3</sub> (сандокал-D 550/440 (Фірма “Сандоз”), флюорил + вітамін Д, кальцій вітрум (фірма Unipharm, Inc. USA), кальцемін, кальцій D<sub>3</sub>-нікомед. Через 3 місяці після проведеного денситометричного контролю відмічено збільшення МЩКТ в поперековому відділі хребта і ділянці стегна (відповідно +0,7% і 0,8%).

Це доводить, що препарати кальцію в поєднанні з вітаміном D<sub>3</sub> можуть не тільки призупинити втрату кісткової тканини, але й збільшити її масу за умов наявності остеопенії.

Отже, основний підхід до вирішення проблеми остеопорозу – зміщення акцентів в бік профілактики захворювання, що включає широке використання денситометрії для оцінки кісткової маси, адекватну терапію основного захворювання і проведення превентивних заходів щодо остеодefіцитних станів.

### Література

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики бронхиальной астмы: Совместный доклад Национального института и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология (приложение). – 1996. – 134 с.
2. Шмушкович Б.И. Врачебная тактика при стероидозависимой бронхиальной астме // Рос. мед. журнал. – 1996. – С. 65-67.
3. Woolcock A.J. Effects of drugs on small airways // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 203-207.
4. Дедух Н.В., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 57-62.
5. Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. Остеопороз у больных бронхиальной астмой // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 6-13.

6. Головач І.Ю. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ревматичний артрит, системний червоний вовчак та бронхіальну астму при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів // Український медичний альманах. – 1999 – Т. 2, № 1. – С. 16-18.

7. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Лечение глюкокортикоидного остеопороза (часть II) // Клиническая медицина. – 1997. – № 11. – С. 14-18.

8. Hosking D.J. // Resp. Med. – 1993. – Vol. 87. – P. 15.

9. Frank Piskovska A. // Management of Asthma. Procudings of the Annual Meeting of INTER-ASMA'95/- Poznan, 1995. – P. 119-128.

10. Lo Cascio V., Bonucci E., Imbimbo V. et al. // Bone Mineral. – 1990. – Vol. 38, № 1. – P. 39-51.

11. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Головков Ю.Ж. // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми гериатричної ортопедії”. – Київ, 1996. – С. 37.

12. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Коваленко В.М. Матеріали I Міжнародного конгресу з глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу (Італія, 8-10 квітня 1999 р.) // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 4-12.

13. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїдіндукований остеопороз // Лікарська справа. – 1998. – № 5. – 34 с.

14. Dequcker J., Westhovens R. // J. Rheumat. – 1995. – Vol. 22. – P. 1013-1019.

15. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D / Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al. // Amer. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 61. – P. 1140-1145.

16. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma / Luengo M., Picado C., DelRio L. et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 104-107.

17. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management // Ann. Intern. Med. – 1990. – Vol. 112, № 5. – P. 352-364.

18. Reid I.R., Wattie D.J., Evans M.C., Stapleton J.P. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156, № 11. – P. 1173-1177.

## 7.2. Бронхолегеневі захворювання у дітей

Патологія органів дихання займає одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності дитячого населення [1, 2]. Протягом останніх 10-15 років вона становить близько 55,0-62,3 %. Зокрема, гостра пневмонія зустрічається із частотою 5-6 на 1000 дітей старше 3-х років, хронічні бронхолегеневі захворювання – 0,5-0,7 на 1000 дітей [2].

Актуальність і соціальна значущість патології органів дихання визначається високою частотою хронічного ураження бронхолегеневої системи в дитячому віці, тривалістю захворювання, що нерідко призводить до інвалідизації людей працездатного віку. Незважаючи на численні наукові розробки, захворюваність на хронічний бронхіт постійно зростає [3-6].

Хронічні зміни в бронхолегеневій системі – це не тільки ураження структур бронхіального дерева. Тривала гіпоксія призводить до спотворення метаболічних процесів, функціональних, а іноді й органічних змін інших органів і систем. При патології бронхів та легень відбуваються значні зміни в дитячому організмі: страждає мікроциркуляція, газообмін, виникають серйозні метаболічні порушення [4, 5, 7]. Крім того, встановлено, що при запальних захворюваннях підвищується продукція цитокінів. Це може відобразитись на кістковому обміні. Інтерлейкіни 1 і 6, гранулоцит-макрофаг-стимулюючий фактор, які беруть участь у запальному процесі, внаслідок посилення проліферації і диференціювання остеокластів призводять до кісткової резорбції, а згодом і до остеопорозу [8].

Остеопороз – найбільш розповсюджене метаболічне захворювання кісткової системи, яке характеризується зниженням кісткової маси в одиниці об'єму і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кісток і збільшення ризику переломів.

Розвиток остеопорозу пов'язаний зі зниженням кісткової маси і відповідно мінеральної щільності кісткової тканини, яка визначає міцність кістки і її стійкість до надмірного фізичного навантаження. Кісткова маса зростає приблизно до 25 років, пропорційно до росту всього організму.

На даний час вважається, що рівень кісткової маси і ризик розвитку ОП залежать від двох факторів – маси кістки, що сформувалась в дитячому і підлітковому віці (так званої пікової маси) і швидкості її втрати [9, 10]. На величину пікової кісткової маси впливає генетичний статус, рівень фізичної активності і характер харчування, в першу чергу адекватність вживання кальцію, вітаміну D і білка. Швидкість втрати кісткової маси потенціюється недостатністю статевих гормонів, зниженням фізичної активності, зменшенням абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті за рахунок зменшення синтезу вітаміну D. Крім цього, остеопенія може бути наслідком хронічних захворювань: ендокринних, ревматичних, гематологічних, гастроентерологічних, нефрологічних [11-14].

Серед публікацій, присвячених вивченню стану мінеральної щільності кісткової тканини, не вдалося знайти робіт з вивчення цього процесу у дітей з бронхолегеневою патологією.

Під нашим спостереженням перебувала 21 дитина (16 хлопчиків і 5 дівчаток) з патологією бронхів та легень. У 7 хворих діагностовано гостру пневмонію, у 14 – хронічний бронхіт. Всі обстежені були віком від 10 до 14 років.

Всім дітям, які перебували під спостереженням, визначався рівень кальцію і фосфору в сироватці крові. У дітей, які лікувалися з приводу гострої пневмонії, не виявлено порушень обміну фосфору та кальцію (табл. 1).

Таблиця 1

#### Вміст неорганічних речовин в сироватці крові

Показники крові	Діти з гострою пневмонією, n=7	Діти з хронічним бронхітом, n=14	Здорові діти, n=20
Кальцій, ммоль/л	2,42±0,14	1,76±0,06	2,50±0,25
Фосфор, ммоль/л	1,71±0,13	1,55±0,05	1,62±0,12

У хворих на хронічний бронхіт рівень фосфору в сироватці крові був у межах норми, але спостерігалась значна гіпокальціємія (див. табл. 1), яку можна пояснити збідненієм на солі кальцію раціоном.

Для визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини всім обстеженим дітям проводилось денситометричне дослідження. Аналізу підлягали морфометричні показники 1-4 хребців поперекового відділу хребта, що дозволило визначити величину втрати мінеральної щільності кісток.

У дітей із гострою пневмонією змін МЩКТ не спостерігалось ( $L_1 - (100,33 \pm 3,44) \%$ ,  $L_2 - (97,83 \pm 2,31) \%$ ,  $L_3 - (100,0 \pm 4,04) \%$ ,  $L_4 - (100,66 \pm 5,95) \%$ ).

При обстеженні хворих з хронічним бронхітом відмічено зниження МЩКТ ( $L_1 - (87,27 \pm 12,64) \%$ ,  $L_2 - (88,09 \pm 10,92) \%$ ,  $L_3 - (92,0 \pm 11,25) \%$ ,  $L_4 - (88,50 \pm 10,26) \%$ ).

Проаналізувавши окремо величину втрати мінеральної щільності кісткової тканини у хлопчиків та дівчаток, виявлено тенденцію до зниження її у дівчат ( $L_1 - (79,75 \pm 15,45) \%$ ,  $L_2 - (83,0 \pm 12,05) \%$ ,  $L_3 - (86,75 \pm 12,64) \%$ ,  $L_4 - (86,25 \pm 13,93) \%$ ), порівняно з хлопцями ( $L_1 - (91,57 \pm 9,36) \%$ ,  $L_2 - (91,0 \pm 9,94) \%$ ,  $L_3 - (95,83 \pm 10,83) \%$ ,  $L_4 - (89,26 \pm 7,64) \%$ ), хоча різниця виявилась недостовірною.

Для визначення втрати МЩКТ залежно від тривалості недуги діти з хронічним бронхітом були розподілені на дві групи: I група з давністю захворювання до 5 років і II – більше 5 років (табл. 2).

Таблиця 2

#### Рівень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих із хронічним бронхітом залежно від тривалості захворювання

Поперекові хребці	Рівень МЩКТ залежно від тривалості захворювання, %	
	до 5 років, n=3	більше 5 років, n=11
$L_1$	99,20±5,06	78,66±10,57
$L_2$	99,20±9,09	81,66±10,21
$L_3$	106,51±7,68	85,17±8,59
$L_4$	101,01±8,15	82,42±5,88

Отримані результати свідчать про залежність втрати кісткової маси від давності захворювання. Тривала хвороба (5 років і більше) призводить до обмеження фізичної активності пацієнтів, розвитку хронічної гіпоксії, що впливає на розвиток кісткової тканини.

Для встановлення інших факторів, які могли б спричинити втрату мінеральної щільності кісткової тканини, всі діти з хронічним бронхітом були розділені на дві групи за станом мінералізації кісток. Порівняльному аналізу піддавались стать, анамнез життя та захворювання, харчовий анамнез, наявність супровідних захворювань (табл. 3).

Таблиця 3

**Паралелі між клініко-анамнестичними ознаками та мінеральною щільністю кісткової тканини у дітей із хронічним бронхітом**

Ознаки	Стан мінеральної щільності кісткової тканини	
	нормальний, n=5	знижений, n=9
Стать:		
– дівчатка	1	4
– хлопчики	4	5
Патологія вагітності	–	4
Раннє штучне вигодовування	1	3
Погрішності в харчуванні на даний час	–	8
Тривалість захворювання:		
– до 5 років	3	2
– більше 5 років	2	7
Частота рецидивів:		
–1-2 рази на рік	4	2
–3-4 рази на рік	1	7
Кашель:		
– сухий	2	–
– вологий з виділенням слизово-гнійного харкотиння	2	2
– вологий з виділенням гнійного харкотиння	1	7
Задишка:		
– у спокої	–	4
– при фізичному навантаженні	5	5
Підвищення температури тіла	–	4
Ціаноз носогубного трикутника	2	7
Деформація грудної клітки	–	3
Перкуторні зміни:		
– ясний легенеий звук	5	4
– коробковий перкуторний звук	–	5
Аускультативні зміни:		
– жорстке дихання	5	7
– ослаблене дихання	–	2
– звучні сухі хрипи	3	1
– середньоміхурцеві і великоміхурцеві вологі хрипи	2	8

Таким чином, простежується взаємозв'язок між втратою мінеральної щільності кісткової тканини у дітей з хронічним бронхітом і такими факторами, як патологія вагітності, погрішності в харчуванні (недостатність білка, кальцію, вітаміну D), тривалість захворювання, частота рецидивів, вираженість клінічної картини (що все разом визначає тяжкість захворювання), наявність анемії, ураження ендокринної,



травної систем.

Для прикладу наводимо клінічне спостереження.

Дівчинка М. 11 років госпіталізована зі скаргами на кашель з виділенням гнійного харкотиння, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, в'ялість, швидку втомлюваність.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина в 1 рік 6 місяців захворіла на бронхіт і з того часу його рецидиви повторювались 5-6 разів на рік. Неодноразово з приводу цього дівчинка лікувалась амбулаторно і стаціонарно.

Також відомо, що дитина від першої вагітності, що перебігала на фоні анемії легкого ступеня і токсикозу першої половини. Перебувала на штучному вигодовуванні (сумішшю “Малютка”) з перших днів життя. На час обстеження дитини виявлено погіршеність в харчуванні (в раціоні переважають продукти, багаті на вуглеводи). У психомоторному розвитку не відстає від своїх ровесників.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан дитини середньої тяжкості, правильної будови тіла, задовільного живлення. Шкіра бліда, чиста, “тіні” під очима, ціаноз носогубного трикутника. Щитоподібна залоза – пальпується перешийок. При огляді грудна клітка циліндрична. У легенях: вкорочення перкуторного звуку в міжлопатковому просторі, над іншими ділянками – коробковий відтінок перкуторного звуку. При аускультії – жорстке дихання, сухі розсіяні та великоміхурцеві вологі хрипи з обох боків, частота дихальних рухів – 24 за хв. Межі відносної серцевої тупості в нормі. Діяльність серця ритмічна, тони гучні, чисті. Пульс – 94 за хв, ритмічний, задовільного наповнення та напруження.

Результати додаткових методів обстеження.

Загальний аналіз крові: помірна анемія (гемоглобін – 108 г/л), лейкоцитоз (лейкоцити –  $9,2 \cdot 10^9$ /л). Біохімічний аналіз крові: кальцій – 1,76 ммоль/л, фосфор – 1,63 ммоль/л. Денситометричне обстеження: МЩКТ  $L_1$  – 80 %,  $L_2$  – 86 %,  $L_3$  – 84 %,  $L_4$  – 85 %.

Рентгенограма органів грудної клітки: легеневий малпонок посилений, деформований. Корені розширені, інфільтровані. Межі серця відповідають нормі.

Бронхоскопія: дифузний катарально-гнійний ендобронхіт.

Клінічний діагноз: хронічний бронхіт, період загострення, дихальна недостатність I ст. Дефіцитна анемія змішаної етіології, легкого ступеня. Гіперплазія щитоподібної залози I ст. Остеопенія II ст.

Призначене лікування: стіл № 15, котримоксазол, амброксол, еуфілін, настойка ехінацеї пурпурної, полівітаміни, інгаляції з відхаркувальними травами, вібраційний масаж грудної клітки в дренажному положенні, вітамін  $D_3$  – 2000 МО протягом 30 днів, глюконат кальцію – 1 таблетка 3 рази на добу протягом 2 місяців.

Наведений витяг з історії хвороби ілюструє наявність остеопенічних процесів у дитини з наступними факторами ризику: патологія вагітності, раннє штучне вигодовування, погіршеність в харчуванні протягом останніх років, тривалість хронічного бронхіту більше 5 років, наявність супровідної патології, гіпокальціємія [15].

Усім хворим, у яких спостерігалась знижена мінеральна щільність кісткової тканини, додатково проводилась корекція остеопенічного процесу.



У комплекс лікування дітей з хронічним бронхітом, у яких не відмічалось зниження мінеральної щільності кісткової тканини, але існували фактори ризику остеопенії, включали вітамін D<sub>3</sub> по 1000 МО протягом 1 місяця в поєднанні з пероральним прийомом препаратів кальцію.

Ті ж діти, у яких спостерігалось зниження мінеральної щільності кісткової тканини, отримували вітамін D<sub>3</sub> по 2000 МО протягом 30 днів і препарати кальцію перорально. Всім дітям було рекомендовано повторні лікувально-профілактичні курси даними препаратами 3 рази на рік.

Проведене дослідження встановило, що у дітей з хронічним бронхітом відмічається зниження МЩКТ. Особливо остеопенічні процеси виражені при тривалому (більше 5 років), з частими рецидивами перебігу захворювання, при дієтичних погіршеннях та наявності супровідної патології ендокринної та травної систем.

### Література

1. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницький Ю.Л. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – №1. – С. 10-17.
2. Пневмонии у детей / Под ред. С.Ю.Каганова и Ю.Е.Вельтищева, М.; Медицина, 1995.
3. Елисеев О.М. Хронические обструктивные заболевания лёгких. Национальная программа // Терап. архив. – 1999. – №5. – С. 7-8.
4. Кокосов А.Н., Александрова И.И., Степанова Н.Г. Хронический бронхит: механизмы развития, принципы лечения и профилактики // Клин. медицина. – 1991. – №2. – С. 97-99.
5. Норејко Б.В., Норејко С.Б. Практические аспекты хронического бронхита // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – №1. – С. 15-18.
6. Осипова Л.С., Кузнецова Л.В. Хронічні неспецифічні захворювання легень // Ліки України. – 1999. – №2. – С. 44-46.
7. Овчаренко С.И. Хронический обструктивный бронхит: клиника, диагностика, лечение // Клиническая медицина. – 1997. – №6. – С. 53-57.
8. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids // Allergy Proc. – 1993. – Vol. 14, №5. – P. 363-364.
9. Castelo-Branco C. Management of osteoporosis. An overview. // Drugs Aging. – 1998. – Vol.12 (Suppl 1). – P. 25-32.
10. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the PROOF Study / Stock J.L., Avoli L.V., Baylink D.J. et al on behalf of the PROOF Study Group. // Presented at the 19th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Sept. 10, 1997. Clininnati, OH.
11. Марова Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №1. – С. 8-12.
12. Поворознюк В.В., Гайко Г.В., Євтушенко О.О., Шевченко Н.С. Епідеміологія, діагностика і лікування остеопорозу // Український медичний часопис. – 1999. – №2 (10). – С. 110-117.
13. Подрушняк Е.П. Проблемы остеопороза: настоящее и будущее // Проблемы остеологии. – 1999. – Т. 2, №1. – С. 65-66.
14. Prestwood K.M., Kenny A.M. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. // Clin. Geriatr. Med. – 1998. – Vol.3, №3. – P. 577-579.
15. Сміян І.С., Мороз І.М., Косовська Т.М., Синицька В.О., Погурська С.О. Хронічний бронхіт і остеопенія в дітей // Проблеми остеології. – 2002. – т.5, №2-3. – С.125-127.

### 7.3. Бронхіальна астма у дітей

Більшість патології дорослих своїми коренями сягає дитячого віку. Це стосується і формування скелета, а разом з ним і внутрішніх органів [1-4].

Вплив обтяжуючих факторів у дитинстві, коли щільність кісткової тканини повинна сягнути свого максимуму, може спотворити фізіологічні темпи мінералізації кісткової тканини [5-8]. А тому попередження цих порушень необхідно проводити в період раннього дитинства і у пубертаті [9-12]. Тобто, сьогодні слід вважати проблемою остеопенії, як вихідної для остеопорузу дорослих, нагайною для вирішення у дітей і підлітків [13-15].

Безумовно, дитинство є надзвичайно відповідальним періодом у формуванні скелета людини [16-18]. Саме в цей час спостерігається не лише інтенсивне збільшення кісткової маси, але й потужне її ремоделювання [19, 20]. З цих уявлень вбачали доцільним вивчення щільності кісткової тканини у дітей із хронічною патологією, зокрема з бронхіальною астмою (БА), оскільки вона супроводжується хронічною гіпоксією, що спроможна впливати на процеси остеотворення.

Обстежено 65 дітей спеціалізованого дитячого пульмонологічного відділення, які страждали на БА. Серед них переважали діти з atopічною формою БА (71,7%). Група обстежених охоплювала здебільшого дітей, що проживають у міській місцевості. Хворі звертались за медичною допомогою у зв'язку із появою нападів ядухи, а тому 53,9% пацієнтів поступали в стаціонар у період нападу, 30,8% – після нападу, і лише 15,2% хворих були у періоді між нападами БА для проведення алергодіагностики або функціональних методів дослідження.

Аналізуючи скарги обстежених, виділено провідні, а саме: ядуха турбувала 77,2% пацієнтів, сухий кашель – 74,7% дітей. Кожна третя дитина звертала увагу на появу задишки при фізичному навантаженні. Наступними за частотою були скарги на утруднене носове дихання (19,3%), вологий кашель (10,5%), нежить (10,5%), свербіж очей, носа чи шкіри (8,8%) (рис. 1). Слід зауважити, що нежить, утруднене дихання та свербіж шкіри, носа чи очей були притаманні дітям з atopічною формою БА, яка поєднувалася із алергічним риносинуситом чи кон'юнктивітом.

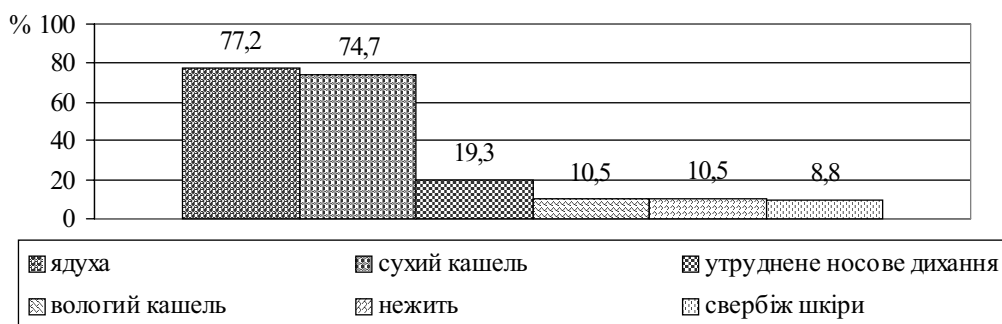


Рис. 1. Провідні скарги серед обстежених хворих на бронхіальну астму.

Зважаючи на те, що не у всіх дітей із БА у наступному діагностовано зміни мінеральної щільності, пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=35) – хворі

із незміненою МЩКТ поперекових хребців, II група (n=30) – хворі, в яких мала місце остеопенія. У пацієнтів I групи провідною скаргою була ядуха (65,6%), з меншою частотою – кашель (56,0%), який здебільшого був сухого характеру. Водночас у даній групі обстежених частіше спостерігалися скарги, пов'язані із супровідною алергічною патологією (45,7%). Це пояснюється великою часткою в цій групі дітей із atopічною формою (84,0%) і середньотяжким перебігом (56,0%) БА.

У другій групі пацієнтів клініка типового загострення БА вирізнялася переважанням вологого кашлю (76,6%), що зумовлено вираженим ендобронхітом при неатопічній формі ядухи, а також переважанням частки тяжкої персистуючої форми (30,8%) порівняно із I групою (7,7%).

Згідно з даними анамнезу захворювання, численною була група дітей, що страждали на напади ядухи більше 5 років (51,5%). Наступними були пацієнти, котрі лікуються з приводу БА протягом 3-5 років (21,2%), хворі з вперше встановленим діагнозом БА склали 6,1% від усіх обстежених, а ті, що хворіють до 3-х років, становили 21,2% (рис. 2). Розподіл дітей I і II груп за тривалістю захворювання був наступним: I групу склали хворі із вперше виявленою БА (28,6%) та з тривалістю захворювання до 3 років (65,6%); II групу – переважно діти, що страждають на БА більше 5 років (74,0%).

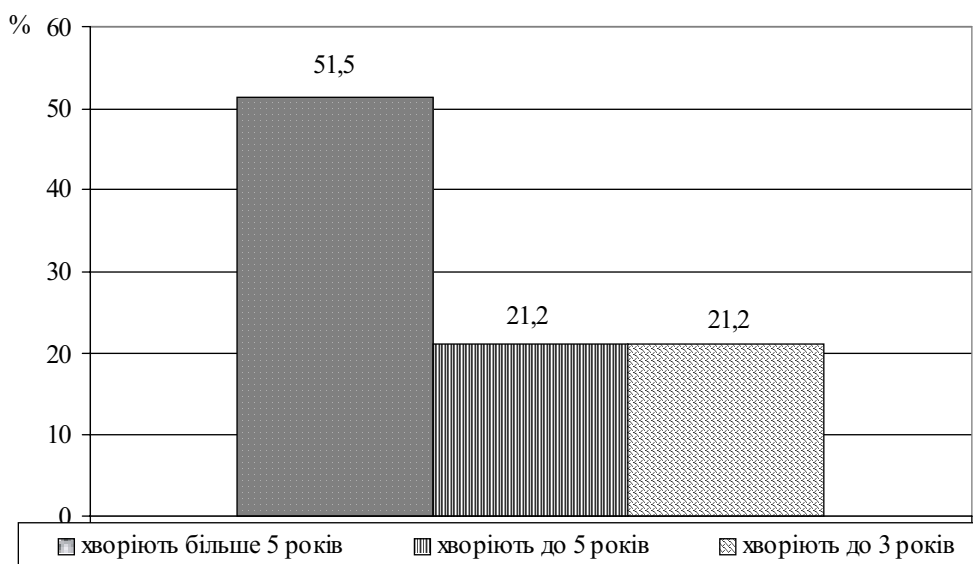


Рис.2. Тривалість захворювання серед обстежених дітей.

Анамнестично встановлено, що у 50,9% хворих напади зустрічалися з частотою до 10-12 разів на рік, знімалися бронхолітиками системної або місцевої дії, що відповідає середньотяжкому перебігу БА. Поява ядухи до 4-5 разів на рік, що добре знімалася бронхолітичними засобами, відповідала легкому перебігу і була виявлена у 31,4% випадків. У 18,5% дітей спостерігалися щодня або декілька разів на тиждень напади, здебільшого резистентні до бронхолітичної терапії, які потребували застосування кортикостероїдів.

У третини досліджуваних виявлений обтяжений алергологічний анамнез: у 27,5% випадків спостерігалась харчова алергія, у 9,2% – медикаментозна. Під час досліджень особлива увага приділялася особливостям харчування дітей, оскільки аліментарне надходження кальцію в організм має суттєвий вплив на щільність кісткової тканини. Зокрема, встановлено, що продукти з високим вмістом кальцію (молочні, рибні) представлені в добовому раціоні дітей в кількості, значно меншій за фізіологічну потребу (рис. 3). Натомість продукти, що здатні зв'язувати і виводити кальцій з організму, так звані “остеопоротичні продукти”, рідко, але вживали 64,7% пацієнтів. Таке співвідношення між кальціємісними та остеопоротичними продуктами є нерациональним, а тому може бути причиною недостатньої мінералізації кісток. Поглиблений аналіз харчового режиму в I і II групах істотно не відрізнявся.

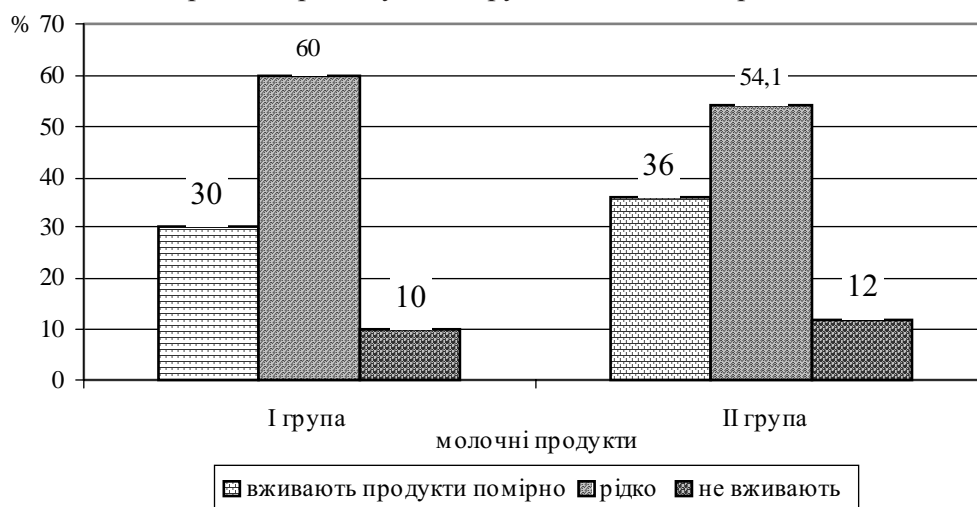


Рис. 3. Характеристика харчового раціону у обстежених дітей.

При фізикальному дослідженні дітей обох груп виявлено наступні особливості клінічного перебігу. У 53,9% пацієнтів спостерігалася блідість шкіри, у 30,8% – сухість шкіри, яка у 7,7% дітей поєднувалася із висипкою алергічного характеру. За даними огляду, з високою частотою діагностовані ознаки ендогенної інтоксикації: розширена внутрішньошкірна сітка капілярів в ділянці спини (26,2%), судинні зірочки (19,3%), мікрополіаденія (9,8%).

Ретельне дослідження кісткової системи у дітей обох груп з'ясувало, що у період нападу (50,9%) грудна клітка набувала джжкоподібної конфігурації. Однак зняття нападу астми супроводжувалося відновленням попередніх розмірів грудної клітки. Лише у 33 (50,8%) хворих виявлена стійка деформація грудної клітки за типом джжкоподібної, з них 26 дітей входили в II групу (78,8%). Крім того, у 21 (63,6%) пацієнта діагностовані асиметрія лопаток, трикутників талії та відхилення хребта у грудному відділі, що вкладалося у поняття сколіозу. Таким чином, у 63,6% випадків виявлено зміни кісткового каркасу.

Під час лікування у стаціонарі блідість шкіри зникла або зменшилась, а решта клінічних ознак зберігалися і розцінювалися як ознаки хронічної інтоксикації.

Фізикальні дані з боку легень в основному представлені: перкуторно-коробковим звуком, що зустрічався у 77,2 %, аускультативно на фоні жорсткого дихання (59,6 %) вислуховувалися здебільшого сухі хрипи (57,9 %) у періоді нападу, а у 26,3 % випадках було поєднання розмаїття сухих і вологих хрипів (післянападний період). Зміни частоти дихання (тахіпноє) спостерігалися у 61,6 % випадків.

У 53,9 % хворих клінічно діагностована і лабораторно підтверджена дефіцитна анемія легкого ступеня з однаковою частотою при обох формах БА. Період загострення неатопічної БА супроводжувався змінами білої крові: лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво у 28,1 % випадків. У 68,4 % обстежених діагностована виражена еозинофілія, що доводила атопічну природу захворювання.

Таким чином, клінічна картина БА у дітей була типовою у обох клінічних групах і відображала тяжкість ядухи. Характерними рисами даної патології були: 1) обмеження харчового раціону пацієнтів (надзвичайно малий вміст продуктів, багатих на кальцій – 26,4 %); 2) у 18,5 % випадків терапія включала використання ГК; 3) переважна більшість дітей отримувала пероральні бронхолітики, зокрема еуфілін, який володіє остеопоротичною здатністю; 4) значна питома вага припадає на супутні дефіцитні анемії (53,9 %), що поглиблюють явища гіпоксії.

Співвідношення вмісту кальцію (Ca), фосфору (P) і магнію (Mg) значною мірою визначають умови ймовірного остеопорозу. Дослідження їх рівня з'ясувало, що концентрація Ca у всіх хворих нижча за показники норми, вміст P мав лише тенденцію до збільшення ( $P > 0,05$ ), Mg – був у межах фізіологічного (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст кальцію, фосфору, магнію у крові дітей з бронхіальною астмою ( $M \pm m$ )**

Контингент обстежених	Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Магній, ммоль/л
I група (n=35)	2,03±0,32 p<0,05	1,30±0,22 p>0,05	1,11±0,52 p>0,05
II група (n=30)	1,84±0,25 p<0,01	1,24±0,20 p>0,05	0,79±0,71 p>0,05
Здорові діти (n=40)	2,70±0,16	1,12±0,08	0,95±0,06

p – достовірність у порівнянні із здоровими.

Аналізуючи концентрацію досліджуваних параметрів, не встановлено їх залежності від генезу БА, віку дітей та тяжкості перебігу основної патології. Те, що лише гіпокальціємія мала істотний характер, можна пояснити нераціональним харчуванням дітей. Аналізуючи згадані показники у дітей за виділеними раніше клінічними групами, встановлено, що вони не мають статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). У II групі обстежених гіпокальціємія мала лише тенденцію до нижчих показників ( $p > 0,05$ ) порівняно з першою групою (див. табл. 1).

Наступною умовою природного обміну в кістковій тканині є активність лужної фосфатази, особливо її кісткового ізоферменту. У роботі визначалася концентрація загальної лужної фосфатази крові. Її вміст становив ( $1,34 \pm 0,07$ ) мкмоль/(год л) ( $p < 0,001$ ), що перевищує показник контрольної групи і свідчить про можливу швидку втрату кісткової тканини.

Таким чином, дослідження вмісту лабораторних маркерів інтенсивності процесів формування кістки в обох клінічних групах не встановило провідної тенденції змін. Лише рівень лужної фосфатази у крові мав істотні відхилення від контролю. Відсутність у клініці специфічних ознак для остеопорозу, малоінформативність показників кальцій-фосфорного обміну стали приводом до поглибленого вивчення процесів формування кісткової щільності за даними інструментальних методів обстеження.

За даними проведеного дослідження, у 46,1 % обстежених хворих виявлено істотні порушення мінеральної щільності. Порівняння МЦКТ залежно від статі з'ясувало, що серед дівчаток показники були вищими ( $L_1 - (84,70 \pm 1,85) \%$ ,  $L_2 - (88,70 \pm 3,33) \%$ ,  $L_3 - (92,33 \pm 3,33) \%$ ,  $L_4 - (88,00 \pm 7,02) \%$ ), ніж у хлопчиків ( $L_1 - (87,10 \pm 5,51) \%$ ,  $L_2 - (85,60 \pm 4,57) \%$ ,  $L_3 - (86,60 \pm 3,54) \%$ ,  $L_4 - (81,40 \pm 3,50) \%$ ) (рис. 4). Ці дані пояснюються тим, що більшість обстежених дівчаток були у віці пре- і пубертату, а це зумовлює вищий гормональний фон, який сприяє швидкій мінералізації кісток.

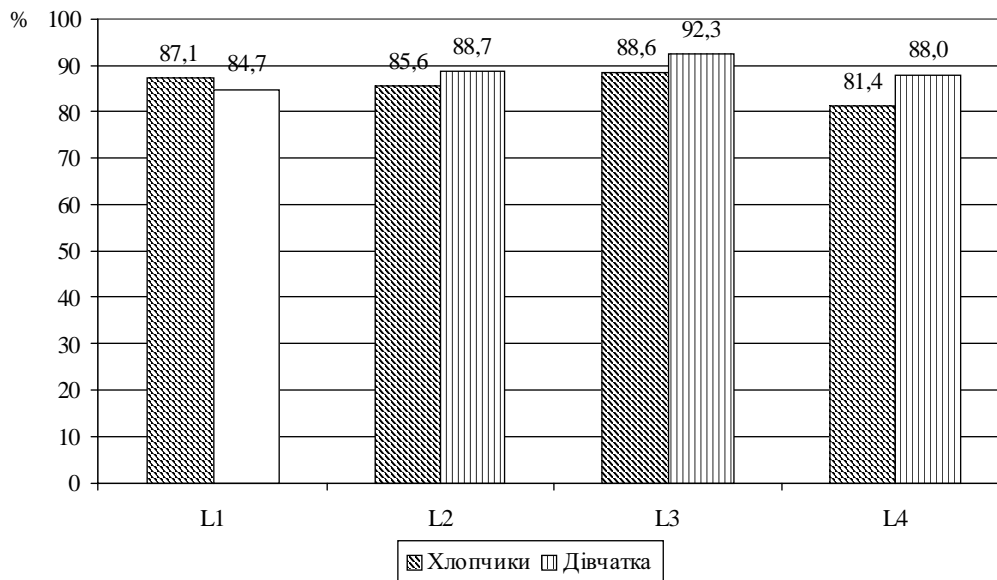


Рис. 4. Насиченість кісткової тканини у хворих залежно від статі.

Поглиблений аналіз вікових особливостей виникнення остеопенії встановив, що у пацієнтів старших 11 років вона діагностувалася частіше і сягала наступних показників:  $L_1 - (79,0 \pm 4,57) \%$ ,  $L_2 - (80,13 \pm 4,28) \%$ ,  $L_3 - (84,88 \pm 3,39) \%$ ,  $L_4 - (76,75 \pm 2,64) \%$ . Натомість у дітей віком 5-6 років були такі показники:  $L_1 - (81,50 \pm 0,50) \%$ ,  $L_2 - (88,50 \pm 2,50) \%$ ,  $L_3 - (98,00 \pm 1,00) \%$ ,  $L_4 - (99,50 \pm 1,50) \%$ , а у групі дітей віком 7-10 років:  $L_1 - (90,33 \pm 3,21) \%$ ,  $L_2 - (82,00 \pm 4,50) \%$ ,  $L_3 - (91,60 \pm 3,90) \%$ ,  $L_4 - (91,60 \pm 4,25) \%$ , що істотно різниться від показників у здорових дітей (рис. 5). У старшій віковій групі показники нижчі не лише порівняно зі здоровими, але й молодшими дітьми. Наступним фактором, який корелював із частотою та глибиною остеопенії, був незадовільний фізичний розвиток. Так, у 5 із 7 пацієнтів (71,4%) із затримкою

фізичного розвитку діагностована остеопенія:  $L_1 - (85,00 \pm 7,36) \%$ ,  $L_2 - (85,60 \pm 6,03) \%$ ,  $L_3 - (88,00 \pm 5,27) \%$ ,  $L_4 - (82,20 \pm 6,62) \%$ , що є істотно нижчим за фізіологічну норму ( $p < 0,05$ ).

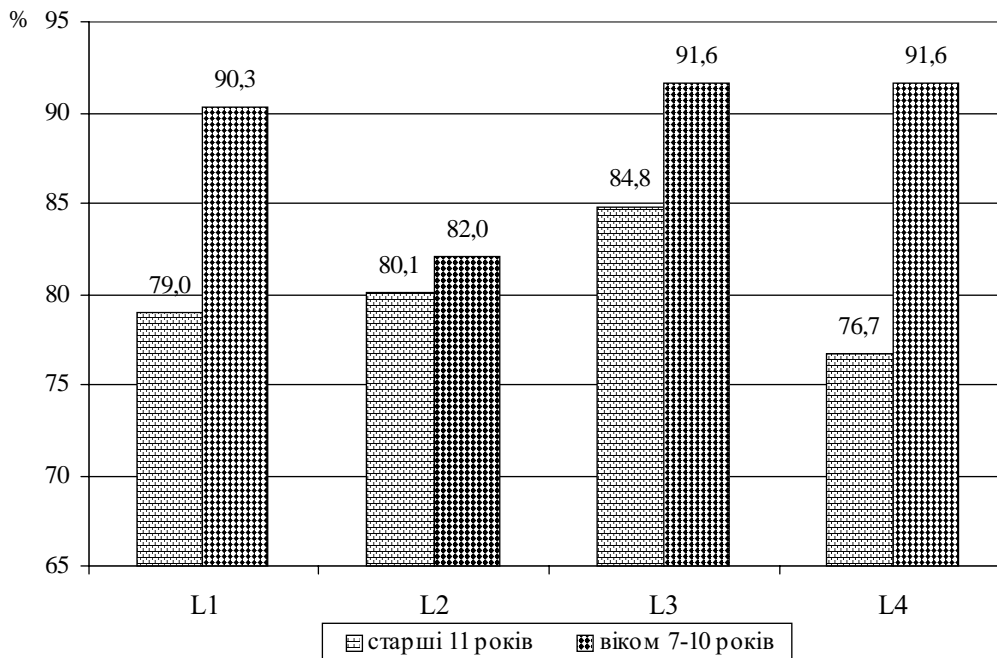


Рис. 5. Стан насичення кісткової тканини кальцієм залежно від віку.

Аналізу піддавалась поширеність ОП серед пацієнтів залежно від тяжкості перебігу БА. Зокрема, при середньотяжкому перебігу БА у 50,0 % випадків діагностовано розрідження кісткової тканини, а при тяжкому – у 60,2 % досліджених. Однак у хворих із середньотяжким перебігом БА щільність кісткової тканини коливалася від  $(78,60 \pm 5,18)$  ( $L_1$ ) до  $(81,60 \pm 5,95) \%$  ( $L_4$ ), натомість при тяжкому перебігу – від  $(94,20 \pm 2,87)$  ( $L_1$ ) до  $(85,20 \pm 2,81) \%$  ( $L_4$ ). На перший погляд відносно вище насичення хребців кальцієм при тяжкій формі БА (рис. 6) пояснюється короткотривалим перебігом захворювання (до 1,5 року) у даного контингенту. Проте саме частота ОП при БА більша при тяжкій формі. Таке співвідношення пояснюється, з одного боку, більшими зрушеннями в системі гомеостазу при істотній гіпоксії (при тяжких нападах БА). З іншого боку, це зумовлене і більш “агресивною” терапією, що передбачає застосування не лише метилксантинів, але й кортикостероїдів, які здатні порушувати насичення кісток кальцієм. Крім того, слід вказати, що у 9,1 % хворих із середньотяжким перебігом БА за допомогою денситометрії виявлений істотний остеосклероз, що доводить, передусім, спотворення природних процесів остеосинтезу у дітей з ядухою.

Механізм порушення кісткової щільності при БА наочно ілюструє наступне клінічне спостереження: в обласну клінічну дитячу лікарню поступила дівчинка С., 12 років з діагнозом: бронхіальна астма, персистуюча тяжка форма, загострення ІІ ступеня. При госпіталізації дитина скаржилася на задишку, утруднення видиху,



надсадний кашель. З анамнезу захворювання: на бронхіальну астму хворіє з віку 1 рік 7 міс. Напади ядухи – 4-5 разів на тиждень; знімаються в домашніх умовах еуфіліном та преднізолоном (per os), причому дозування препаратів довільне. За умови неефективності вищезгаданої терапії мати доставляє дитину в стаціонар. З анамнезу життя: дівчинка від третьої доношеної фізіологічної вагітності, третіх поло- гів. Розвиток до 1 року – задовільний. На другому році життя – часті бронхіти з вираженою обструкцією. В 1 рік 5 місяців – перший тяжкий напад ядухи. Спадковість в родині щодо бронхіальної астми обтяжена (рис. 7): в сім'ї четверо дітей, дві молод- ших дівчинки страждають на БА.

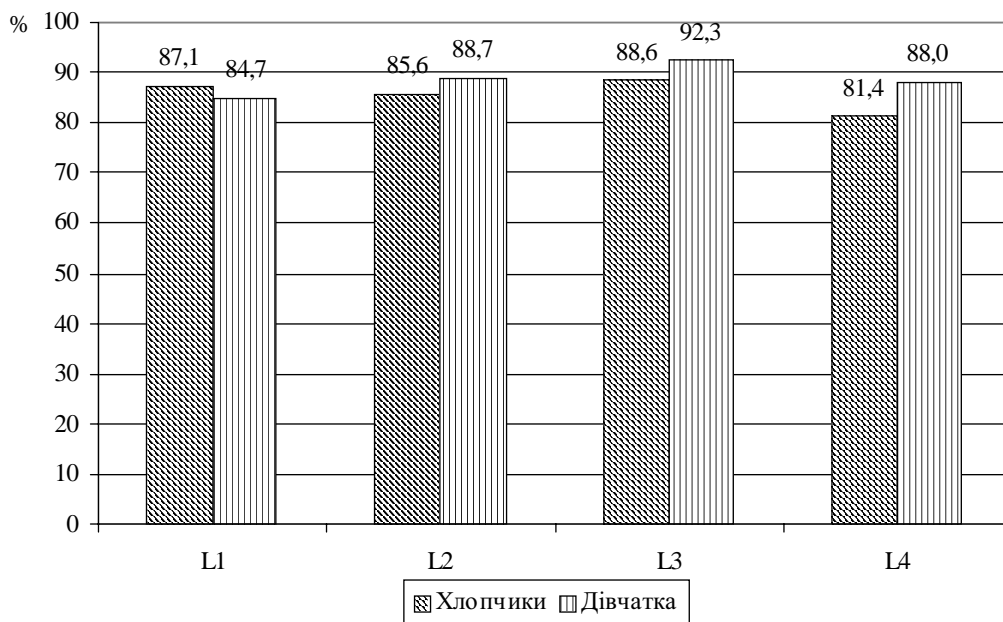


Рис.6. Значення вмісту мінералів у кістковій тканині у дітей залежно від тяжкості бронхіальної астми (г).

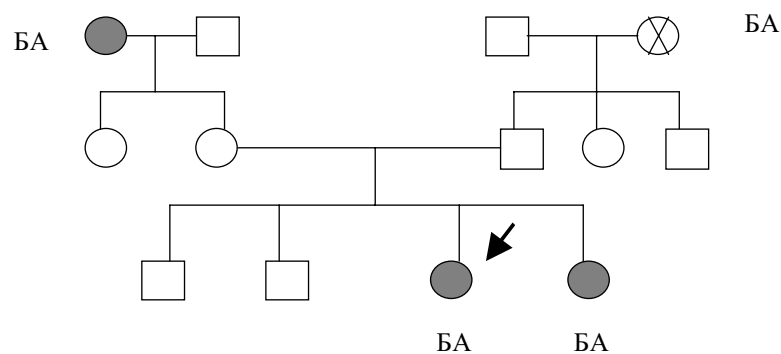


Рис. 7. Родовід хворої дитини.

По батьківській лінії бабця померла від БА, по материнській – бабця страждає на БА. Алергологічний анамнез обтяжений: на 1 році життя – ексудативно-катаральна аномалія конституції; харчова алергія (апельсини, шоколад).

При об'єктивному обстеженні: стан дівчинки тяжкий. Свідомість збережена. Шкіра бліда, ціаноз носогубного трикутника. Займає вимушене положення: сидить на кріслі, фіксує руками до столу грудну клітку. Дихання шумне, часте. Фізичний розвиток дитини нижче середнього (відставання – 1,5  $\sigma$ ). Грудна клітка здута, плечовий пояс фіксований, в акті дихання бере участь допоміжна мускулатура. Кашель сухий, нав'язливий. Над легеньми перкуторно коробковий звук над усією поверхнею. Аускультативно дихання послаблене, подовжений видих з великою кількістю сухих свистячих хрипів. Частота дихання – 38 за хв, частота серцевих скорочень – 142 за хв, температура тіла – 36,5 °С. Межі серця перкуторно визначити не вдалося. Діяльність серця ритмічна, тони послаблені, тахікардія. Живіт напружений, бере участь у акті дихання, печінка + 2,5 см, не болюча, поверхня гладенька. Сечовипускання не порушене. Кал густий, без патологічних домішок. Місячні відсутні. Вторинних статевих ознак немає. Результати лабораторних обстежень: загальний аналіз крові: еозинофілія – (11 %). Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,4 ммоль/л, кальцій – 2,0 ммоль/л, фосфор – 1,6 ммоль/л, лужна фосфатаза – 1,68 мкмоль/г/л, АсАТ – 0,332 (ммоль/год·л), АлАТ – 0,332 (ммоль/год·л), білок – 70 г/л. Загальний аналіз сечі без патологічних змін. Рентгенограма органів грудної клітки: легенева тканина різко здута, дифузне посилення легеневого рисунка, корені розширені, інфільтровані. Серце в межах вікової норми. Синуси вільні.

Дитині було призначено лікування відповідно до положень міжнародного консенсусу з БА. Напад ядухи тривав 16 годин.

Зважаючи на особливості формування та перебігу БА у дівчинки, анамнезу життя, у фазі ремісії було проведено денситометричне обстеження. Отримані наступні результати:  $L_1$  – 73 %,  $L_2$  – 78 %,  $L_3$  – 67 %,  $L_4$  – 64 %, що за критерієм Z відповідає стану остеопорозу.

Таким чином, у дитини діагностовано глибокі порушення мінералізації поперекових хребців. Дане спостереження демонструє розвиток вторинного остеопорозу у дітей. Зокрема у випадку БА, є група факторів, що сприяли виникненню остеопорозу (рис. 8).

Беручи до уваги глибину діагностованих змін, дитині в першу чергу рекомендована базова терапія та терапія під час загострення (дозованими) інгаляторами; окрім того, з метою корекції остеопорозу призначено відеїн (вітамін  $D_3$ ) у добовій дозі 4 тис. МО; препарати кальцію у дозі 800 мг протягом 45 днів.

Лікування БА у сучасних умовах передбачає проведення базової та в період загострення терапії, перевага надається використанню дозованих інгаляторів. Такий підхід виправданий з позицій ймовірного розвитку остеопорозу під впливом пероральних медикаментів. Згідно з міжнародним консенсусом з БА слід дотримуватись основних принципів:

– базова терапія повинна призначатися залежно від тяжкості захворювання, тобто необхідно застосовувати ступеневий підхід до лікування;

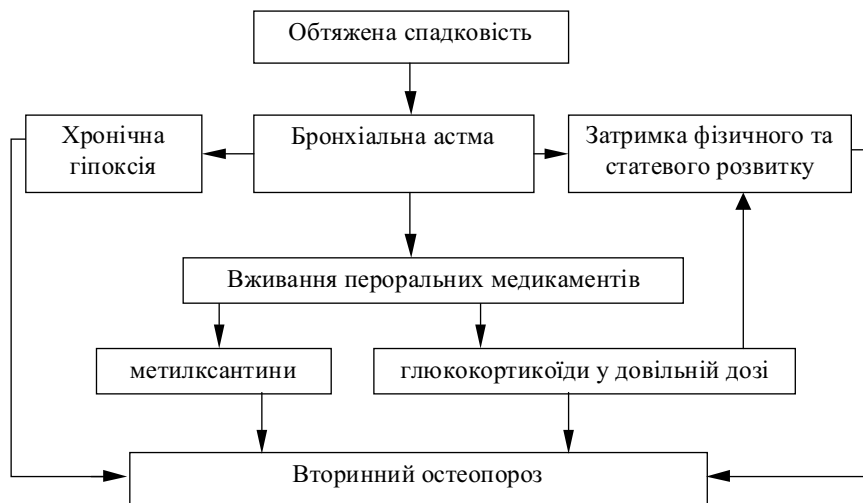


Рис. 8. Схема патогенезу остеопорозу при бронхіальній астмі у хворій.

– протизапальна медикаментозна терапія має проводитись тривало аж до досягнення стійкої клінічної ремісії;

– медикаментозна терапія дітей з БА не повинна бути агресивною;

– перевагу віддавати інгаляційній терапії БА, зважаючи на те, що дози, необхідні для досягнення терапевтичного ефекту, при інгаляційному методі введення препарату значно нижчі, ніж при застосуванні per os.

Діагностовані зміни щільності кісткової тканини у дітей із БА потребують, насамперед, корекції харчування (збільшення вживання молочних, рибних продуктів та вилучення продуктів, що виводять кальцій із організму) і призначення специфічного лікування. Зокрема, широке застосування знайшло призначення комбінації – відеїн (вітамін D<sub>3</sub>) та препарати кальцію. Добова доза відеїну – 2-4 тисячі МО, курс лікування 30-45 днів. Кальцій призначають у пероральній формі, при цьому добова доза сягає 800-1200 мг. Курс лікування доцільно повторити через 3 місяці із обов'язковим денситометричним контролем.

### Література

1. Поворознюк В.В., Лук'янова О.М., Віленський А.Б. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей в нормі та при дії радіаційного годинника // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – №1. – С. 42-48.

2. Особливості взаємозв'язків інсуліноподібного фактора у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС / Лук'янова О.М., Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г. та ін. // Перинатологія та педіатрія. – 2000. – №1. – С. 20-24.

3. Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які мешкають у зоні радіаційного контролю / Лук'янова О.М., Поворознюк В.В., Антипкін Ю.Г. та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – №2. – С. 10-17.

4. Динаміка показників здоров'я дітей з позиції впливу Чорнобильської аварії на систему вагітна-плід-дитина / Лук'янова О.М., Антипкін Ю.Г., Дашкевич В.Є. та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – №1. – С. 5-9.

5. Amagai H. Osteoporosis in young people // *Nippon Rinsho.*– 1994.– Sep.– Vol.52.– P. 2395-2399.
6. Gilsanz V., Boechat M., et.al. Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents // *Radiology.*– 1994.– Mar.– Vol. 190.– P. 637-677.
7. Hou J.W., Wang T.R. Idiopathic juvenile osteoporosis // *J. Formos. Med. Assoc.*– 1995.– Vol.24.– P. 277-280.
8. Lorenc R.S. Pediatric problem of me osteoporosis // *Pediatr.*– 1996.– Feb.– Vol.71.– P. 83-92.
9. Bachrach L.K. Bone mineralization in childhood and adolescence // *Curr. Opin. Pediatr.*– 1993.– Aug.– Vol.5.– P. 467-473.
10. Carry F., Bonjour J.P. The osteoporosis–Pediatric problems. // *Pediatr-Clm.north.*– 1995.– Aug.– Vol.42.– P. 811-824.
11. Seasonal deficiency of vitamin D in children a potential target for osteoporosis / Docio S., Riancho J.A., Olmos J.M. et. al. // *J. Bone Miner. Res.*– 1998.– Apr.– Vol. 13, № 4.– P. 544-548.
12. Dvinkwater B.L. Exercise in prevention of osteoporosis // *Osteoporos.*– 1993.– Suppl.– Vol.1.– P. 169-171.
13. Антипкін Ю.Г., Омельченко Л.І. Можливості лікування та профілактики рахіту у дітей новою водорозчинною формою вітаміну Д // *Матеріали “10-го з’їзду педіатрів України” // Педіатрія, акушерство та гінекологія.*– 1999.<sup>3</sup>– № 4.– С. 175.
14. Антипкін Ю.Г., Арабская Л.П. Особенности гормональной регуляции физического развития и костной системы у детей, родившихся после аварии на ЧАЭС // *Abstracts of the 3ra International Conference / International journal of Radiation Medicine.*– 2001.– № 3.– С. 151-152.
15. Шевченко С.Д., Єрмак Т.А. Остеопония у больных сколиозом детей // *Ортопедия, травматология и протезирование.*– 1999.– № 4.– С. 71-74.
16. Boyle I.T. Bones for the future // *Acta. Paediatr. Scand. Suppl.*– 1991.– Vol.3.– P. 58-65.
17. Burckhardt P. Calcium in the prevention and treatment of osteoporosis // *Ther. Umsch.*– 1991.– Feb.– Vol. 48.– P. 107-112.
18. Calvo M.S. Dietics phosphate, metabolism calcium and bone // *J. Nutr.*– 1993.– Sept.– Vol. 9.– P. 1627-1633.
19. Gallo A.M. Building strong bones and adolescence : reducing the risk of fractures in late life // *Pediatr. Nurs.*– 1996.– Sep.– Vol. 22.– № 5.– P. 369-374.
20. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis / Saggese G., Bertelloni S. et al. // *Am. J. Child.*– 1991.– Apr.– Vol. 4.– P. 457-462.

#### 7.4. Запальні захворювання легень, саркоїдоз, рак

При хронічних запальних і запально-алергічних захворюваннях легень існує низка чинників, що негативно впливають на метаболізм кісткової тканини і можуть сприяти розвитку вторинного остеопорозу. Такими факторами можуть бути гормональний дисбаланс, тканинна гіпоксія. Гіпоксія і гіперкапнія призводять до порушень в системі імунітету (цитокінів і факторів росту), що безпосередньо пов'язані з патогенезом ремоделювання кістки. В умовах гіпоксії активізуються інтерлейкін-1, туморонекротичний фактор, інтерлейкін-6, котрі посилюють опосередковану остеокластами резорбцію кістки. Вважають, що інтерлейкін-1 і туморонекротичний фактор сприяють також апоптозу остеобластів. Виснаження стрес-лімітуючих факторів під впливом гіпоксії сприяє глибоким структурним змінам в тканинах, в т.ч. в кістковій тканині [1, 2]. У хворих на хронічні захворювання легень також мають значення дефіцит маси тіла, низька фізична активність, зниження вентиляційної здатності легень і зміни гемодинаміки в малому колі кровообігу [3, 4]. Серед хворих з поширеними легневими захворюваннями, стосовно яких піднімалося питання про необхідність трансплантації легень (46 із них попередньо отримували глюкокортикоїди), виявили ознаки остеопорозу в поперекових хребцях у 30% і шийці стегна – у 43%. Найчастіше остеопоротичні зміни спостерігались у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень і з кістофіброзом. Ці явища корелювали з дефіцитом 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові і не залежали від маси тіла пацієнта. У той же час, [5] на прикладі 39 хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень відмічено чітку кореляцію між вмістом мінералів у кістковій тканині і дефіцитом маси тіла. Зараховуючи осіб з хронічними захворюваннями легень до групи ризику стосовно остеопорозу [6], вважають, що питання про частку впливу самого легеневого захворювання на стан кісткової тканини і частку впливу глюкокортикоїдної терапії залишається нез'ясованим. Згідно з цими даними, у пацієнтів з хронічними захворюваннями легень ризик остеопорозу в 5 разів більший порівняно з контрольною групою, а у осіб, що тривало лікувалися кортикостероїдами – в 4 рази вищий порівняно з пацієнтами, які не отримували глюкокортикоїдів. Автори дійшли висновку, що біохімічні показники слабо корелюють з індексом кісткової маси, за винятком сироваткового 17- $\beta$ -естрадіолу, зниження якого можна вважати показником підвищеного ризику остеопорозу.

При обстеженні 312 чоловіків віком 50 років і більше з хронічними обструктивними захворюваннями легень явища остеопорозу виявлено у 48,7% пацієнтів, які не лікувалися кортикостероїдами, 57,1% тих, що застосовували їх інгаляційним введенням і 63,3% – при системному застосуванні глюкокортикоїдів [7]. У них же частіше констатували переломи хребців. На великому клінічному матеріалі (15585 пацієнтів) з хронічними легневими захворюваннями встановлено залежність явищ остеопорозу від ступеня кардіореспіраторної недостатності [8].

Дослідження останніх років присвячені, в основному, вивченню впливу різних доз і режимів глюкокортикоїдної терапії при хронічних обструктивних захворюваннях

легень на ризик виникнення остеопорозу і остеопоротичних переломів [9-12].

Більшість авторів вважають, що вміст кальцію і фосфору в сироватці крові не можуть бути достовірними маркерами остеопорозу. Певне значення має зниження вмісту остеокальцину в сироватці крові і збільшення виведення з сечею маркерів кісткової резорбції (зокрема дигідроксипіридиноліну) [9].

Таким чином, загроза остеопорозу у хворих з хронічними запальними і запально-алергічними захворюваннями легень є достатньо доведеною. Для зниження мінеральної щільності кістки мають значення метаболічні і імунологічні порушення, що розвиваються при цій патології, а також в значній мірі – тривала глюкокортикоїдна терапія.

Денситометричне дослідження проведено у 93 осіб із затяжними і хронічними захворюваннями легень (НЗЛ – 24, туберкульоз – 26, саркоїдоз – 20, рак – 23). Метою було порівняння особливостей МЩКТ при цих захворюваннях.

Нас, в основному, цікавило питання про значення впливу самого легеневого захворювання з тривалим перебігом на стан мінеральної щільності кістки, тому для дослідження відібрали 24 пацієнти із НЗЛ, які не отримували кортикостероїдів. Серед них було 17 чоловіків і 7 жінок віком від 18 до 60 років (в середньому –  $(39,9 \pm 2,2)$  років). Пацієнти хворіли хронічними, затяжними або рецидивними захворюваннями легень протягом від 4-х місяців до 2 років. У 8 обстежених діагностовано затяжні або рецидивні пневмонії (в т.ч. у 4 – ускладнені абсцедуванням), у 14 – хронічні бронхіти, у 2-х – бронхіальна астма. Дихальна недостатність I ступеня встановлена у 9, II ступеня – у 11. Індекс маси тіла у одного пацієнта становив 19,0, у одного – 17,6, у інших він був вищим від 19,0. Спондилоартралгії відмічали 5 обстежених.

Результати дослідження МЩКТ представлені в табл. 1 і на рис. 1.

Таблиця 1

**МЩКТ поперекових хребців у хворих на туберкульоз, саркоїдоз, рак із неспецифічними захворюваннями легень, (M $\pm$ m)**

Хребець	Саркоїдоз, n=20	НЗЛ, n=24	Туберкульоз, n=26	Рак, n=23
1	2	3	4	5
Показник ВМД, г/см <sup>2</sup>				
L <sub>1</sub>	1,151 $\pm$ 0,033	1,087 $\pm$ 0,028	1,021 $\pm$ 0,026*	1,020 $\pm$ 0,030#
L <sub>2</sub>	1,235 $\pm$ 0,039	1,176 $\pm$ 0,028 <sup>+</sup>	1,130 $\pm$ 0,031*	1,073 $\pm$ 0,034#
L <sub>3</sub>	1,280 $\pm$ 0,041	1,196 $\pm$ 0,029	1,154 $\pm$ 0,034*	1,123 $\pm$ 0,032#
L <sub>4</sub>	1,260 $\pm$ 0,045	1,169 $\pm$ 0,035	1,134 $\pm$ 0,032*	1,104 $\pm$ 0,040#
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1,240 $\pm$ 0,038	1,197 $\pm$ 0,029 <sup>***</sup>	1,118 $\pm$ 0,015*	1,081 $\pm$ 0,032#
МЩКТ відносно групи молодих дорослих, %				
L <sub>1</sub>	101,00 $\pm$ 2,92	94,08 $\pm$ 3,53	88,58 $\pm$ 2,31*	87,77 $\pm$ 2,60#
L <sub>2</sub>	101,55 $\pm$ 3,19	95,17 $\pm$ 2,36 <sup>+</sup>	92,23 $\pm$ 2,53*	86,68 $\pm$ 2,71#
L <sub>3</sub>	105,00 $\pm$ 3,15 <sup>***</sup>	97,12 $\pm$ 2,43	93,73 $\pm$ 2,85*	90,50 $\pm$ 2,57#
L <sub>4</sub>	103,95 $\pm$ 3,79	94,92 $\pm$ 2,92	92,19 $\pm$ 2,67*	89,00 $\pm$ 3,20#
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	103,45 $\pm$ 3,17	95,67 $\pm$ 2,46	92,27 $\pm$ 2,50*	88,81 $\pm$ 2,62#

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
МЩКТ відносно здорових осіб того ж віку, %				
L <sub>1</sub>	100,00±2,94	97,04±2,16	93,19±2,03	95,45±2,96
L <sub>2</sub>	100,60±3,23	98,04±2,05	96,69±2,32	93,32±2,99
L <sub>3</sub>	104,20±3,48	99,75±2,97	98,38±2,64	97,45±2,77
L <sub>4</sub>	103,05±3,71	97,75±2,68	96,65±2,43	95,77±3,40
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	102,25±3,19	98,94±2,12	96,84±2,26	95,77±2,82

Примітка: різниця достовірна між хворими:  
 \* – на туберкульоз і саркоїдоз; \*\* – на туберкульоз і з НЗЛ; \*\*\* – на саркоїдоз і з НЗЛ; # – на рак і саркоїдоз; + – на рак і з НЗЛ.

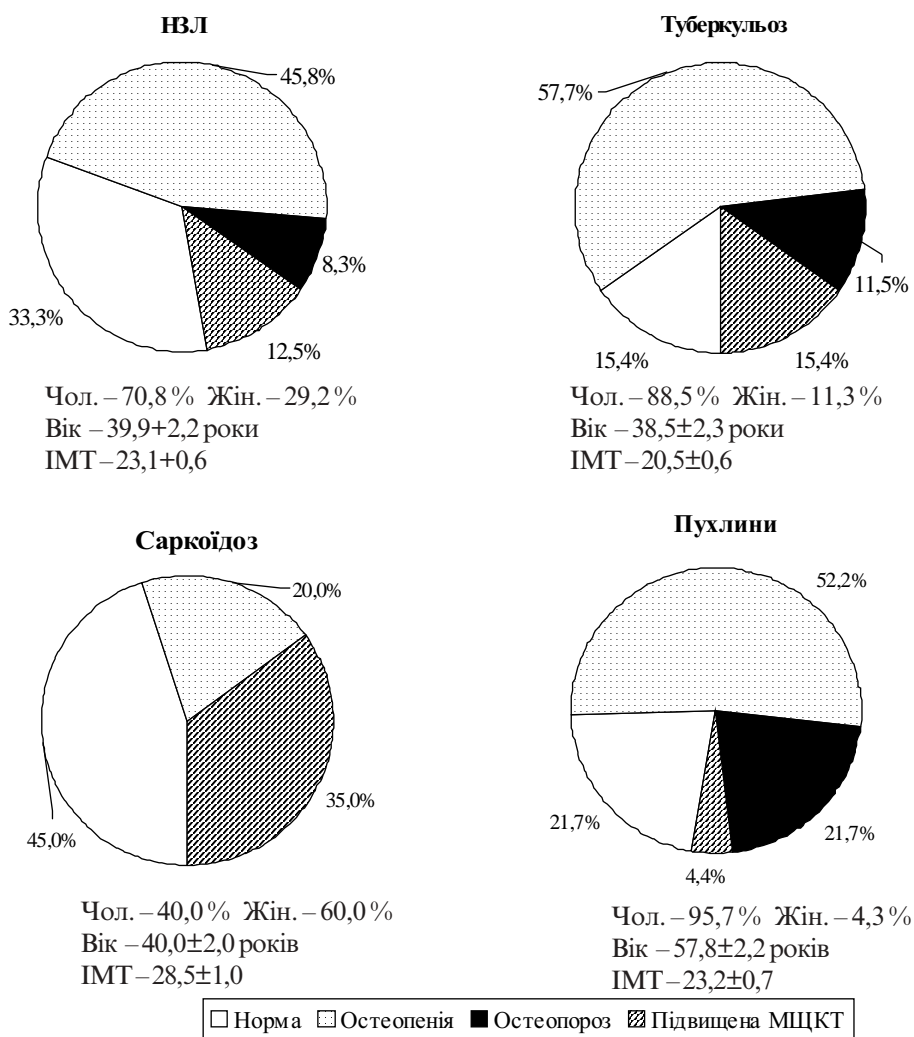


Рис. 1. Характеристика МЩКТ в обстежених групах хворих.



Як видно, зниження МЩКТ загалом виявлено у 13 обстежених хворих (54,1 %). Серед 8 пацієнтів з нормальною МЩКТ були 2 жінки і 6 чоловіків віком від 32 до 53 років. Тривало курили 6, зловживали алкогольними напоями – 4. У однієї молодій жінки 32-х років була рання менопауза впродовж 4 років. Дихальна недостатність I ступеня встановлена у 3 пацієнтів, II ступеня – також у 3. У загальному 6 із 8 осіб з нормальною МЩКТ мали ті чи інші фактори ризику остеопорозу. Тривалість основного легеневого захворювання лише у однієї пацієнтки становила 4 роки; у інших симптоми недуги відмічались від 4-х до 6 місяців.

Серед 11 хворих з остеопенією було 10 чоловіків і одна жінка віком від 18 до 60 років. Тривалість захворювання у 8 із них була від 5 до 18 років і лише у 3-х – до одного року. Явища дихальної недостатності I ступеня встановлено у 3-х пацієнтів, II ступеня – у 6. П'ять чоловіків тривало курили. У 2-х був низький рівень ІМТ (17,6 і 19,0). В загальному фактори ризику зниження МЩКТ були у 8 з 11 пацієнтів, у яких встановлена остеопенія поперекових хребців.

Явища остеопорозу діагностовано у 2-х чоловіків віком 33 і 50 років з хронічним обструктивним бронхітом, ускладненим дихальною недостатністю I і II ступеня з тривалістю захворювання 5 і 15 років. Один із них протягом 30 років багато курив. Індекс маси тіла у цих хворих не був зниженим.

Підвищена МЩКТ виявлена у 3-х пацієнтів (1 жінка і 2 чоловіки) віком 34, 43 і 47 років з хронічним обструктивним бронхітом. У двох із них тривалість захворювання була 4 і 22 роки. Дихальна недостатність I ступеня встановлена у двох хворих, II ступеня – у одного. Один пацієнт тривало курив. Особливістю пацієнтів з підвищеною МЩКТ була порівняно висока маса тіла. У двох із них ІМТ дорівнював 28,0 і 28,7.

Таким чином, при хронічних і затяжних неспецифічних захворюваннях легень у 54,1 % обстежених встановлено знижену МЩКТ, яка частіше діагностована при значній тривалості захворювання. Інші обтяжуючі фактори констатовані в однаковій мірі в осіб з нормальною, зниженою і підвищеною МЩКТ. Нормальні значення МЩКТ були переважно у осіб з невеликою тривалістю захворювання, підвищена МЩКТ встановлена лише у пацієнтів з надмірною масою тіла.

При туберкульозі легень як хронічному інфекційному захворюванні, що супроводжується запальними змінами з більш або менш вираженим алергічним компонентом, існують ті ж передумови для змін метаболізму кісткової тканини і розвитку остеопорозу, що й при хронічних неспецифічних захворюваннях легень. До них можна віднести хронічну гіпоксію, метаболічні, гормональні й імунні порушення. Крім того, серед хворих на туберкульоз легень багато осіб, що зловживають алкоголем, курять, мають значно знижену масу тіла.

У літературі є лише окремі повідомлення, присвячені вивченню мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на туберкульоз. Так, вивчаючи остеопоротичні переломи грудних хребців у 27000 жінок і 30000 чоловіків, встановлено, що за наявності анамнестичних даних про перенесений туберкульоз значно зростає ризик остеопоротичних переломів у чоловіків [13].

Описано клінічне спостереження жінки 38-річного віку з туберкульозом легень із різко зниженим індексом маси тіла, у якої після падіння було діагностовано остеопоротичний перелом шийки стегна [14].

У публікації [15] вказано на зниження мінеральної щільності кістки у 26 (72,2 %) із 36 хворих на туберкульоз легень, із них остеопороз був у 5, а остеопенія – у 15 хворих. Відмічено, що зміни мінеральної щільності кісткової тканини спостерігались частіше у хворих, які курили, зловживали алкоголем. У осіб із поширеними деструктивними формами туберкульозу легень ці зміни виявлені у 15 (83,3 %) із 18 обстежених. Проте автором дослідження не вказано вік цих хворих, а також інші можливі, крім поширеності туберкульозного процесу, фактори ризику.

Стан мінеральної щільності кісткової тканини вивчено у 26 хворих на туберкульоз легень віком від 17 до 56 років, в середньому  $(38,5 \pm 2,3)$  років.

З метою отримання достатньо переконливих даних про особливості МЩКТ при туберкульозі, порівняно з іншою патологією легень, в цю групу відібрані пацієнти, близькі за віком, давністю і поширеністю процесу з хворими з іншими легеневиими недугами, наведеними в цьому розділі. Це були особи переважно з двобічним поширеним туберкульозом легень (у 84,2% – дисемінованим) і тривалістю захворювання не менше 3-х місяців (від 3-х місяців до 4-х років). У зв'язку з тим, що в розділі 7.5 проведено детальний аналіз залежності МЩКТ при туберкульозі від різних факторів, тут дані лише загальні відомості про результати проведеного дослідження.

Результати денситометрії представлені на рисунку і таблиці 1. З них видно, що в загальному зниження МЩКТ виявлено у 18 осіб (69,2%).

У всіх хворих на туберкульоз легень, незалежно від результатів денситометрії, були фактори ризику виникнення остеопорозу. Зниження МЩКТ різного ступеня спостерігали переважно у осіб старше 50 років, із тривалим перебігом туберкульозного процесу та низьким ІМТ.

Зміни в кістках і суглобах зустрічаються при всіх формах внутрішньогрудного і екстраторакального саркоїдозу. Частота уражень кісток, за даними різних авторів, становить від 2,2 до 25,7%. Такі широкі коливання пояснюють безсимптомним перебігом процесу і нечастим цілеспрямованим дослідженням хворих. Виділені 3 основні рентгенологічні типи змін у кістках при саркоїдозі [16]:

– при першому типі втрачена чітка диференціація компактної і губчастої структури кістки, формується остеопороз. Кортикальний шар стоншується, але окістя не ушкоджене. Такий тип ураження спостерігають переважно при гострому саркоїдозі;

– для другого типу характерно утворення в кістках фаланг пальців рук і стоп (рідше в інших кістках) округлих кіст, деколи обмежених склеротичною зоною. Цей тип зустрічається частіше при хронічному саркоїдозі, можливо, він є результатом зворотного розвитку першого типу уражень;

– при третьому типі – кістка схожа на ґрати з густими переплетеннями.

Кісти в кістках фаланг пальців вважають патогномонічною ознакою саркоїдозу. Рідше при саркоїдозі виявляють зміни в трубчастих і тазових кістках або ж тілах хребців у вигляді кістоподібних оститів [17, 18], що, очевидно, пов'язано з рідкісним цілеспрямованим дослідженням. Вважають, що зміни в кістках зумовлені саркоїдними грануляціями і частково піддаються лікуванню кортикостероїдами.

Саркоїдозу властиві також метаболічні, гормональні зрушення і імунodefіцит, які могли б вплинути на обмін кісткової тканини [19]. Часто спостерігають

гіперкальціємію, гіперкальціурію, посилене всмоктування кальцію в кишках і його знижене виділення з калом [16]. Ці спостереження підтверджені в пізніших публікаціях, в яких вказано, що лікар може запідозрити саркоїдоз у пацієнта з підвищеною концентрацією в сироватці крові кальцію і з дисфункцією шишкоподібної залози [20].

Праці останніх років присвячені, в основному, вивченню впливу тривалої глюкокортикоїдної терапії на мінеральну щільність кісток, можливий розвиток індукованого ними остеопорозу. Так, за даними [21], у 5 нелікованих пацієнтів з саркоїдозом мінеральна щільність кістки хребців, вивчена за допомогою комп'ютерної томографії, була незміненою, в той час як у 22 із 32 хворих, що отримували глюкокортикоїди, вона була нижчою від норми. Втрата кісткової маси зростала при збільшенні дози і тривалості застосування преднізолону і була значно більшою від очікуваної. Ці результати про більш інтенсивну втрату кісткової маси під впливом глюкокортикоїдної терапії у хворих на саркоїдоз, порівняно з іншими пацієнтами, підтверджені також у пізнішому дослідженні [22]. Автори не знаходять логічного пояснення цьому явищу. В той же час описано 6 пацієнтів з хронічним саркоїдозом молодших 45 років, у яких тривала гормональна терапія зумовила втрату кісткової маси на  $(15 \pm 7)\%$ , але після відміни кортикостероїдів відбулося спонтанне відновлення втраченої маси [22]. Автори вважають, що це спостереження повинно бути перевірено на прикладі пацієнтів старшого віку.

З метою попередження остеопорозу, зумовленого глюкокортикоїдною терапією, у хворих на саркоїдоз з успіхом використовували біфосфонат третього покоління алендронат [23], а також періодичне введення ретаболілу [24].

Отже, зміни в кістках при саркоїдозі можуть бути зумовлені власне гранулематозним процесом, метаболічними, ендокринними зрушеннями, імунodefіцитом при цій хворобі, а також наслідками тривалої глюкокортикоїдної терапії.

Нами обстежено 20 хворих на саркоїдоз, серед яких переважали жінки (12 осіб, або 60,0%). Їх вік становив від 24 до 54 років (в середньому  $(40,6 \pm 2,0)$  років).

Саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів діагностований у 9 пацієнтів, саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень – у 11. У 8 хворих було вперше виявлено саркоїдоз, у 12 саркоїдоз з хронічним перебігом від 1 до 20 років. Початок захворювання у всіх пацієнтів був поступовим, у 3-х – зміни виявлені при профілактичній флюорографії, спондилоартралгії відмічали 14 хворих. У жодного пацієнта не було зниженого індексу маси тіла, який в середньому для цієї групи становив  $(28,5 \pm 1,0)$ . Характеристика МЦКТ представлена на рисунку і в табл. 1.

Серед 9 хворих з нормальними показниками МЦКТ було 5 жінок і 4 чоловіки віком від 24 до 42 років, із них 4 пацієнти з хронічним саркоїдозом тривалістю від 2-х до 12 років. У 5 пацієнтів з незміненою мінеральною щільністю кісткової тканини були фактори ризику виникнення остеопорозу: 4 чоловіки багато і тривало курили, одна хвора в минулому приймала глюкокортикоїди, одна пацієнтка 5 років тому перенесла операцію ампутації матки з приводу фіброміоми. Спондилоартралгії відмічали 3 хворих.

Остеопенію хребців поперекового відділу хребта встановлено у 4-х хворих (20%). Це були 2 жінки і 2 чоловіки віком від 33 до 50 років. Лише у одного із них

був саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень з хронічним перебігом (2 роки). Він же тривало курих, двічі отримував курси глюкокортикоїдної терапії. У другого чоловіка обтяжуючим фактором могла бути дихальна недостатність II ст., у однієї жінки – менопауза впродовж 5 років. У одного хворого віком 33 років факторів ризику зниження МЩКТ не виявлено.

Відносно великою серед хворих на саркоїдоз була група осіб з підвищеною МЩКТ (7 осіб, або 35 % обстежених). У всіх був саркоїдоз з хронічним перебігом тривалістю від 1 до 20 років. У 4-х діагностовано поєднане ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень. Фактори ризику остеопорозу встановлені у 5-и пацієнтів: лікування глюкокортикоїдами – 3, супровідний автоімунний тиреотоксичний зоб – 1, супровідний хронічний бронхіт з дихальною недостатністю I ст. – 1.

Як бачимо, у всіх групах хворих на саркоїдоз з нормальною, зниженою і підвищеною МЩКТ були особи з обтяжуючими факторами стосовно можливості розвитку остеопенії.

Слід відзначити, що серед 6 хворих з хронічним перебігом саркоїдозу, які приймали глюкокортикоїди впродовж 3-6 місяців, лише у одного пацієнта у віці 50 років встановлено остеопенію II ст. Цей же чоловік переніс травму хребта. У інших пацієнтів, що лікувалися в минулому глюкокортикоїдами, МЩКТ була нормальною (1) або підвищеною (4).

Отже, відмінною рисою хворих з саркоїдозом (особливо хронічним) порівняно з іншими захворюваннями легень була висока частка осіб з підвищеною МЩКТ.

Здавна відомі паранеопластичні остеоартропатії у пацієнтів з раком легень. [25] виявили гіпертрофічну остеоартропатію у 18,2 % хворих. Ці клінічні симптоми часто маніфестують раніше від бронхо-легеневих ознак раку легень і проявляються різким болем у суглобах, частіше гомілково-стопних і променево-зап'ястних, довгих трубчастих кістках. На рентгенограмі видно потовщення періоста діяфізів довгих трубчастих кісток, змін у суглобах немає. Цей синдром частіше спостерігають при плоскоклітинному раку легень, мезотеліомі плеври, рідко при вівсяноклітинному раку легень [26]. Автори вважають цей синдром наслідком підвищеної секреції естрогенів.

Описано також інші метаболічні розлади при раку легень, які могли б мати певний вплив на структуру кісткової тканини. Ними може бути гіперкальціємія, яка зустрічається часто при пухлинах легень, ускладнених остеолітичними метастазами, а також при бронхолегеневому раку без кісткових метастазів. Гіперкальціємія поєднується з нормальним рівнем фосфору і лужної фосфатази в крові, рідше з гіпо- або гіперфосфатурією та підвищенням лужної фосфатази в крові. Причиною гіперкальціємії у хворих на рак легень без метастазів у кістках вважають виділення пухлиною речовини, подібної до паратгормону [27]. Цікаво, що в цих випадках не знаходили змін в кістках, характерних для гіперпаратиреоїдизму. В'ялість, м'язову слабкість, нудоту, закрепи у хворих на рак легень вважають проявом гіперкальціємії. Слід відзначити, що субтотальна паратиреоїдектомія не призводила до ліквідації гіперкальціємії, але вона була ліквідована після хірургічного видалення пухлини легень. Гіперкальціємію у 1,5 % хворих на злоякісні пухлини (в т.ч. легень) виявив [28]. У той же час, за даними [29], вміст кальцію в сироватці крові, визначений на атомному адсорбційному спектрофотометрі, у 31 хворого на рак легень був у

середньому нижчим, ніж у здорових осіб. Подібні співвідношення констатовано і в еритроцитах. Використовуючи радіоімунологічний метод, встановлено у хворих на периферичний рак легень, особливо за наявності метастазування в кістки, вищий рівень паратгормону в крові ( $0,20 \pm 0,02$ ) нг/мл, порівняно зі здоровими – ( $0,12 \pm 0,01$ ) нг/мл [309]. Одночасно автор виявив при злоякісних пухлинах легень підвищений вміст кальцитоніну в крові – ( $9,10 \pm 0,65$ ) пг/мл порівняно із ( $6,40 \pm 0,67$ ) пг/мл у здорових осіб;  $p < 0,01$ .

Враховуючи гормональні і метаболічні зміни, які встановлені у хворих на рак легень, частоту паранеопластичних остеоартропатій та відсутність даних у літературі про можливі зміни в хребті при цій патології, проведено денситометричне вивчення мінеральної щільності поперекових хребців у 23 хворих на рак легень. Вік хворих становив від 25 до 73 років, в середньому – ( $57,8 \pm 2,2$ ) років. Серед них було 22 чоловіки (95,7%) і одна жінка (4,3%). Центральна форма раку діагностована у 12 хворих (52,2%), периферична – в 11 (47,8%). Тривалість симптомів захворювання становила від 1 місяця до 2 років. Дихальна недостатність різного ступеня була у 12 хворих. Зниження індексу маси тіла нижче 19 констатовано лише у 2 хворих (8,7%), середні його значення були ( $23,2 \pm 0,7$ ). Спондилоартралгії відмічали 6 чоловік.

Результати дослідження представлені на рисунку і в табл. 1.

Серед 5 осіб із нормальними показниками МЩКТ 4 були віком від 50 до 63 років, один – 25 років. У 4 хворих тривалість захворювання становила від 1 до 6 місяців, в одного хворого симптоми захворювання спостерігались протягом 2-х років. Зниження індексу маси тіла (17,9 ум. од.) було в 1 хворого. Дихальна недостатність II ст. діагностована у 3-х хворих. Супровідні захворювання встановлені у 3-х пацієнтів (хронічний бронхіт – 2, хронічний пієлонефрит – 2). Тривалий час і багато курили 2 хворих. У загальному в 4 із 5 хворих з нормальною МЩКТ були ті чи інші фактори ризику розвитку остеопорозу.

Остеопенію діагностовано у 12 (52,2%) хворих віком від 42 до 73 років. Тривалість симптомів захворювання становила від 1 місяця до 1 року. У 3 хворих були супровідні захворювання (хронічний бронхіт, виразкова хвороба шлунка, атеросклеротичний кардіосклероз), у 1 хворого визначались залишкові зміни після перенесеного туберкульозу, ще один хворий протягом 5 місяців отримувал променеви і хіміотерапію. Знижений індекс маси тіла (18,9) був у 1 хворого. Більше половини хворих (7 із 12) багато тривалий час курили, 4 із них зловживали алкоголем. Дихальна недостатність була у 6 хворих. У всіх хворих цієї групи визначались фактори ризику зниження МЩКТ: у 4 було по одному фактору, в інших 8 – поєднання 2-3 факторів ризику. Спондилоартралгії відмічали 5 чоловік.

5 хворих із остеопорозом (всі чоловіки) були віком від 52 до 67 років з тривалістю захворювання від 2 до 10 місяців. У жодного хворого цієї групи не відмічено зниження індексу маси тіла. Фактори ризику були у 3 хворих: багато і тривалий час курили – 2, зловживали алкоголем – 2. У цих же хворих констатовано дихальну недостатність I-II ступеня. Спондилоартралгії відмічені у одного.

Підвищена МЩКТ діагностована в одного пацієнта. Це був хворий віком 64 роки із периферичним раком легень, який 40 років багато курив. ІМТ у нього дорівнював 20,9.



Таким чином, знижену МЩКТ встановлено у 73,9% хворих із раком легень. Обтяжуючі фактори зустрічались однаково часто в осіб із нормальними і зниженими показниками МЩКТ. Відмінною ознакою цієї групи хворих був старший, порівняно з іншими групами, вік пацієнтів і відповідно значна частота супровідних захворювань.

Підсумовуючи проведені дослідження, слід зазначити, що найбільш глибокі зміни МЩКТ констатовані в групі хворих на рак легень. Остеопороз виявлений у 5 пацієнтів. Переважна більшість хворих (9) мала III ступінь остеопенії; сумарна кількість хворих з остеопорозом і остеопенією III ст. становила 14 осіб, або 60,8% усіх обстежених. Очевидно, мають значення обмінні порушення у хворих на рак, тривала інтоксикація, а також старший, порівняно з іншими, вік пацієнтів і властиві йому супровідні захворювання.

На другому місці за інтенсивністю зниження МЩКТ – пацієнти з туберкульозом легень (кількість осіб з остеопорозом і остеопенією III ст. – 9, або 38,4%). У них найнижчий –  $(20,5 \pm 0,6)$  – серед обстежених груп ІМТ і значна частка осіб, що зловживали алкоголем і курінням. Очевидно, мало значення, що цю групу склали переважно хворі на дисемінований туберкульоз легень (84,6%), якому властиве лімфогематогенне поширення інфекції, розповсюджене ураження легень, глибокі імунологічні і обмінні порушення.

Меншою була частка осіб з остеопенією III ст. і остеопорозом (5 осіб, або 20,8%) серед хворих на НЗЛ, хоча їх вік –  $(39,9 \pm 2,2)$  років – не відрізнявся від такого у пацієнтів з туберкульозом –  $(38,5 \pm 2,2)$  років. Є численні повідомлення про втрату кісткової маси при хронічних (зокрема обструктивних) НЗЛ з особливим акцентом на негативний вплив тривалої кортикостероїдної терапії. Нашою метою було встановлення впливу самого НЗЛ на МЩКТ, тому були обстежені пацієнти, які ніколи не отримували гормональних препаратів.

Деяко несподіваними виявились результати дослідження хворих на саркоїдоз. Серед них не виявлено остеопорозу, а остеопенія III ст. встановлена лише у 1 хворого (5%). Вік цих пацієнтів був таким же, як у хворих на НЗЛ і туберкульоз –  $(40,0 \pm 2,0)$  років, але ІМТ – значно вищим  $(28,5 \pm 1,0)$ , переважали жінки (60%). Значною була частка осіб з підвищеною МЩКТ (7, або 35%) – всі з хронічними формами саркоїдозу, 3 із них в минулому отримували кортикостероїди. Схильність до остеосклерозу при хронічному саркоїдозі, можливо, пов'язана зі змінами обміну кальцію і загальною тенденцією до склерозування і кальцинозу.

Статистичний аналіз цифрових даних показав (табл. 1) достовірну різницю всіх вивчених показників МЩКТ, виражених в  $\text{г}/\text{см}^2$  і їх відхилень у відсотках від дорослих осіб у хворих на рак та туберкульоз легень стосовно саркоїдозу (при якому ці цифри були вищими). Лише окремі показники достовірно відрізнялися у хворих на рак (нижчі) і НЗЛ (ВМД в  $\text{г}/\text{см}^2$  для  $L_2$  і  $L_{1-4}$  і її відхилення у відсотках від дорослих для  $L_2$ ) і по одному показнику – між хворими на туберкульоз (нижчі) і НЗЛ (ВМД в  $\text{г}/\text{см}^2$  для  $L_1-L_4$ ), саркоїдозом (вищі) і НЗЛ (відхилення МЩКТ в % від дорослих для  $L_2$ ). У перерахунку отриманих даних відносно МЩКТ здорових осіб того ж віку (%) всі вказані відмінності були лише ймовірними.

У табл. 2 зроблена спроба порівняти частоту деяких факторів ризику у хворих з різною МЩКТ, незалежно від етіології захворювання. Встановлено достовірно старший вік осіб з остеопорозом, порівняно з групами пацієнтів з нормальною і підвищеною МЩКТ. Достовірно нижчим був ІМТ у хворих з остеопенією, порівняно з особами з підвищеною МЩКТ. Серед всіх обстежених (крім саркоїдозу) переважали чоловіки, тому на підставі наведених даних не можна судити про роль статі як фактора ризику. Зловживання алкоголем і курінням спостерігалось однаково часто у всіх групах, за винятком осіб з підвищеною МЩКТ, у яких це відмічалось рідше.

Таблиця 2

## Фактори ризику у хворих з різною МЩКТ

Характеристика хворих	Нормальна МЩКТ, n=26	Остеопенія, n=42	Остеопороз, n=9	Підвищена МЩКТ, n=16
Вік (роки)	41,19±2,20	45,21±2,18**	53,90±3,32*	41,86±2,29 <sup>0</sup>
Індекс маси тіла	24,48±0,88	22,42±0,59 <sup>+</sup>	21,32±0,99*	26,88±1,35 <sup>0</sup>
Стать: чоловіки	20 (76,9 %)	36 (85,7 %)	9 (100,0 %)	9 (60,0 %)
жінки	6 (23,1 %)	6 (14,3 %)	–	6 (40,0 %)
Менопауза	1	2	–	1
Зловживання алкоголем	10 (38,4 %)	16 (38,1 %)	3 (33,3 %)	3 (20,0 %)
Зловживання курінням	13 (50,0 %)	21 (50,0 %)	6 (66,7 %)	5 (33,3 %)
Тривалість хвороби більше року	7 (27,0 %)	15 (35,7 %)	4 (44,4 %)	9 (60,0 %)
Дихальна недостатність II ст.	9 (34,6 %)	20 (47,6 %)	6 (66,7 %)	3 (20,0 %)

Примітка: різниця достовірна між групами хворих з:

\* – нормальною МЩКТ і остеопорозом; \*\* – остеопенією і остеопорозом; 0 – остеопорозом і підвищеною МЩКТ; + – остеопенією і підвищеною МЩКТ.

Тривалість захворювання більше року найрідше встановлена у пацієнтів з нормальною МЩКТ, найчастіше – при її підвищенні. Дихальна недостатність II ст. спостерігалась найчастіше у осіб з остеопорозом, найрідше – у хворих з підвищеною МЩКТ.

Отже, для хворих з остеопорозом був характерним старший вік, низький ІМТ, дихальна недостатність; для осіб з підвищеною МЩКТ – високий ІМТ і значна тривалість захворювання. Ці особливості слід враховувати при плануванні профілактики і лікування вторинного остеопорозу. Проте, як показав індивідуальний аналіз, окремі обтяжуючі фактори і навіть їх поєднання можливі при нормальній, зниженій і підвищеній МЩКТ. Тому активне лікування виправдане лише після попереднього денситометричного обстеження.

## Література

1. Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. Остеопороз у больных бронхиальной астмой / Пульмонология. – 1999. – № 3. – С. 6-10.
2. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз / Гельцер Б.И., Кочеткова Е.К., Невзорова В.А. и др. // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, №11. – С.74-77.
3. Луб'янська З. Стан мінеральної щільності кісткової тканини і можливі фактори впливу на неї у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // V міжнародний конгрес студентів і молодих вчених (матеріали конгресу), 10-12 травня 2001 року. – Тернопіль, 2001. – 226 с.



4. Osteoporosis in lung transplantation candidates with endstage pulmonary disease / Shane E., Silbevberg S.I., Donovan D. et al. // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101, № 3. – P. 262-269.
5. Bone mineral loss in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Nishimura Y., Nakata H., Mastsubara M. et al. // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* – 1993. – Vol. 31, № 12. – P. 1548-1552.
6. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease, contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function / Iqbal F., Michaelson L., Thaler Z. // *Chest.* – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 1616-1624.
7. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease / Mc. Evoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et. al. // *Am. Y. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 3. – Pt 1. – P. 704-709.
8. Clemmensen K., Videbaek O. Osteoporosis in unselected patients in an ambulatory clinic for pulmonary medicine. An inexpensive diagnostic possibility not requiring extra time // *Ugeskr Zaeger.* – 1998. – Vol. 160, № 34. – P. 4882-4885.
9. Osteoporotic vertebral fractures in a man under high dose inhaled glucocorticosteroid therapy. A case – report with a review of the literature / Laroche M., Portean Z., Corou P. et. al. // *Rev. Rhum Eugl. Ed.* – 1997. – Vol. 64, № 4. – P. 267-270.
10. Goldstein M.F., Fallon J.J.Jr., Harming R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease // *Chest.* – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 1733-1749.
11. Smith B.J., Phillips P.J., Hell R.F. Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review // *Respirology.* – 1999. – Vol. 4, № 2. – P. 101 – 109.
12. Дослідження стану мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на бронхіальну астму / Сміян С.І., Масик О.М., Олійник О.В. та ін. // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – Вип. 5. – С. 101-104.
13. Determinants of osteoporotic thoracic vertebral fracture / Santavirta S., Kontinen Y.T., Helusvaara M. et al. // *Acta Orthop. Scand.* – 1992. – Vol. 63, № 2. – P. 198-202.
14. Severe anorexia nervosa associated with osteoporotic – linked femoral neck fracture and pulmonary tuberculosis: a case report / Rose M., Hildebrandt M., Schoeneich F. et al. // *Int. J. Eat. Disord.* – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 463-467.
15. Гришук Л.А. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на туберкульоз легень // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – Вип. 6. – С. 24.
16. Рабухин Е.А., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. – М.: Медицина, 1975. – 175 с.
17. Neitzschmann H. Historical and present concepts of sarcoidosis // *J. med. Soc.* – 1977. – Vol. 129. – P. 113-119.
18. Morikawa S. Clinical study on Sarcoidosis // *Kekkaku.* – 1979. – Vol. 54. – P. 45-49.
19. Лабораторная диагностика саркоидоза / Швайгер О., Авербах М.М., Уварова О.А. и др. // *Саркоидоз под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера.* – М.: Медицина, 1982. – С. 160-192.
20. Richard A, De Remce M.D. Sarcoidosis // *Mayo Clinic Proceedings.* – 1995. – Vol. 70. – P. 177-181.
21. Rescording osteoporosis in prednizone treated sarcoid patients / Rizzato Y., Tosi J., Mella C. et al. // *Sarcoidosis.* – 1987. – Vol. 4, № 1. – P. 45-48.
22. Prednizone induced bone loss in sarcoidosis; arish especially frequent in postmenopausal women / Gizzato J., Tosi Y., Mella C. et al. // *Sarcoidosis.* – 1988. – Vol. 5, № 2 – P. 93-98.

23. Prevention of corticosteroid – iduced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients / Jonelli S., Rottali P., Sepollaro C. et al. // *Calcif. Tissue int.* – 1997. – Vol. 6, № 5. – P. 385-386.
24. Піддубний А.Ф. Саркоїдоз // Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 1998. – С. 244-249.
25. Стручков В.И., Григорян А.В. Опухоли легких. – М., 1964. – 262 с.
26. Малоизученные синдромы рака легкого / М.Р. Личинцер, К.Д. Смирнова, В.И. Борисов, Е.С. Мутика // Рак легкого под. ред. Б.Е. Петерсона. – М.: Медицина, 1971. – С. 127-141.
27. Tashian M. et al., 1964 – цит. за Личинцер М.Р., Смирнова К.Д., Борисов В.И., Мутика Е.С. // Рак легкого под. ред. Б.Е. Петерсона. – М.: Медицина, 1971. – С. 127-141.
28. Glenn J. Hypercalcemia and urologic malignancies // *Urologic.* – Vol. 45, № 1. – P. 139-141.
29. Пятночка И.Т., Сикора В.З. Содержание химических элементов в крови, лаважной жидкости бронхов и легочной ткани у больных туберкулезом и раком легкого // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 5. – С. 35-37.
30. Солдатенко О.Я. Особливості діагностики туберкульозу, пневмонії та раку легень при профілактичних оглядах населення: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2001. – 20 с.

### 7.5. Туберкульоз

В багатьох країнах світу останнє десятиріччя ознаменувалось епідемією туберкульозу. За даними ВООЗ, майже третина населення земної кулі інфікована мікобактеріями туберкульозу (МБТ). Щорічно в світі на туберкульоз захворюють 7-10 млн чоловік, а загальна кількість хворих досягла 50-60 млн осіб. Зважаючи на ці цифри, ВООЗ ще в 1993 році проголосила туберкульоз глобальною небезпекою. В Україні епідемія туберкульозу зареєстрована в 1995 році [1] і до цього часу він залишається найпоширенішою інфекційною хворобою, займаючи перше місце в структурі смертності людей від інфекційної патології [2].

Разом з тим, вагомою медико-біологічною та соціально-економічною проблемою в більшості країн світу є остеопороз [3, 4]. Значна кількість досліджень присвячена вивченню вторинних форм ОП, в тому числі при захворюваннях бронхо-легеневої системи [5], однак результати досліджень МЩКТ у хворих на туберкульоз легень висвітлені лише в поодиноких публікаціях [6, 7].

З метою вивчення стану МЩКТ методом рентгенівської абсорбціометрії у хворих на туберкульоз легень обстежено 110 осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері. Вік хворих – від 19 до 74 років. Осіб жіночої статі було 51, чоловічої – 59.

За результатами досліджень мінеральної щільності 1-4-го поперекових хребців хворі розподілені на 4 групи (рис. 1).

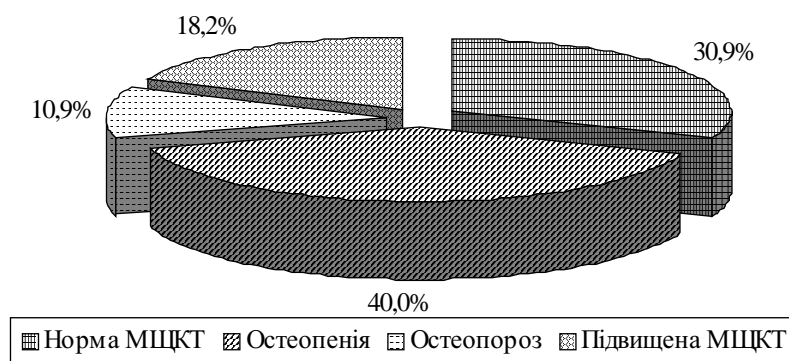


Рис. 1. Структура змін МЩКТ у хворих на туберкульоз легень.

Нормальний рівень МЩКТ виявлений у 34 (30,9%) осіб – I група, остеопенія – у 44 (40,0%) – II група, остеопороз – у 12 (10,9%) – III група, підвищена МЩКТ – у 20 (18,2%) хворих – IV група. Загалом порушення МЩКТ спостерігалось у 76 (69,1%) хворих на туберкульоз легень.

Характеристика хворих за антропометричними та анамнестичними даними представлена в табл. 1.

Як видно з таблиці, в усіх групах кількість чоловіків і жінок була приблизно однаковою. Явища ОП відмічались частіше у людей старшого віку. Якщо зріст в усіх групах був приблизно однаковим, то дефіцит ваги спостерігався в групі хворих з остеопенією. Серед осіб, які зловживали алкоголем та курили, був вищий відсоток

Таблиця 1

## Основні антропометричні та анамnestичні результати обстеження хворих

Показники	Групи хворих							
	I (n=34)		II (n=44)		III (n=12)		IV (n=20)	
Стать:								
чоловіки	18	52,9	22	50,0	9	75,0	10	50,0
жінки	16	47,1	22	50,0	3	25,0	10	50,0
Вік, роки	31,03±1,52		36,16±2,59		48,75±3,71		40,45±2,58	
Зріст, см	170,62±1,69		169,20±1,25		170,75±1,69		169,80±1,73	
Вага, кг	63,68±1,54		60,91±1,32		65,08±2,30		63,45±2,29	
Шкідливі звички:								
алкоголь	2	5,9	6	13,6	2	16,6	4	20,0
куріння	12	35,2	16	36,4	7	58,4	9	45,0
Незадовільне харчування			5	11,4	3	25,0	1	5,0
Менопауза	2	12,4	6	27,2	2	66,6	1	10,0
Переломи в анамнезі	2	5,9	4	9,1	6	50,0	3	15,0
Знижена фізична активність	9	26,4	36	81,8	12	100,0	16	80,0
Спондилоартралгії	12	35,2	30	68,2	8	66,6	13	65,0

з підвищеною МЩКТ та ОП. Незадовільне харчування констатовано частіше в групі хворих з остеопорозом (25%) та остеопенією (11,4%). Серед жінок, у яких була менопауза, остеопороз спостерігався у 66,6%, остеопенія – у 27,2%. За даними анамнезу, переломи перенесли 50% хворих на ОП, 9,1% – на остеопенію, у той час як у групі з нормальною МЩКТ – лише 5,9%. Фізична активність була знижена у всіх осіб з остеопорозом, у 81,8% – з остеопенією, у 80,0% – з підвищеною МЩКТ, і лише у 26,4% осіб з нормальною МЩКТ. Спондилоартралгії спостерігались у 68,2% хворих з остеопенією та у 66,6% – з остеопорозом.

Для ілюстрації наведених даних представляємо витяг з історії хвороби № 1190 пацієнта П. 1949 року народження, який був госпіталізований 23.11.1999 року зі скаргами на кашель з виділенням харкотиння, кровохаркання, задишку, біль у спині. На туберкульоз легень хворіє з 1970 року. У 1993 році переніс резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби. Зріст – 166 см, вага – 60 кг, АТ – 110 і 70 мм. рт. ст. Загальний аналіз крові: еритроцити –  $3,5 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоцити –  $13,8 \cdot 10^9/л$ , ШОЕ – 65 мм/год. Мікобактерії туберкульозу виявлені методом бактеріоскопії. На рентгенограмі: інфільтративні тіні з ділянками просвітлення у верхній частці правої легені. Клінічний діагноз: інфільтративний туберкульоз верхньої частки правої легені, фаза розпаду і обсіювання, МБТ +, 1А гр. РТ(23. 11. 1999), ДН 1 ст., кровохаркання. Після припинення кровохаркання і знебацелення хворому проведено денситометричне дослідження поперекового відділу хребта. Висновок: МЩКТ різко знижена, явища маніфестного остеопорозу з високим ризиком виникнення переломів. Хворому проведена корекція лікування препаратом “Sandocal-D”.

У табл. 2 представлені дані стану МЩКТ залежно від тривалості захворювання, клінічної форми туберкульозу легень, фази процесу і наявності МБТ, ускладнень та супровідних захворювань, а також пов'язаної з порушенням МЩКТ ефективності лікування. З наведених у таблиці даних видно, що порушення МЩКТ частіше спостерігається серед осіб з поширеним деструктивним туберкульозом легень і масивним бактеріовиділенням. До остеопорозу більш схильні хворі на хронічні форми туберкульозу і з супровідною патологією печінки. До того ж, такі ускладнення, як легеневі кровотечі та кровохаркання, частіше спостерігались у хворих з остеопорозом та остеопенією (33,3 та 15,9 %, відповідно) порівняно з групою без порушень МЩКТ (5,9%). Дихальна недостатність також частіше відмічалась в осіб з порушеною МЩКТ. Крім цього, результати лікування були гіршими за наявності у хворих остеопенії та остеопорозу.

Таблиця 2

**Розподіл хворих із різним станом мінеральної щільності кісткової тканини залежно від характеру туберкульозного процесу**

Показники	Групи хворих							
	I (n=34)	%	II (n=44)	%	III (n=12)	%	IV (n=20)	%
Клінічні форми:								
дисемінована	2	5,9	6	13,6	2	16,7	1	5
вогнищева	14	41,1	13	29,5	5	41,6	5	25
інфільтративна	18	53,0	20	45,7	4	33,3	12	60
туберкульома			1	2,3			1	5
фіброзно-кавернозна			3	6,8			1	5
туберкульозний плеврит			1	2,3	1	8,4		
Виявлені:								
вперше	32	94,1	33	75	5	41,6	11	55
повторно	2	5,9	11	25	7	58,3	9	45
Виділяли МБТ	10	29,4	18	40,9	6	50	8	40
Наявність каверн	15	44,1	24	54,5	5	41,6	15	75
Захворювання печінки	3	8,7	8	18	3	25	4	20
Кровохаркання	2	5,9	7	15,9	4	33,3	2	10
Дихальна недостатність	10	29,4	18	40,9	6	50	9	45
Ефективність лікування:								
покращення	26	76,5	26	59,1	5	41,6	11	55
без змін	8	23,5	18	40,9	7	58,4	9	45

Стан МЩКТ у досліджуваних групах наведений у табл. 3, в якій наочно ілюструється достовірна відмінність між групами з порушеною МЩКТ і з нормальним її рівнем у кожному з поперекових хребців та на ділянці  $L_{1-4}$ .

Крім цього, для уточнення стану МЩКТ отримані результати були проаналізовані за критеріями T та Z. Показник T в умовних одиницях свідчить про достовірне зменшення МЩКТ у групах з остеопенією та остеопорозом і підвищення у хворих четвертої групи (табл. 4).

Таблиця 3

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини (г/см<sup>2</sup>) в обстежуваних групах хворих**

Хребці	Групи хворих			
	I (n=34)	II (n=44)	III (n=12)	IV (n=20)
L <sub>1</sub>	1,128±0,014	0,936±0,018*	0,854±0,026*	1,243±0,024*
L <sub>2</sub>	1,208±0,015	1,186±0,019	0,913±0,033*	1,346±0,022*
L <sub>3</sub>	1,231±0,013	1,050±0,021*	0,926±0,026*	1,414±0,034*
L <sub>4</sub>	1,192±0,012	1,020±0,015*	0,898±0,024*	1,367±0,028*
L <sub>1-4</sub>	1,196±0,010	1,014±0,017*	0,900±0,022*	1,340±0,019*

Примітка. \* – достовірна різниця за критерієм Ст'юдента (p<0,05) в порівнянні з першою групою.

Таблиця 4

**Ступінь мінеральної щільності кісткової тканини (за критерієм T) в обстежуваних групах хворих**

Хребці	Групи хворих							
	I (n=34)		II (n=44)		III (n=12)		IV (n=20)	
	%	T, ум. од.	%	T, ум. од.	%	T, ум. од.	%	T, ум. од.
L <sub>1</sub>	98,53 ±1,08	-0,15 ±0,1	81,16 ±1,49*	-1,82 ±0,14*	74,33 ±2,16*	-2,33 ±0,2*	108,15 ±2,06*	0,83 ±0,13*
L <sub>2</sub>	99,20 ±1,1	-0,07 ±0,11	83,95 ±1,54*	-1,67 ±0,15*	73,75 ±2,73*	-2,08 ±0,28*	110,42 ±1,88*	1,08 ±0,15*
L <sub>3</sub>	100,8 ±1,11	0,09 ±0,11	86,41 ±1,73*	-1,41 ±0,15*	75,25 ±2,00*	-2,53 ±0,20*	113,8 ±1,61*	1,43 ±0,17*
L <sub>4</sub>	97,85 ±0,9	0,38 ±0,09	83,06 ±1,23*	-1,71 ±0,12*	72,91 ±1,87*	-2,77 ±0,19*	112,12 ±2,32*	1,25 ±0,22*
L <sub>1-4</sub>	99,41 ±0,81	-0,06 ±0,08	84,13 ±1,33*	-1,63 ±0,13*	74,75 ±1,69*	-2,54 ±0,17*	111,81 ±1,61*	1,22 ±0,15*

Примітка: \* – достовірна різниця за критерієм Ст'юдента (p<0,05) в порівнянні з першою групою.

Проведений аналіз за критерієм Z (табл. 5) також відображає достовірне зменшення рівня МЩКТ у хворих з остеопенією та остеопорозом порівняно з особами першої групи.

Таблиця 5

**Ступінь мінеральної щільності кісткової тканини (за критерієм Z) в обстежуваних групах хворих**

Хребці	Групи хворих							
	I (n=34)		II (n=44)		III (n=12)		IV (n=20)	
	%	Z, ум. од.	%	Z, ум. од.	%	Z, ум. од.	%	Z, ум. од.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L <sub>1</sub>	101,55 ±0,99	0,13 ±0,99	86,41 ±0,52*	-1,24 ±0,08*	80,41 ±2,10*	-1,81 ±0,19*	113,41 ±1,93*	1,24 ±0,14*
L <sub>2</sub>	102,11 ±0,99	0,23 ±0,09	88,95 ±1,09*	-1,08 ±0,09*	79,58 ±2,08*	-1,93 ±0,18*	114,45 ±1,81*	1,51 ±0,16*
L <sub>3</sub>	103,76 ±1,00	0,38 ±0,09	91,68 ±1,37*	-0,83 ±0,09*	80,75 ±1,93*	-1,85 ±0,19*	118,62 ±1,43*	1,82 ±0,14*

Продовження табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
L <sub>4</sub>	100,79 ±0,82	0,07 ±0,08	88,52 ±0,96*	-1,16 ±0,09*	78,50 ±2,34*	-2,07 ±0,24*	117,25 ±2,17*	1,64 ±0,21*
L <sub>1-4</sub>	102,23 ±0,65	0,22 ±0,01	86,84 ±0,93*	-1,03 ±0,08*	79,83 ±1,61*	-1,87 ±0,16*	116,65 ±1,72*	1,60 ±0,13*

Примітка: \* – достовірна різниця за критерієм Стьюдента ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з першою групою.

Лікування проводилось антимікобактеріальними препаратами відповідно до сучасних вимог. Частині хворих, у яких були виявлені явища остеопенії та остеопорозу (14 осіб), основна терапія доповнювалась препаратом “Sandocal-D” по 4 г/д протягом трьох місяців, після чого пацієнтів обстежували повторно. Покращання рівня МЦКТ було констатовано у 7 хворих, у 3 пацієнтів її рівень залишився без змін (як з'ясувалось, двоє з них даний препарат приймали нерегулярно). У 4 хворих відмічалось зниження показників МЦКТ, що, на нашу думку, зумовлено зловживанням спиртним та нерегулярним прийомом препарату.

### ВИСНОВКИ:

1. Проведене дослідження свідчить про значну частоту змін МЦКТ серед хворих на туберкульоз легень (69,1 %), передусім у осіб старшого віку, зі зниженою фізичною активністю, які незадовільно харчувались і зловживали спиртним.
2. Остеопороз та остеопенія у хворих на туберкульоз легень частіше спостерігається при поширеному хронічному деструктивному процесі з масивним бактеріовиділенням, з супровідною патологією печінки і легневими геморагіями.
3. Ефективність антимікобактеріальної терапії нижча у хворих на туберкульоз легень при порушенні МЦКТ порівняно з нормальною. Все це вимагає додаткового вивчення і, за необхідності, корекції лікування хворих на туберкульоз, передусім тих, що страждають спондилоартралгією і у яких в минулому були переломи кісток.

### Література

1. Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмон. журн. – 2001. – №1. – С.5-8.
2. Феценко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмон. журн. – 1997. – № 2. – С.3-9.
3. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.
4. Лазебник Л.Б., Маличенко С.Б. Остеопороз – гериатрическая проблема // Рос. мед. журн. – 1999. – № 4. – С.38-43.
5. Рожицкая Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство. – 2-е изд. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
6. Remiszewski P., Buracowska B., Decker E. Gruzlica kregoslupa // Polski Mercuriusz Lekarski. – 1996. – Vol. 1, №1. – S.53-55.
7. Severe anorexia nervosa associated with osteoporotic-lined femoral neck fracture and pulmonare tuberculosis: a case report / Rose M., Hildebrandt M., Schoeneich F. et al. // Int. J. Eat. Disord. – 1999. – Vol. 25, №4. – P. 463-467.



## 8. РЕВМАТОЛОГІЯ

### 8.1. Анкілозуючий спондилоартрит

Результати наших досліджень ґрунтуються на спостереженні 81 хворого на центральну форму анкілозуючого спондилоартриту (середній вік – (41,70±10,97) років, тривалість захворювання – (8,29±6,24) років), що вперше поступили у ревматологічне відділення Тернопільської обласної клінічної комунальної лікарні у 1998-2001 роках. Діагноз встановлювали згідно з класифікацією В.М.Чепой [1]. Оцінку змін МЦКТ проводили згідно з критеріями ВООЗ [2] з доповненнями Л.Я.Рожинської [3].

Клінічна характеристика груп хворих представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Основні клінічні параметри обстежених хворих

Показник	Величина мінеральної щільності кісткової тканини			
	Нормальна	Підвищена	Остеопороз	Остеопенія
	I	II	III	IV
Вік, роки	41,70±1,23	38,88±5,21	43,85±1,61	42,12±2,43
Тривалість захворювання, роки	3,56±0,76	10,92±2,00*** <sup>(1)</sup>	7,58±1,29** <sup>(1)</sup>	8,91±1,00*** <sup>(1)</sup>
Середній показник стадії захворювання	1,63±0,26	2,38±0,14** <sup>(1)</sup>	2,24±0,10* <sup>(1)</sup>	2,09±0,12
Середній показник активності захворювання	1,88±0,30	1,31±0,13* <sup>(1)</sup>	1,80±0,16*** <sup>(2)</sup>	1,53±0,11
Середній показник функціональної недостатності	1,50±0,19	2,00±0,16* <sup>(1)</sup>	2,00±0,06** <sup>(1)</sup>	2,00±0,08*** <sup>(1)</sup>

Примітки: тут і далі \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001. В дужках вказана група, з якою проводилося порівняння.

Як видно із табл. 1, групи хворих не відрізнялися за віковими характеристиками, що значною мірою нівелює вплив вікового фактора на зміни МЦКТ. Разом з тим, тривалість захворювання та показник функціональної недостатності у чоловіків із нормальною МЦКТ були суттєво меншими, ніж у інших групах. У хворих з максимальними, проте полярними, змінами МЦКТ (підвищена мінеральна щільність кісткової тканини та остеопороз: друга та третя групи, відповідно) виявлялися суттєво вищий показник стадії захворювання, особливо у другій групі. Протилежні за напрямком характеристики мав показник активності: хворі з підвищеною МЦКТ мали достовірно нижчу активність захворювання, ніж пацієнти першої та третьої груп.

У табл. 2 наведені дані МЦКТ порівняно з аналогічним показником у молодих дорослих осіб.

Таблиця 2

## Показники мінеральної щільності кісткової тканини стосовно аналогічних показників у молодих дорослих осіб (%)

Місце визначення	Стан мінеральної щільності кісткової тканини			
	Нормальна	Підвищена	Остеопороз	Остеопенія
	I	II	III	IV
I хребець	99,38±2,69	119,92±3,14*** <sup>(1,3,4)</sup>	71,28±2,47* <sup>(1)</sup> *** <sup>(4)</sup>	89,24±1,46*** <sup>(1)</sup>
II хребець	90,63±11,73	114,54±3,27* <sup>(1)</sup> *** <sup>(3)</sup>	69,04±1,77* <sup>(1)</sup> *** <sup>(4)</sup>	88,09±1,29*** <sup>(2)</sup>
III хребець	102,25±3,00	114,85±3,90** <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	70,92±2,17*** <sup>(1,4)</sup>	87,65±0,84*** <sup>(1)</sup>
IV хребець	101,13±2,84	118,38±4,38** <sup>(1)</sup> *** <sup>(4,5)</sup>	69,28±2,17*** <sup>(1,4)</sup>	86,65±1,23*** <sup>(1)</sup>
I-IV хребець	101,50±2,59	117,23±3,05*** <sup>(1,3,4)</sup>	70,12±1,88*** <sup>(1,4)</sup>	88,00±0,92*** <sup>(1)</sup>

Дані табл. 2 вказують на те, що, в загальному, МЩКТ поперекових хребців в межах груп відповідає тому принципу, який був закладений при їх створенні. Крім того, не відмічено суттєвої різниці між показниками окремих хребців усередині груп, що свідчить про рівномірні зміни МЩКТ у поперековому відділі хребта хворих на АС.

За тим же принципом нами проведена порівняльна характеристика окремих хребців за показниками осіб того ж віку (табл. 3).

Таблиця 3

## Показники мінеральної щільності кісткової тканини відносно аналогічних показників осіб того ж віку (%)

Місце визначення	Стан мінеральної щільності кісткової тканини, групи хворих			
	Нормальна	Підвищена	Остеопороз	Остеопенія
	I	II	III	IV
I хребець	101,00±3,82	120,15±3,88* <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	75,32±2,46*** <sup>(1,4)</sup>	93,24±1,35* <sup>(1)</sup>
II хребець	103,38±2,88	114,54±3,79* <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	72,60±1,69*** <sup>(1,4)</sup>	91,74±1,27*** <sup>(1)</sup>
III хребець	103,88±3,71	115,08±4,57* <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	74,72±2,25*** <sup>(1,4)</sup>	91,41±1,06*** <sup>(1)</sup>
IV хребець	102,63±3,56	118,15±4,38** <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	73,08±2,39*** <sup>(1,4)</sup>	90,35±1,50*** <sup>(1)</sup>
I-IV хребець	102,88±3,41	117,23±3,54* <sup>(1)</sup> *** <sup>(3,4)</sup>	74,08±1,92*** <sup>(1,4)</sup>	91,74±1,02*** <sup>(1)</sup>

Примітка. В дужках вказана група, з якою проводилося порівняння.

Із таблиці видно, що зміни МЩКТ, які спостерігаються за параметром “молодих дорослих” мають аналогічний топічний розподіл, як і при аналізі за показником порівняння з особами того ж віку в усіх вивчених зонах, тобто існує певний паралелізм у закономірностях розміщення та динаміки показників усередині груп хворих. У зв'язку із тим, що показники МЩКТ за обома критеріями рівномірно недостовірно коливаються в L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, можна зробити висновок про фоновий вплив АС на зміни МЩКТ поперекового відділу хребта, а поширеність остеодифіциту у цьому регіоні може розцінюватися як діагностичний критерій початку захворювання. Отже, проведені нами дослідження демонструють, що зміни МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на центральну форму АС мають різноспрямований характер, але кісткова маса окремих хребців поперекового відділу суттєво не відрізняється в межах груп хворих, сформованих за величиною МЩКТ; на величину МЩКТ поперекового відділу хребта мають вплив тривалість, стадія та ступінь функціональної недостатності; хворі на АС з підвищеною МЩКТ мають суттєво нижчий показник активності захворювання, ніж хворі з остеопорозом.

**Поширеність змін МЩКТ у хворих на анкілозуючий спондилоартрит**

На сьогодні даних про поширеність змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на анкілозуючий спондилоартрит (АС) у науковій літературі досить багато [4, 5, 6, 7, 8]. Проте оцінка цих змін проводилася здебільшого в контексті зв'язку із частотою переломів [5,6], антропометричними показниками [7] або з використанням ультразвукових денситометрів [4]. Ми намагалися досягти якомога повнішого спектра клінічних параметрів як предикторів зміни МЩКТ у таких хворих, у тому числі і для з'ясування істинного розповсюдження таких змін.

Поширеність змін МЩКТ у хворих на АС представлено у табл. 4.

Таблиця 4

**Розподіл змін мінеральної щільності кісткової тканини залежно від клінічних параметрів**

Клінічний параметр, кількість хворих	Нормальна кісткова маса, %	Остеопенія				Остеопороз, %	Підвищена мінеральна щільність кісткової тканини, %
		Всього, %	У тому числі				
			I ступеня, %	II ступеня, %	III ступеня, %		
<b>Вік хворих, роки</b>							
До 30, n=14	14,28	42,86	33,33	66,67	–	42,86	–
31-40, n=23	8,69	47,83	54,46	27,27	27,27	26,09	17,39
41-50, n=25	8,00	40,00	20,00	40,00	40,00	24,00	28,00
51-60, n=13	7,70	46,15	14,28	42,86	42,86	30,77	15,38
61 і старші, n=5	20,00	20,00	–	100,00	–	60,00	–
<b>Тривалість захворювання, роки</b>							
До 1, n=9	11,12	44,44	–	75,00	25,00	44,44	–
2-5, n=18	27,78	33,33	66,67	33,33	–	27,78	11,11
6-10, n=33	6,06	39,40	23,08	46,15	30,77	36,36	18,18
11-15, n=11	–	54,55	16,67	33,33	50,00	18,18	27,27
16 і більше, n=9	–	55,56	20,00	40,00	40,00	22,22	22,22
<b>Ступінь функціональної недостатності</b>							
I, n=10	36,36	36,36	50,00	50,00	–	9,09	18,19
II, n=63	6,45	41,94	19,23	46,15	34,62	37,10	14,51
III, n=7	–	57,14	50,00	25,00	25,00	14,29	28,57
<b>Рентгенологічна стадія</b>							
I, n=12	33,33	60,00	22,22	44,45	33,33	6,67	–
II, n=45	6,66	37,78	29,41	41,18	29,41	37,78	17,78
III, n=23	4,35	43,48	20,00	40,00	40,00	30,43	21,74
<b>Ступінь активності</b>							
I, n=42	7,14	45,24	21,05	47,37	31,58	26,19	21,43
II, n=27	11,11	44,44	33,33	41,67	25,00	29,63	14,82
III, n=11	18,18	27,27	33,33	33,33	33,33	54,55	–

Із таблиці видно, що загальноживані класичні параметри клінічного діагнозу та деякі біологічні характеристики мають різну швидкість змін у процесі захворювання. Так, якщо активність захворювання є процесом порівняно швидкодинамічним, то усі інші параметри характеризуються порівняною сталістю, навіть впродовж років. Разом з тим, сумнівна доцільність використання ступеня активності захворювання як фактора змін МЩКТ, у першу чергу – за висловленими вище міркуваннями, не заперечує значення цього показника для оцінки перебігу захворювання взагалі.

Вікова характеристика хворих вказує на те, що найбільша поширеність АС припадає на період найвищої соціальної активності чоловіків – 31-50 років. У цій же віковій категорії спостерігається найбільша частота остеодefіциту із значним переважанням остеопенії. Поширеність ступенів останньої характеризується діагоналеподібним зміщенням від переважно легкого ступеня (у групі осіб молодого віку) до тяжкого – у групі 51-60 років. Природним було б очікувати аналогічної тенденції у поширеності остеопорозу серед старших вікових груп, проте цього не спостерігалося. Разом з тим, у цьому ж віковому періоді зростає частота виявлення підвищеної МЩКТ. Складається враження, що одна половина цих хворих має високі ступені остеопенії, а друга – приблизно порівну утворена хворими із протилежними проявами змін МЩКТ – остеопорозом та підвищеною МЩКТ. Детальніший аналіз виявив, що переважна частина останніх перебуває у третій стадії захворювання, що підтвердилося у результаті аналізу стану МЩКТ залежно від рентгенологічної стадії АС.

Розподіл змін МЩКТ у хворих на АС за тривалістю захворювання демонструє аналогічні закономірності: зростання частоти виявлення остеопенії (з тенденцією до посилення ступеня останньої), остеопорозу та підвищеної МЩКТ у хворих з тривалими термінами захворювання. Цікаво, що навіть при тривалості захворювання до 1 року спостерігається значне розповсюдження остеодefіциту, що підтверджує думку про вагомість остеопенії та остеопорозу як критерію діагностики АС на ранніх стадіях [9]. У даному дослідженні частота виявлення нормальної кісткової маси різко зменшувалася зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання, а аналіз денситограм хворих із I стадією АС виявив, що усі вони були на межі “нормальна МЩКТ – остеопенія”, проте не досягли останньої. Прогрес у стадіях захворювання супроводжувався і збільшенням частоти виявлення підвищеної МЩКТ при II-III стадіях, у той час як при першій стадії вказані зміни не були виявлені у жодного хворого, що пояснюється прогресуючим розвитком хребцевих остеодefітів, які, до того ж, є рентгенологічними ознаками пізніх стадій АС.

Цікаві дані виявлені при аналізі змін МЩКТ залежно від ступеня функціональної недостатності, коли прогресування останньої супроводжується різким зменшенням частоти виявлення нормальної МЩКТ аж до повної відсутності нормальних показників у хворих із III ступенем функціональної недостатності. Натомість прогресування порушень рухів хребта супроводжувалося зростанням питомої ваги остеопенії та остеопорозу, та, при III ступені, – підвищеної МЩКТ, проте за рахунок зменшення частоти остеопорозу.

На основі отриманих нами даних та з використанням принципів загальної теорії ймовірності нами розрахована ймовірність змін МЩКТ у дисперсії хворих на АС

залежно, на нашу думку, від найбільш вагомих чинників – віку, стадії захворювання та функціональної недостатності (табл. 5).

Таблиця 5

**Ймовірність наявності змін мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у дисперсії хворих на анкілозуючий спондилоартрит**

Клінічний параметр	Ймовірність, р			
	Нормальна мінеральна щільність кісткової тканини	Остеопенія	Остеопороз	Підвищена мінеральна щільність кісткової тканини
Вік хворих, роки				
До 30	0,024990	0,075005	0,075005	0
31-40	0,024983	0,137511	0,075008	0,049996
41-50	0,025000	0,125000	0,075000	0,087500
51-60	0,012512	0,074993	0,050001	0,024992
Більше 61	0,012500	0,012500	0,037500	0
Функціональна недостатність				
I ступінь	0,049995	0,049995	0,012498	0,025011
II ступінь	0,049987	0,325035	0,287525	0,112452
III ступінь	0	0,049997	0,012503	0,024998
Стадія захворювання				
I стадія	0,049995	0,090000	0,010005	0
II стадія	0,037462	0,212512	0,212512	0,100012
III стадія	0,012506	0,125005	0,087486	0,062502

Отже, в загальному складається враження про однотипні тенденції змін МЩКТ у хворих на АС з віком та тривалістю хвороби, у процесі прогресування захворювання та функціональної недостатності. Таке твердження суперечить даним [5], які не знайшли, зокрема, зв'язку між тривалістю захворювання та МЩКТ поперекового відділу хребта, проте дійшли висновку про поширеність остеодефіциту серед таких хворих, підтвердивши положення свого попереднього повідомлення [6], і про зростання ризику перелому хребта при збільшенні тривалості захворювання на АС. Разом з тим, у дослідженні [8] виявлене послідовне прогресування остеодефіциту від ранньої до пізньої стадії АС. Такого ж висновку дотримуються ті [7], які вважають, що остеодефіцит поширений вже на ранніх стадіях АС.

Проведений нами аналіз вказує на те, що дефіцит МЩКТ поперекового відділу хребта різного ступеня спостерігається у 90 % хворих на АС з тенденцією до поглиблення у осіб старших вікових категорій, при збільшенні тривалості захворювання, стадії та функціональної недостатності суглобів. Найбільша питома вага осіб із підвищеною МЩКТ спостерігається при максимальних клінічних проявах захворювання. Особливість формування обстеженої групи хворих (спонтанний відбір за фактом поступлення у стаціонар), а також розраховані ймовірності змін мінеральної щільності кісткової тканини дозволяють екстраполювати отримані ймовірності на інші групи хворих на АС – мешканців України.

### Антропометрично-денситометричні паралелі у хворих на анкілозуючий спондилоартрит

Діагностика ряду захворювань внутрішніх органів значною мірою полегшується внаслідок притаманності хворим того чи іншого конституційного типу або поширеності у них тих чи інших антропометричних особливостей. Напевне, найбільш дослідженим серед ревматичних захворювань суглобів у цьому аспекті є остеоартроз, при якому частота хворих з підвищеною масою тіла дуже велика [10]. З клінічної точки зору вказана асоціація важлива, зокрема тому, що надлишкова маса тіла є протективним станом щодо розвитку остеопорозу, а низький індекс маси тіла є фактором ризику останнього [2]. Стосовно хворих на інші поширені ревматичні захворювання суглобів, зокрема анкілозуючий спондилоартрит, принаймні апостеріорно можна твердити про переважання серед них осіб зі зниженою масою тіла. На жаль, відповідних даних у науковій літературі немає, тому пошук денситометрично-антропометричних взаємозв'язків у хворих на АС та визначення соматологічних особливостей цих хворих із застосуванням найбільш вживаних та доступних для розрахунку показників уявляється корисним, у першу чергу для діагностичних потреб.

Нами досліджувалися взаємозв'язки зміни МЦКТ поперекового відділу хребта та наступних антропометричних показників: довжини та маси тіла, істинного об'єму тіла [11], біомас-індексу [12], абсолютної поверхні тіла [13], відносної поверхні тіла, відносної маси тіла та знежиреної маси тіла [14]. Результати наших досліджень представлені у табл. 6, з якої видно, що за віковою характеристикою та довжиною тіла групи хворих та здорових чоловіків не відрізнялися між собою.

Разом з тим, група хворих на АС характеризувалася достовірно меншою середньою масою тіла, ніж група здорових чоловіків, що, найімовірніше, зумовило статистично високу відмінність між цими групами чоловіків за кожним із застосованих антропометричних показників при максимальній відмінності за відносною площею тіла. Цікаво, що усі вивчені показники у хворих на АС із нормальною МЦКТ також виявилися, на відміну від груп хворих із зміненою МЦКТ, відповідними здоровим чоловікам. Виявлене збільшення маси тіла у групі хворих з підвищеною МЦКТ статистично значуще відрізнялося від інших груп хворих на АС, проте не від здорових чоловіків. Якщо ж зіставити антропометричні індекси з регресійним рядом показників МЦКТ (підвищена МЦКТ – нормальна МЦКТ – остеопенія – остеопороз), то вони у відповідних групах обстежених нами хворих також послідовно зменшувалися. Найбільш чітко це простежувалося при застосуванні показників істинного об'єму тіла, біомас-індексу, відносної площі та маси тіла, причому ці показники виявляли більш чіткий зв'язок із градаціями змін МЦКТ, ніж показник маси тіла; меншою мірою це стосувалося абсолютної поверхні та знежиреної маси тіла.

Взаємовідносини форми та функції – давня, проте вічно нова проблема, розвиток якої останніми десятиліттями зумовлений працями А.Кліоріна, Б.Нікітюка, В.Чтецова. Сенс вчення про типи соматичної конституції полягає у тому, що кож-

Таблиця 6

## Біологічні та антропометричні показники досліджених осіб

Показник	Групи обстежених чоловіків					
	Здорові чоловіки	Хворі на анкілозуючий спондилоартрит				
		Загальна група хворих, n=81	Нормальна мінеральна щільність, n=8	Підвищена мінеральна щільність, n=13	Остеопороз, n=26	Остеопенія, n=34
	1	2	3	4	5	6
Вік, роки	42,03± 0,95	41,63± 1,21	28,88± 5,21	43,85± 1,61	41,89± 2,34	41,18± 1,87
Маса тіла, кг	74,91± 0,72	70,48± 1,44** <sup>(1),*(4,5)</sup>	73,75± 5,92	81,92± 4,51** <sup>(5),*(6)</sup>	65,65± 1,83*** <sup>(1)</sup>	68,79± 1,80*** <sup>(1)</sup>
Зріст, см	173,73± 0,42	173,37± 0,75	174,50± 1,13	173,00± 2,38	172,08± 1,41	174,03± 1,12
Істинний об'єм тіла, л	70,35± 0,72	65,90± 1,44** <sup>(1),*(4,5)</sup>	69,18± 5,95	77,39± 4,53** <sup>(5,6)</sup>	61,04± 1,84*** <sup>(1)</sup>	64,20± 1,81** <sup>(1)</sup>
Біомас-індекс, од.	24,85± 0,23	23,39± 0,41** <sup>(1,4)</sup>	24,12± 1,74	27,19± 1,07* <sup>(1),***<sup>(5,6)</sup></sup>	22,23± 0,65*** <sup>(1)</sup>	22,63± 0,45*** <sup>(1)</sup>
Абсолютна поверхня тіла, см <sup>2</sup>	19610,47± 95,35	19075,83± 199,57* <sup>(1)</sup>	19505,25± 725,83	20311,21± 634,20* <sup>(5)</sup>	18424,60± 264,86*** <sup>(1)</sup>	18955,90± 282,48* <sup>(1)</sup>
Відносна площа тіла, см <sup>2</sup> /кг	265,34± 1,35	274,91± 2,75*** <sup>(1),**<sup>(4)</sup></sup>	270,76± 11,29	251,94± 6,30* <sup>(1),***<sup>(5,6)</sup></sup>	283,50± 4,42*** <sup>(1)</sup>	278,45± 3,54*** <sup>(1)</sup>
Відносна маса тіла, кг/м <sup>2</sup>	37,98± 0,20	36,68± 0,38** <sup>(1,4)</sup>	37,40± 1,60	39,99± 1,01*** <sup>(5,6)</sup>	35,49± 0,56*** <sup>(1)</sup>	36,10± 0,45*** <sup>(1)</sup>
Знежирена маса тіла, кг	51,50± 0,31	50,04± 0,64* <sup>(1)</sup>	51,48± 2,10	53,27± 2,16* <sup>(5)</sup>	48,07± 0,88*** <sup>(1)</sup>	49,82± 0,92

ному типу притаманні характерні особливості не тільки первинно виділених антропометричних показників, але й складу тіла, діяльності нервової та ендокринної систем, метаболізму, структури та функцій внутрішніх органів; конкретні соматотипи характеризуються різними показниками імунітету, схильністю до багатьох захворювань [15]. Проте, можливо, праві С. Острополець та співавтори. [16], що тип тілобудови не визначає, а відображає особливості реактивності організму. Як зазначають вказані автори, залежність між цими поняттями відносна; тілобудова та реактивність – різні властивості однієї сутності – конституції. У нашому дослідженні ми провели попередню спробу визначення взаємозв'язку між структурою та функцією. Незважаючи на виявлені закономірності, визначення простих зростомасових антропометричних показників у хворих на АС, напевне, лише приблизно окреслює притаманні їм соматичні типи, визначення яких значно розширить спектр морфо-функціональних взаємовідносин у цієї категорії хворих.



### **Методичні особливості оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на анкілозуючий спондилоартрит**

При ряді захворювань (остеоартроз з ураженням хребта [17], анкілозуючий спондилоартрит (АС) [18]) на показники МЩКТ може впливати ряд артефактів, здебільшого – розвиток синдесмофітів [19], що значно підвищують реальну величину кісткової маси до рівня показників норми і вище, що насправді є ілюзорним.

Основні показники МЩКТ у хворих та здорових осіб представлені у табл. 7. Із таблиці видно, що МЩКТ поперекового відділу хребта хворих на АС достовірно відрізняється від аналогічного показника у здорових осіб, за винятком третьої групи пацієнтів. Проте, незважаючи на нормальні показники МЩКТ, у цій групі середня тривалість захворювання склала ( $3,56 \pm 0,76$ ) років, середні показники стадії захворювання – ( $1,62 \pm 0,26$ ), функціональної недостатності суглобів – ( $1,50 \pm 0,19$ ). Це змушує звернути увагу на інші показники стандартної денситограми, які представлені у форматі абсолютних, не порівнюваних з референтною базою, значень (табл. 8). Із таблиці 8 видно, що морфометричні показники поперекового відділу хребта та вміст мінералів у кістковій тканині здорових чоловіків та хворих на АС достовірно відрізняються, причому спостерігається чітка тенденція до зменшення морфометричних показників, вмісту мінералів у кістковій тканині та відношення останнього показника до середньої ширини хребців поперекового відділу хребта паралельно зменшенню МЩКТ цієї ділянки. Навпаки, зростання мінеральної щільності супроводжується збільшенням геометричних та відносних показників поперекового відділу хребта не тільки порівняно із загальною групою хворих на АС, але і зі здоровими особами. При цьому виявляється, що, якщо хворі із підвищеною мінеральною щільністю характеризуються найвищими абсолютними та порівняльними показниками МЩКТ, вмісту мінералів у кістковій тканині, відношення вмісту мінералів у кістковій тканині до ширини хребця та геометричними параметрами, що відрізняє їх як від показників референтної бази даних денситометрів “Lunar Corp.” (за станом МЩКТ порівняно з молодими дорослими), так і за іншими показниками – від здорових чоловіків нашої бази даних (відмінність достовірна), то хворі із “нормальними” показниками МЩКТ характеризуються тими ж закономірностями, за винятком показника стану МЩКТ порівняно з молодими дорослими. Такі особливості вивчених параметрів поперекового відділу хребта дозволяють висловити припущення про більшу спорідненість цієї групи хворих із групою підвищеної мінеральної щільності кісткової тканини, ніж із хворими на початку захворювання, у яких змін МЩКТ ще не настало або вони мінімальні. Тим більше, що клінічна характеристика цієї групи також свідчить на користь висловленого припущення.

Вказана гіпотеза має достатню патоморфологічну базу. Власне АС характеризується переднім спондилітом, спондилодисцитом з ураженням усіх міжхребцевих дисків. Кінцева стадія розвитку запального процесу у хребті полягає у осифікації міжхребцевих дисків із розвитком своєрідних містків між хребцями – синдесмофітів [1], що відповідає III рентгенологічній стадії АС. Ураження тіл хребців полягає у дегенеративних змінах з проявами остеодфіциту (за даними цього дослідження – у 74% хворих) різного ступеня, “квадратизації” хребців [20]). У 16%

Таблиця 7

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта  
здорових та хворих на анкілозуючий спондилоартрит чоловіків**

Параметр	Групи обстежених осіб					
	Здорові чоловіки, n=297	Хворі на анкілозуючий спондилоартрит				
		Загальна група, n=81	Нормальна мінеральна щільність, n= 8	Підвищена мінеральна щільність, n= 13	Остеопороз, n= 26	Остеопенія, n= 34
		1	2	3	4	5
МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	1,20± 0,01	1,08± 0,02*** <sup>(1,3,4,5)</sup>	1,24± 0,03*** <sup>(5,6),**<sup>(4)</sup></sup>	1,43± 0,04*** <sup>(1,5,6)</sup>	0,86± 0,02*** <sup>(1,6)</sup>	1,07± 0,01*** <sup>(1)</sup>
Стан МЩКТ порівняно з молодими дорослими, %	98,84± 0,34	88,04± 1,97*** <sup>(1,3,4,5)</sup>	101,50± 2,59*** <sup>(4,5,6)</sup>	117,23± 3,05*** <sup>(1,5,6)</sup>	69,96± 1,81*** <sup>(1,6)</sup>	88,00± 0,92*** <sup>(1)</sup>

Таблиця 8

**Морфометричні та деякі денситометричні показники обстежених осіб**

Параметр	Групи обстежених осіб					
	Здорові чоловіки, n=297	Хворі на анкілозуючий спондилоартрит				
		Загальна група, n=81	Нормальна мінеральна щільність, n= 8	Підвищена мінеральна щільність, n= 13	Остеопороз, n= 26	Остеопенія, n= 34
		1	2	3	4	5
Сумарна висота хребців L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	14,16± 0,04	14,09± 0,09	13,69± 0,22** <sup>(5), *(1,2,4,6)</sup>	14,11± 0,18	13,87± 0,16	14,09± 0,13
Середня ширина хребців L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см	4,47± 0,02	4,58± 0,05** <sup>(4),*(1,5)</sup>	4,61± 0,10* <sup>(4)</sup>	4,99± 0,14*** <sup>(1,5), **<sup>(6)</sup></sup>	4,41± 0,06	4,54± 0,08
Сумарна площа хребців L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , см <sup>2</sup>	63,20± 0,34	64,71± 0,89* <sup>(4,5)</sup>	67,70± 1,71** <sup>(1,5)</sup>	71,25± 2,63*** <sup>(5),**<sup>(1),*(6)</sup></sup>	61,11± 1,08	64,02± 1,35
Вміст мінералів у кістковій тканині L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г	76,13± 0,50	70,25± 2,24*** <sup>(3,4,5), **<sup>(1)</sup></sup>	83,87± 3,09** <sup>(1,4), ***<sup>(5,6)</sup></sup>	101,01± 5,26*** <sup>(1,5,6)</sup>	52,51± 1,87*** <sup>(1,6)</sup>	68,90± 1,71*** <sup>(1)</sup>
Відношення вмісту міне- ралів до середньої шири- ни хребців L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см	17,09± 0,09	15,16± 0,37*** <sup>(1,3,4,5)</sup>	18,16± 0,39*** <sup>(5,6), **<sup>(1),*(4)</sup></sup>	20,15± 0,64*** <sup>(1,5,6)</sup>	11,86± 0,34*** <sup>(1,6)</sup>	15,13± 0,21*** <sup>(1)</sup>

випадків ми спостерігали підвищену МЩКТ, причому більшість цих хворих тривало хворіли (в середньому –  $(10,9 \pm 2,0)$  роки), перебували у II-III (в середньому –  $(2,38 \pm 0,14)$ ) стадії захворювання та мали виражені функціональні порушення (в середньому  $(2,00 \pm 0,16)$  року). Як за нашими даними, так і на думку інших дослідників, підвищення показників МЩКТ у таких хворих відбувається за рахунок поширеного синдесмофітозу, що знецінює можливості передньо-задньої денситометрії поперекового відділу хребта для реальної оцінки МЩКТ у пацієнтів з кінцевими стадіями АС [18], а також внаслідок кальцифікації та скостеніння міжхребцевого диска. На нашу думку та за результатами даного дослідження, наявність нормальної кісткової маси у хворих на АС сумнівна (проте є твердження про її частоту у 50 % [21]), що поділяється більшістю дослідників [8,18]. Такі хворі знаходяться на переході у кінцеву стадію захворювання, коли поширений остеофітоз та осифікація міжхребцевого диска тільки нівелює, проте не переважає, знижену МЩКТ поперекового відділу хребта. Завдяки цьому ж процесу спостерігається збільшення геометричних параметрів хребців у таких хворих (не виключено, що у якійсь мірі цьому сприяє гірша візуалізація хребців, внаслідок тих же причин, при проведенні денситометрії). Тому припускаємо, що запропонований нами аналіз морфометричних показників та даних вмісту мінералів у кістковій тканині, при порівнянні їх із показниками здорових осіб, дозволяє уникнути помилкового висновку про нормальні показники МЩКТ. Ця методика, напевне, розповсюджується і на хворих спондилозом, серед яких явища синдесмофітозу також поширені. Разом з тим, незважаючи на статистичне підтвердження зроблених нами припущень, для досягнення їх адекватності потрібно збільшити об'єм спостережень. Таким чином, наявність нормальних показників МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на АС потребує додаткового аналізу морфометричних параметрів та вмісту мінералів у кістковій тканині шляхом їх порівняння з аналогічними здорових осіб.

Другий шлях уникнення артефактів лежить у використанні інших методів дослідження, у тому числі – бокової денситометрії [18], або у дослідженні інших ділянок скелета, найчастіше – проксимального відділу стегнової кістки [21, 22]. Проте у доступній нам літературі не вдалося знайти даних щодо співвідношення МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки та ПВХ в умовах групування хворих на АС за градаціями змін кісткової маси (підвищена, нормальна, остеопенія та остеопороз). Саме при такому підході, на нашу думку, є можливість відмежувати істинні показники МЩКТ ПВХ від модифікованих внаслідок синдесмофітозу. Результати дослідження ПВХ та проксимального відділу стегнової кістки при підвищеній МЩКТ ПВХ представлені у табл. 9.

Із таблиці 9 видно, що МЩКТ та похідні цього показника мали різноспрямовані зміни у обох досліджених регіонах. Так, МЩКТ ПВХ була суттєво вищою, ніж у проксимальному відділі стегнової кістки в цілому та її ділянок. Крім того, цей показник відрізнявся і між окремими зонами проксимального відділу стегна, причому найбільшою мірою – у трикутнику Варда, де спостерігався найнижчий показник МЩКТ ( $0,57,04 \text{ г/см}^2$ ). Вказані закономірності відобразилися і на характеристиках відмінності МЩКТ у молодих дорослих осіб. Якщо МЩКТ ПВХ відпо-

Таблиця 9

**Показники кісткової маси при підвищеній мінеральній щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта**

Параметр	Поперековий відділ хребта, n=13	Ділянки проксимального відділу стегнової кістки			
		шийка, n=10	трикутник Варда, n=10	трохантер, n=10	загальний показник, n=10
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,43± 0,04	0,74± 0,04*** <sup>(1)</sup> , ** <sup>(3)</sup> , * <sup>(4)</sup>	0,574± 0,04* <sup>(1)</sup> , ** <sup>(5)</sup>	0,59± 0,05*** <sup>(1)</sup>	0,927± 0,171** <sup>(1)</sup>
При порівнянні з молодими дорослими, %	117,23± 3,05	69,90± 3,41*** <sup>(1)</sup>	60,40± 3,82*** <sup>(1)</sup>	64,90± 4,63*** <sup>(1)</sup>	67,800± 4,218*** <sup>(1)</sup>
При порівнянні з однолітками, %	117,23± 3,54	76,50± 3,66*** <sup>(1)</sup>	68,90± 3,37*** <sup>(1)</sup>	68,80± 4,32*** <sup>(1)</sup>	72,600± 3,973*** <sup>(1)</sup>

відала підвищених, то даний параметр був суттєво нижчим у проксимальному відділі стегнової кістки та її регіонах і, знову ж таки, найнижчим – у трикутнику Варда (показник T (-)2,9±0,3). Такі ж закономірності виявлені і при характеристиці МЦКТ за параметром порівняння з однолітками.

У хворих на АС із нормальними показниками МЦКТ ПВХ (табл. 10) характеристика кісткової маси проксимального відділу стегнової кістки в загальному відповідала виявленим вище закономірностям, проте порівняння із молодими дорослими виявило статистично значущу відмінність МЦКТ тільки між ПВХ та трикутником Варда. Порівняння з однолітками виявило більш яскраві відмінності із трикутником Варда та, у другу чергу, з проксимальним відділом стегна у цілому. Цікаво, що в умовах цього порівняння МЦКТ була вищою у шийці, ніж трикутнику Варда та проксимальному відділі стегнової кістки в цілому.

Таблиця 10

**Показники кісткової маси при нормальній мінеральній щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта**

Параметр	Поперековий відділ хребта, n=8	Ділянки проксимального відділу стегнової кістки			
		шийка, n=8	трикутник Варда, n=8	трохантер, n=8	загальний показник, n=8
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,24± 0,03	1,05± 0,05*** <sup>(1)</sup> , ** <sup>(3)</sup> , * <sup>(4)</sup>	0,91± 0,04*** <sup>(1)</sup> , * <sup>(5)</sup>	0,77± 0,12*** <sup>(1)</sup> , * <sup>(5)</sup>	1,06± 0,04** <sup>(1)</sup>
При порівнянні з молодими дорослими, %	101,50± 2,59	97,88± 0,44	92,38± 2,65* <sup>(1)</sup>	94,75± 3,59	97,13± 3,91
При порівнянні з однолітками, %	102,88± 3,41	100,25± 1,33*** <sup>(3)</sup> , ** <sup>(5)</sup>	92,25± 1,05** <sup>(1)</sup>	94,50± 3,13	93,50± 1,49* <sup>(1)</sup>

Порівняння показників МЩКТ у хворих на АС із остеопенією та остеопорозом ПВХ виявило інші тенденції. При остеопенії ПВХ (табл. 11) кожен відділ стегнової кістки та усе проксимальне стегно мали суттєво меншу МЩКТ, ніж у хребті, з мінімальним показником у трикутнику Варда. Проте це не мало впливу на порівняння з молодими дорослими та однолітками.

Таблиця 11

## Показники кісткової маси при остеопенії поперекового відділу хребта

Параметр	Поперековий відділ хребта, n=34	Ділянки проксимального відділу стегнової кістки			
		шийка, n=18	трикутник Варда, n=18	трохантер, n=18	загальний показник, n=18
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,07± 0,01	0,96± 0,03** <sup>(1,3)</sup> , * <sup>(4)</sup>	0,81± 0,04*** <sup>(1,5)</sup>	0,85± 0,04*** <sup>(1)</sup> , * <sup>(5)</sup>	0,97± 0,04* <sup>(1)</sup>
При порівнянні з молодими дорослими, %	88,00± 0,92	90,17± 2,98	84,61± 4,38	91,22± 4,12	89,00± 3,74
При порівнянні з однолітками, %	91,74± 1,02	96,17± 3,24	92,72± 4,42	96,17± 4,34	93,94± 4,06

Аналогічні дані отримані нами і при зіставленні вивчених параметрів у хворих на АС із остеопорозом ПВХ (табл. 12).

Таблиця 12

## Показники кісткової маси при остеопорозі поперекового відділу хребта

Параметр	Поперековий відділ хребта, n=26	Проксимальний відділ стегнової кістки			
		шийка, n=12	трикутник Варда, n=12	трохантер, n=12	загальний показник, n=12
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,86± 0,02	0,82± 0,04** <sup>(3)</sup>	0,63± 0,04*** <sup>(1,5)</sup>	0,73± 0,04** <sup>(1)</sup>	0,83± 0,04
При порівнянні з молодими дорослими, %	69,96± 1,81	76,75± 4,08	66,08± 3,88	75,33± 3,23	76,00± 3,21
При порівнянні з однолітками, %	73,81± 1,87	81,58± 3,99	72,67± 3,88	78,75± 3,03	80,08± 3,19

Із отриманих нами даних випливає, що МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки завжди, за винятком хворих на АС з остеопорозом ПВХ, достовірно нижча, ніж у ПВХ. Не маючи самостійного значення, цей параметр є лише окремою характеристикою розподілу мінеральних речовин у кістковій тканині. Показник відмінності МЩКТ від молодих дорослих як критерій градацій стану кісткової маси, згідно з критеріями ВООЗ, виявив різноспрямовані зміни у групах хворих, утворених залежно від величини МЩКТ. Наявність достовірної відмінності МЩКТ ПВХ від аналогічного показника трикутника Варда (у хворих на АС з нормальною

величиною МЩКТ) і трикутника Варда та шийки стегна (у хворих на АС з підвищеною МЩКТ ПВХ) дозволяє висловити припущення, що саме у цих хворих показники МЩКТ ПВХ спотворені. Тому в таких випадках використання показника МЩКТ трикутника Варда є найбільш оптимальним для оцінки системних змін МЩКТ у хворих на АС, що відповідає даним більшості дослідників. При зменшеній кістковій масі (остеопенія та остеопороз), за тими ж міркуваннями, висновок про стан МЩКТ можна проводити за результатами дослідження ПВХ, чого у науковій літературі ми не знаходили. Отже, висновок про системні зміни МЩКТ у хворих на АС із остеопенією та остеопорозом ПВХ допустимо робити за результатами дослідження останнього, а у хворих з нормальною чи підвищеною МЩКТ – за дослідженням трикутника Варда.

#### **Динаміка змін мінеральної щільності кісткової тканини осевого скелета у хворих на анкілозуючий спондилоартрит**

У доступній нам літературі динамічні характеристики мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на анкілозуючий спондилоартрит (АС) проводяться або у загальній групі хворих [23], або аналізуються залежно від лабораторних параметрів [24]. Значно більше робіт присвячено статичній характеристиці МЩКТ хворих на АС, проте оприлюднені результати часто суперечливі [7, 25]. Разом з тим, темпи та напрямок змін МЩКТ у таких хворих має важливе значення як для вибору адекватного лікування, так і для прогнозу. На нашу думку, динамічні характеристики змін МЩКТ у хворих будь-якого профілю доцільно проводити тільки у співвідношенні із стадією захворювання, оскільки стадія захворювання не підлягає динамічним коливанням, завжди односпрямована і є єдиним компонентом клінічного діагнозу, який має морфологічні критерії, а, отже (нехай гіпотетично), виявляє більш тісний зв'язок із змінами МЩКТ – також, врешті-решт, морфологічним поняттям.

Протягом 3-36 місяців ми спостерігали за 32 хворими на центральну форму АС чоловіками віком 23-64 ( $41,9 \pm 2,7$ ) і тривалістю хвороби від 1 до 30 ( $8,7 \pm 1,6$ ) років. За період спостереження кожному пацієнту проводилося 2–3 одночасних денситометричних дослідження ПВХ та проксимального відділу стегнової кістки. Динамічні зрушення параметрів, що визначалися, вираховували шляхом віднімання останнього отриманого результату від вихідного та стандартизували його за тримісячним періодом (Д), враховуючи, що три місяці були найкоротшим періодом спостереження за хворими та потребами контролю за призначеним лікуванням (останні дані у це дослідження не увійшли).

Результати денситометричних параметрів МЩКТ ПВХ (табл. 13) та проксимального відділу стегнової кістки (табл. 14) хворих на АС І стадії наведені нижче.

Із таблиці видно, що усі хребці поперекового відділу характеризувалися односпрямованим, у бік зменшення, зрушенням МЩКТ, причому найменший темп цих змін спостерігався у першому хребці порівняно з другим та третім ( $P < 0,01$ ). Разом з тим, стандартизація цього показника відносно молодих дорослих призвела до нівелювання статичної відмінності у темпах зменшення кісткової маси ПВХ

Таблиця 13

**Динаміка змін основних характеристик МЦКТ ПВХ у хворих на анкілозуючий спондилоартрит I стадії**

Параметр	Хребці поперекового відділу, n=10				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1-4</sub>
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	-0,0038± 0,0004	-0,0091± 0,0013	-0,0085± 0,0011	-0,0056± 0,0023	-0,0050± 0,0015
Δ порівняно з молодими дорослими, %	-0,51± 0,08	-0,77± 0,11	-0,66± 0,12	-0,60± 0,24	-0,54± 0,08
Δ порівняно з однолітками, %	-0,34± 0,11	-0,60± 0,13	-0,74± 0,14	-0,42± 0,10	-0,46± 0,09
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	-0,1974± 0,1124	-0,1311± 0,0150	-0,3480± 0,0605	-0,3820± 0,0949	-1,0418± 0,2407

Примітка. Тут і далі знаком (-) показано зменшення параметра.

пацієнтів, проте порівняно з кістковою масою однолітків, четвертий хребець зазнавав суттєво ( $p < 0,05$ ) більших втрат, ніж перший. Вміст мінералів у кістковій тканині ПВХ також зазнавав втрат, причому порівняльне зменшення мінеральних речовин у другому було суттєво меншим, ніж у третьому ( $p < 0,01$ ) та четвертому ( $p < 0,05$ ) хребцях.

Порівняння вищенаведених даних із такими, отриманими при динамічному дослідженні проксимального відділу стегна, свідчать про те, що у останньому відбуваються аналогічні за напрямком, проте значно інтенсивніші зміни. Особливу увагу привертає інтенсивніше зменшення показника порівняння МЦКТ із однолітками, ніж молодими дорослими, що є свідченням інтенсивного впливу захворювання на величину кісткової маси.

Таблиця 14

**Динаміка змін основних характеристик МЦКТ проксимального відділу стегна у хворих на анкілозуючий спондилоартрит I стадії**

Параметр	Проксимальний відділ стегна, n=10				
	шийка	трикутник Варда	трохантер	стовбур	загальний показник
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	-0,0248± 0,0039	-0,0269± 0,0018	-0,0193± 0,0017	-0,0207± 0,0011	-0,0190± 1,0011
Δ порівняно з молодими дорослими, %	-1,61± 0,26	-2,76± 0,17	-1,83± 0,07	–	-1,54± 0,13
Δ порівняно з однолітками, %	-4,10± 1,66	-5,48± 2,09	-2,94± 0,85	–	-3,86± 1,53
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	-0,2276± 0,0897	-0,1750± 0,0665	-0,9393± 0,4018	-0,9376± 0,4204	-0,8681± 0,0874

Серед пацієнтів у II стадії захворювання МЦКТ хоча і зменшувалася приблизно із тією ж швидкістю, що і при I стадії, почали спостерігатися хворі, у яких вивчені показники починали зростати, що і вплинуло на збільшення похибки середніх величин (табл. 15).



Таблиця 15

**Динаміка змін основних характеристик МЦКТ ПВХ у хворих на анкілозуючий спондилоартрит II стадії**

Параметр	Хребці поперекового відділу, n=11				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1-4</sub>
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	-0,0104± 0,0068	-0,0054± 0,0053	-0,0054± 0,0054	-0,0074± 0,0199	-0,0073± 0,0082
Δ порівняно з молодими дорослими, %	-0,90± 0,58	-0,41± 0,42	-0,40± 0,42	0,30± 0,85	-0,37± 0,44
Δ порівняно з однолітками, %	-0,84± 0,62	-0,43± 0,49	-0,40± 0,46	0,39± 0,93	-0,34± 0,49
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	0,0014± 0,1180	0,1004± 0,1256	-0,1334± 0,1238	0,0914± 0,3004	0,2840± 0,4265

У четвертому поперековому хребці спостерігалось хоча і статистично не достовірне, проте зростання більшості вивчених показників; почав зростати показник вмісту мінералів у кістковій тканині усіх, за винятком третього, хребців та усього ПВХ в цілому.

У проксимальному відділі стегнової кістки цих же хворих (табл. 16) вказані тенденції не виявлялися. Усі вивчені показники мінеральної щільності продовжували зменшуватися, хоча з меншим динамізмом, ніж у пацієнтів у I стадії захворювання. Порівняльний аналіз денситограм показав, що у хворих із приростом МЦКТ ПВХ ці явища не спостерігалися у стегні: кісткова маса останнього продовжувала зменшуватися.

Таблиця 16

**Динаміка змін основних характеристик МЦКТ проксимального відділу стегна у хворих на анкілозуючий спондилоартрит II стадії**

Параметр	Проксимальний відділ стегна, n=11				
	шийка	трикутник Варда	трохантер	стовбур	загальний показник
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	-0,0029± 0,0006	-0,0036± 0,0007	-0,0030± 0,0008	0,0042± 0,0012	0,0032± 0,0007
Δ порівняно з молодими дорослими, %	-0,28± 0,06	-0,36± 0,07	-0,31± 0,07	—	-0,31± 0,07
Δ порівняно з однолітками, %	-0,38± 0,08	-0,50± 0,13	-0,44± 0,14	—	-0,41± 0,10
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	-0,0130± 0,0069	-0,0026± 0,0087	-0,0865± 0,0460	-0,0479± 0,0304	-0,0416± 0,0305

При дослідженні МЦКТ ПВХ та проксимального відділу стегнової кістки усі параметри МЦКТ у ПВХ хворих на АС III стадії (табл. 17) характеризувалися позитивною динамікою. Додатковий аналіз денситограм показав, що тільки у одного хворого спостерігалось зменшення ряду показників у другому поперековому хребці. На відміну від ПВХ, у цих же хворих у стегнової кістки спостерігалися протилежні явища, проте аналогічні таким у тому ж регіоні хворих із II стадією (табл. 18).

Таблиця 17

**Динаміка змін основних характеристик МЦКТ ПВХ у хворих на анкілозуючий спондилоартрит III стадії**

Параметр	Хребці поперекового відділу, n=11				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1-4</sub>
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,0086± 0,0083	0,0353± 0,0132	0,0037± 0,0110	0,0086± 0,01668	0,0128± 0,0053
Δ порівняно з молодими дорослими, %	0,77± 0,70	1,82± 0,80	0,36± 0,90	1,79± 0,72	1,14± 0,38
Δ порівняно з однолітками, %	0,62± 0,69	1,71± 0,82	0,27± 0,88	1,81± 0,67	1,09± 0,30
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	0,3413± 0,1294	0,06806± 0,2508	0,3645± 0,5067	0,2023± 0,1663	1,0296± 0,4171

Таблиця 18

**Динаміка змін основних характеристик мінеральної щільності кісткової тканини (стандартизовано на 3 місяці) у хворих на анкілозуючий спондилоартрит III стадії**

Параметр	Проксимальний відділ стегна, n=11				
	шийка	трикутник Варда	трохантер	стовбур	загальний показник
Δ мінеральної щільності кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	-0,0013± 0,0003	-0,0018± 0,0008	-0,0009± 0,0002	-0,0002± 0,0004	-0,0005± 0,0002
Δ порівняно з молодими дорослими, %	-0,15± 0,03	-0,22± 0,09	-0,12± 0,03	—	-0,07± 0,02
Δ порівняно з однолітками, %	-0,14± 0,04	-0,24± 0,11	-0,10± 0,02	—	-0,06± 0,03
Δ вмісту мінералів у кістковій тканині, г	-0,0064± 0,0087	-0,0075± 0,0030	-0,0144± 0,0115	-0,0068± 0,0057	-0,0433± 0,0189

Разом з тим, інтенсивність зменшення кісткової маси проксимального відділу стегна у хворих на АС III стадії, порівняно із I та II стадіями, продовжувала зменшуватися. Отримані нами дані свідчать про те, що зміни МЦКТ у хворих на АС носять системний характер, а не обмежуються топікою ураження (хребет), що не суперечить даним більшості дослідників [6, 22], хоча є свідчення відсутності системних змін МЦКТ при цьому захворюванні [23]. Особливістю є те, що динаміка МЦКТ ПВХ та проксимального – стегна односпрямована лише у першій стадії захворювання, а далі – має протилежну спрямованість. На нашу думку, зміни МЦКТ проксимального відділу стегнової кістки є відображенням перманентного імунотоксичного запалення, типового для хронічних ревматичних захворювань суглобів (показано, що і сорокарічна тривалість АС супроводжується активністю запального процесу [26]). У недавньому дослідженні J.F. Maillefer та співавт. [24] стверджується про прогресуюче, у процесі дворічного динамічного спостереження, зменшення МЦКТ проксимального відділу стегна при відносній стабільності показників ПВХ. Наші результати виявилися б подібними при аналізі усієї групи хворих на АС у цілому

(як проводили вказані дослідники), а не розподіленою на стадії захворювання. Відмінність і навіть протилежна спрямованість показників МЩКТ ПВХ у пацієнтів із різними стадіями захворювання зумовлена, на нашу думку, переважанням у першій стадії остеодеструктивних процесів (локальних остеопенії та остеопорозу), що поєднуються з одночасним, проте мінімальним, розвитком специфічного для цього захворювання синдесмофітозу, який приблизно на рівні II стадії захворювання у якості денситометричного артефакту лише мінімально поступається проявам остеопенії та остеопорозу у створенні денситометричної картини ПВХ. На рівні третьої стадії захворювання (одним із критеріїв якої, до речі, є наявність дужкоподібних остеофітів) новоутворена кальцифікована тканина стає домінуючою у денситометричній характеристиці ПВХ. Відповідно, денситометрія проксимального відділу стегна є єдиним об'єктивним засобом оцінки МЩКТ осевого скелета та одним із варіантів системних змін МЩКТ у хворих на АС. Таким чином, в умовах поліморфізму МЩКТ ПВХ здійснений нами підхід до групування хворих за стадіями захворювання є єдиним можливим, до того ж патогенетично обумовленим, шляхом для об'єктивізації досліджень усіх аспектів змін МЩКТ у хворих на АС.

#### Література

1. Чепой В.М. Воспалительные и дегенеративные заболевания позвоночника. – М.: “Медицина”. – 1978. – 282 с.
2. Kanis J.A., the WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report// *Osteoporosis int.* – 1994. – № 4. – P. 368-381.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей М.: “Издатель Мокеев”. – 2000. – 196 с.
4. Полулях М.В., Герасименко С.І., Пашков Е.П., Гужевський І.В. Стан кісткової тканини у хворих анкілозуючим спондилоартритом за даними ультразвукової денситометрії// *Проблеми остеології.* – 2000. – № 3. – С. 63-64.
5. Mitra D., Elvins D.M., Speden D.J., Collins A.J. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density// *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – Vol. 39, № 1. – P. 85-89.
6. Mitra D., Elvins D.M., Collins A.J. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures// *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 10. – P. 2201-2204.
7. El Maghraoui A., Borderie D., Cherruau B. et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis// *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 10. – P. 2205-2209.
8. Lee H.I., Schlotzhauer T., Ott S.M. et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis// *Am. J. Med.* – 1997. – Vol. 103, № 3. – P. 233-241.
9. Сміян С.І., Масик О.М. Сучасна діагностика змін мінеральної щільності кісткової тканини з використанням методу двофотонної рентгенівської денситометрії та лікарська тактика у хворих на ревматичні захворювання суглобів: Методичні рекомендації – Тернопіль: “Укрмедкнига”. – 2001. – 24 с.
10. Bagge E., Bjelle A., Eden S., Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Goteborg // *J Rheumatol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 1218-1222.

11. Wakat D.K., Johnson R.E., Krzywicki H.J., Gerbert L.I. Correlation between body volume and body mass in man // *Amer. J. Clin. Nutr.*– 1971.– Vol. 24, № 11.– P. 1308-1312.
12. Keys A., Fidanza F., Karnoven M.J. Indices of relative weight and obesity // *J. Chron. Dis.*– 1972.– Vol. 25, № 6/7.– P. 329-343.
13. Venerjee S., Sen R. (1957) – цит. за Б.А.Нікітюком: Нікітюк Б.А. Антропометрия.– БМЭ, т. 2, 1975.– С. 61-64.
14. Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight // *J. Clin. Path.*–1966.– Vol.19.– P. 389-391.
15. Клиорин А.И., Алякринский В.В. Зрительное восприятие устной речи нормально слышащими людьми различных соматических типов конституции // *Физиология человека.*– 1987.– №2.– С. 207-217.
16. Острополец С.С., Золотова Л.И., Ханин Ю.Б., Золотова Ш.М. Некоторые методологические вопросы изучения аномалий конституции у детей // *Методологические проблемы развития медицины и здравоохранения в условиях ускорения научно-технического прогресса.*– Донецк, 1986.– С. 102-104.
17. Liu G., Peacock M., Eilam O. et al. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women// *Osteoporos Int.*– 1997.– Vol. 7, № 6.– P. 564-569.
18. Bronson W.D., Walker S.E., Hillman L.S. et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.*– 1998.– Vol. 25, № 5.– P. 929-935.
19. de Vlam K., Mielants H., Veys E.M. Involvement of the zygapophyseal joint in ankylosing spondylitis: relation to the bridging syndesmophyte// *J. Rheumatol.*– 1999.– Vol. 26, № 8.– P. 1738-1745
20. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология.– Москва: “Медицина”, 1989.– 591 с.
21. Meirelles E.S., Borelli A., Camargo O.P. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss// *Clin. Rheumatol.*– 1999.– Vol. 18.– № 5.– P. 364-368.
22. Singh A., Bronson W., Walker S.E. et al. Relative value of femoral and lumbar bone mineral density assessments in patients with ankylosing spondylitis. *South Med. J.*– 1995.– Vol. 88, № 9.– P. 939-943.
23. Dos Santos F.P., Constantin A., Laroche M. et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.*– 2001.– Vol. 28.– № 3.– P. 547-549.
24. Maillefer J.F., Aho L.S., El Maghraoui A. et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study// *Osteoporosis Int.*– 2001.– Vol. 12, № 7.– P. 605-609.
25. Toussirot E., Ricard-Blum S., Dumoulin G. et al. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis// *Rheumatology (Oxford).*– 1999.– Vol.38, № 1.– P. 21-27.
26. Taylor A.L., Balakrishnan C., Calin A. Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis// *Arthritis Rheum.*– 1998.– Vol. 41, № 6.– P. 1119-1125.

## 8.2. Ревматоїдний артрит у дорослих

Структурно-функціональні зміни кісткової тканини виступають важливим патогенетичним компонентом, що супроводжує та ускладнює перебіг ревматоїдного артриту (РА) [1-3]. Прогресування змін кісткової маси при цьому захворюванні накладає вагомий відбиток на перебіг недуги, сприяє швидкому прогресуванню функціональної недостатності суглобів та розвитку інвалідизації хворих, як правило, у віці найвищої соціальної активності. З появою нових можливостей прецизійної діагностики стану кісткової маси за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії з'явилися можливості для проведення комплексних досліджень з визначення закономірностей змін мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з РА з метою розробки оптимальних схем профілактики та лікування.

З медико-соціальної точки зору у доступній нам літературі вкрай недостатньо надається уваги впливу змін кісткової маси на перебіг та наслідки захворювання. Що є остеодefіцит: обов'язковий, проте не значущий атрибут недуги, чи той же прояв хвороби, що ускладнює її наслідки? На це питання відповідь не тільки не сформульована, але і вкрай мало спроб її сформулювати єдиний аспект, що має достатнє висвітлення, є частота та закономірності виникнення переломів у таких хворих. Якщо розглядати інциденти переломів як найбільш грізні медико-соціальні прояви РА, то більшість авторів вважає високою частоту не тільки зниження системної МЩКТ, але і збільшення ризику перелому [4-7]. Значна поширеність захворювання (на РА страждає близько 1 % населення світу [8]; в Україні [9] зареєстровано близько 140 000 хворих) переважно у молодому та зрілому віці, автоімунний механізм розвитку, локальне та системне ураження кісткової тканини, схильність до прогресування та хронізації, що призводить до ранньої інвалідності хворих, а також додаткові витрати, пов'язані із зниженням якості життя через постійні больові відчуття, порушенням здатності до самообслуговування, значними витратами на медикаменти, що, в цілому, створює значні соціально-медичні проблеми на рівні особи, сім'ї та суспільства [10].

За літературними даними, поширеність змін МЩКТ серед пацієнтів із РА висока [11] і діагностується вже на початку захворювання [5] (у половини хворих – поза залежністю від прийому глюкокортикостероїдів [7]. Так, при дослідженні великої групи жінок, хворих на РА, виявили, що співвідношення поширеності остеопору та остеопенії складає 16,8:45,8, 14,7:54,5 та 14,7:55,5 для поперекового відділу хребта, стегнової кістки та шийки стегна, відповідно, причому на глибину остеодefіциту мали прямий вплив вік, наявність менопаузи та дози прийнятих глюкокортикоїдів [6]. У іншому дослідженні жінок, хворих на РА, віком 20-70 років зазначили, що МЩКТ шийки стегна була зменшена у віці 50-59 років на 4,2 %, а у віці 60-70 років – на 5 % порівняно із референтною популяцією. МЩКТ усієї стегнової кістки була зменшена на 3,7, 6,0 та 8,5 % у вікових групах 40-49, 50-59 та 60-70 років, відповідно. Визначено дворазове збільшення частоти остеопору у всіх вікових групах хворих на РА порівняно з референтною популяцією з коливаннями від 0 до 28,6 % у шийці стегна, від 0 до 29,9 % – у стегні в цілому та від 1,8 до 31,5 % у поперековому відділі хребта [12]. При дослідженні 925 хворих на РА виявили частоту остеопору у поперековому відділі хребта 28,8 % та проксимальному відділі

стегна – 36,2% [13]. У наступній роботі, за результатами обстеження 72 хворих на РА, виявили остеопороз у 37, остеопенію у 22 та нормальну МЩКТ у 14 пацієнтів. Із результатами денситометрії корелювали тривалість захворювання та менопаузи, стадія захворювання [14]. Разом з тим, дані про порівняльну швидкість зменшення мінеральної щільності кісткової тканини осьового скелета залежно від збереження менструальної функції у таких хворих нечисленні [15].

Деякі автори вважають дуже великою поширеністю остеопорозу у чоловіків, хворих на РА [16]. У іншому дослідженні чоловіків статистично значуще зменшення МЩКТ виявлене тільки у групі 60-70-річного віку (на 5,2% – у шийці стегна і на 6,9% – у стегні в цілому). Загальна кількість хворих із показником Z (стандартне відхилення від однолітків), зменшеним на 1 і більше становила 30,9% (21,6-40,2%) у поперековому відділі хребта, 30,8% (21,3-40,3%) у шийці стегна та 33,0% (23,3-42,7%) – у стегні в цілому. Цікаво, що як у жінок, так і у чоловіків суттєвих змін МЩКТ у поперековому відділі хребта виявлено не було [17]. Аналогічні дані отримані в іншому дослідженні, за результатами якого прояви остеодefіциту у чоловіків та жінок у постменопаузальному віці більше поширені у проксимальному відділі стегна та променевої кістці, ніж у хребті [18].

Таким чином, результати досліджень поширеності та особливостей морфофункціональних змін кісткової маси у хворих на РА суперечливі. Одна з причин цього полягає, на нашу думку, у відсутності єдиного методичного підходу до формування груп досліджуваних хворих, хоча відомо, що найбільшою однорідністю характеризуються пацієнти, згруповані за морфологічним критерієм, принаймні одним з яких є зміна кісткової маси. Видається, що вищевикладене є головною причиною неоднозначності, а часом і суперечливості у характеристиках та тлумаченнях феномену змін мінеральної щільності, що супроводжує РА.

Під нашим спостереженням перебувало 139 чоловіків та жінок, хворих на РА. Діагноз встановлювався за критеріями АРА [19]. Вікова та статева характеристика обстежених хворих представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Вікова та статева характеристика досліджених хворих

Вік хворих, стать	Ревматоїдний артрит	
	Кількість хворих	Відсоток хворих
Жінки		
До 30 років	15	13,5
31-40 років	27	24,3
41-50 років	40	36,1
51-60 років	22	19,8
61 рік та старші	7	6,3
Чоловіки		
До 30 років	7	25,0
31-40 років	4	14,3
41-50 років	8	28,5
51-60 років	5	17,9
61 рік та старші	4	14,3

Переважає частина обстежених жінок (66) були у фертильному віці, 45 жінок були у періоді природної постменопаузи. Переважну кількість пацієнтів обох статей склали хворі працездатного віку із тривалістю захворювання від 0,5 до 30 (у середньому –  $(8,3 \pm 0,5)$  років).

Клінічні особливості обстежених нами хворих представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

#### Клінічна характеристика обстежених хворих

	Кількість хворих	Відсоток хворих
Активність		
I ступеня	70	50,4
II ступеня	51	36,7
III ступеня	18	12,9
Стадія		
I	38	27,3
II	80	57,6
III	19	13,7
IV	2	1,4
Функціональна недостатність		
I ступеня	28	20,1
II ступеня	102	73,4
III ступеня	9	6,5
Клініко-анатомічна характеристика		
моноартрит	–	–
олігоартрит	5	3,60
поліартрит	134	94,40
Клініко-імунологічна характеристика		
серопозитивний	93	66,91
серонегативний	46	33,09

Як видно із таблиці, у дослідження були включені хворі переважно у початковій або розгорнутій стадії захворювання, переважаючий показник ФНС знаходився у I-II ступені. Залежно від статі поширеність на напрямки змін кісткової маси у хворих на РА розподілилися наступним чином (табл. 3).

Таблиця 3

#### Частота змін мінеральної щільності кісткової тканини обстежених хворих на ревматоїдний артрит залежно від статі

Стан мінеральної щільності кісткової тканини	Жінки, n=111		Чоловіки, n=28	
	кількість хворих	відсоток хворих	кількість хворих	відсоток хворих
Нормальна	23	20,7	3	10,7
Остеопенія:	57	51,4	16	57,2
у т. ч. I ст.	16	28,1	5	31,3
у т. ч. II ст.	23	40,3	4	31,3
у т. ч. III ст.	18	31,6	7	37,4
Остеопороз	31	27,9	9	32,1



Із таблиці видно, що спостерігається певний статевий диморфізм у розподілі змін МЩКТ між представниками обох статей, хворих на РА. Несподіваним є те, що частота нормальної МЩКТ серед хворих на РА більша у жінок, ніж у чоловіків, а остеопенії та остеопорозу – менша.

Характеристика частоти змін МЩКТ у хворих на РА жінок залежно від збереження менструальної функції, що є вагомим фактором нормального ремоделювання кісткової тканини, наведена у табл. 4.

Таблиця 4

**Частота змін мінеральної щільності кісткової тканини у жінок**

Група жінок, n=111	Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини									
	нормальна		остеопенія						остеопороз	
			у т.ч. I ступеня			у т.ч. II ступеня				
	кількість хворих	відсоток хворих	кількість хворих	відсоток хворих	кількість хворих	відсоток хворих	кількість хворих	відсоток хворих	кількість хворих	відсоток хворих
до менопаузи	20	18,0	10	9,0	13	11,7	11	9,9	12	10,8
у постменопаузі	3	2,7	6	5,4	10	9,0	7	6,3	19	17,2

Із таблиці видно, що переважаючим станом кісткової тканини у жінок із збереженою менструальною функцією була нормальна МЩКТ, а частота кожного з проявів остеодefіциту була приблизно однаковою. У жінок у постменопаузі частота остеодefіциту збільшувалася із його поглибленням.

Нормальна МЩКТ спостерігалася головним чином у осіб молодого віку. В той же час у цих же хворих ми спостерігали і суттєву частоту розвитку остеопорозу. Додатковий аналіз медичної документації виявив, що усі вони характеризувалися тривалим перебігом захворювання, яке почалося у період становлення піку кісткової маси.

Переважаючим станом МЩКТ серед хворих на РА із функціональною недостатністю суглобів I ступеня (29 пацієнтів) була нормальна МЩКТ або помірна остеопенія. При другому ступені (102 хворих) відзначався відсотковий перерозподіл із зміщенням в бік вираженої остеопенії та остеопорозу. Переважним станом МЩКТ при III ступені функціональної недостатності поставав остеопороз. Розподіл хворих на РА за статевими ознаками і, додатково, жінок – залежно від збереженої менструальної функції, виявив, що у чоловіків початкові порушення функції суглобів спостерігалися переважно при нормальній МЩКТ та помірній остеопенії, в той час як зростання частоти функціональної недостатності суглобів II-III ступенів значно збільшувалося при остеопенії III ступеня та остеопорозі. Такі ж тенденції виявлені у жінок клімактеричного віку. Разом з тим, у фертильних частота виявлення функціональної недостатності суглобів першого ступеня хоча і зменшувалася з поглибленням остеодefіциту, проте виявлялася і при розвитку остеопорозу.

У обстежених нами хворих із збільшенням тривалості захворювання спостерігалось зменшення частоти виявлення нормальної МЩКТ та остеопенії I-II ступеня із відповідним зростанням частоти остеопенії III ступеня та остеопорозу. Додатковий аналіз виявив, що нормальна МЩКТ спостерігалася головним чином у чоловіків, а також у жінок в періоді до менопаузи при тривалості захворювання до 10 років. В той же час остеопороз найчастіше виявлявся у жінок клімактеричного віку незалежно від тривалості захворювання.

Зростання показника стадії захворювання як у чоловіків, так і у жінок асоціюється із поглибленням остеодefіциту, що найбільш переконливо у групі жінок в періоді менопаузи, де нормальна МЩКТ реєструвалася найрідше, а остеопороз – найчастіше.

Загальна характеристика стану МЩКТ обстежених хворих представлена у табл. 5.

Таблиця 5

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на ревматоїдний артрит**

Показник	Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини		
	нормальна, n=29	остеопенія, n=71	остеопороз, n=39
	1	2	3
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,20±0,02*** <sup>(2,3)</sup>	1,04±0,01*** <sup>(3)</sup>	0,80±0,03
Порівняно з молодими дорослими, %	101,65±1,36*** <sup>(2,3)</sup>	87,51±0,55*** <sup>(3)</sup>	72,38±2,17
T, умовні одиниці	0,18±0,13*** <sup>(2,3)</sup>	-1,25±0,05*** <sup>(3)</sup>	-2,83±0,23
Порівняно з однолітками, %	102,58±1,61*** <sup>(2,3)</sup>	90,89±0,81*** <sup>(3)</sup>	79,36±1,93
Z, ум. одиниці	0,23±0,16*** <sup>(2,3)</sup>	-0,92±0,07*** <sup>(3)</sup>	-1,91±0,20
Вміст мінералів у кістці, г	66,98±1,99*** <sup>(2,3)</sup>	58,05±0,88*** <sup>(3)</sup>	43,56±1,80

Примітка. Тут і далі: різниця достовірна: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001. У дужках вказана група, з якою проводилося порівняння.

Із таблиці видно, що вивчені параметри кісткової маси хворих прогресивно та достовірно зменшувалися в міру поглиблення градацій остеодefіциту. Характеристика морфометричних параметрів поперекового відділу хребта у обстежених пацієнтів представлені у табл. 6.

У хворих на РА площа поперекового відділу хребта за напрямком зменшувалася пропорційно падінню кісткової маси, причому достовірно – при порівнянні хворих з нормальною МЩКТ та остеопорозом. Вказані зміни відбувалися, головним чином, за рахунок зменшення горизонтальних розмірів.

Чоловіки характеризуються достовірно більшими розмірами поперекового відділу хребта порівняно з жінками, що є відбитком відмінностей у антропометричних показниках (табл. 7).

Таблиця 6

**Морфометричні показники поперекового відділу хребта  
у хворих на ревматоїдний артрит**

Показник	Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини		
	нормальна, n=29	остеопенія, n=71	остеопороз, n=39
	1	2	3
Площа, см <sup>2</sup>	54,77±0,99 <sup>*(3)</sup>	55,63±0,73 <sup>***(3)</sup>	50,72±1,36
Висота, см	13,41±0,12	13,54±0,09 <sup>*(3)</sup>	12,94±0,25
Ширина, см	4,08±0,05 <sup>*(3)</sup>	4,11±0,03 <sup>***(3)</sup>	3,90±0,06
Відношення вмісту мінералів у кістці до середньої ширини хребців, г/см	16,07±0,30 <sup>****(2,3)</sup>	14,08±0,13 <sup>****(3)</sup>	11,00±0,36

Таблиця 7

**Морфометричні параметри поперекового відділу хребта хворих  
на ревматоїдний артрит залежно від статі**

Параметр	Стать хворих		p
	Жінки, n=111	Чоловіки, n=28	
Площа, см <sup>2</sup>	53,08±0,63	57,80±1,47	<0,01
Висота, см	13,26±0,10	13,71±0,21	?0,05
Ширина, см	4,00±0,03	4,20±0,07	<0,01

Примітка. p – достовірність відмінності між чоловіками та жінками.

Величини МЦКТ достовірно найменші у першому хребці порівняно з іншими. Зіставлення за критерієм “молоді-дорослі” виявило відмінності між першим та третім поперековим хребцем у хворих. Такі ж закономірності характеризували порівняння за показником T та Z (табл. 8).

Таблиця 8

**Розподіл показників мінеральної щільності кісткової тканини серед хребців  
поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит з нормальною кістковою масою**

Показник	(n=26) Хребці поперекового відділу				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,11± 0,02 <sup>****(2,3,4,5)</sup>	1,21± 0,02	1,25± 0,02	1,23± 0,02	1,20± 0,02
Порівняно з молодими дорослими, %	93,92± 4,03 <sup>*(3)</sup>	100,27± 1,35	103,77± 1,36	102,08± 1,66	101,65± 1,36
T, умовні одиниці	-0,17± 0,14 <sup>*(3)</sup>	0,03± 0,13	0,38± 0,14	0,19± 0,17	0,18± 0,13
Порівняно з однолітками, %	99,04± 1,74 <sup>*(3)</sup>	100,92± 1,49	104,92± 1,67	102,88± 1,88	102,58± 1,61
Z, ум. одиниці	-0,11± 0,16 <sup>*(3)</sup>	0,09± 0,15	0,47± 0,16	0,25± 0,18	0,23± 0,16
Вміст мінералів у кістці, г	13,38± 0,43 <sup>****(2,3,4)</sup>	15,59± 0,47 <sup>****(3,4)</sup>	18,60± 0,57	19,31± 0,66	66,98± 1,99

Аналіз морфометричних параметрів поперекового відділу хребта за умов нормальної кісткової маси (табл. 9) свідчить про те, що у хворих на РА зберігається природне збільшення лінійних розмірів хребців у напрямку від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub> за винятком висоти L<sub>4</sub>, що відобразилося і на відсутності очікуваного прогресивного збільшення відношення вмісту мінералів у кістці до ширини у L<sub>4</sub>. Очевидно, що це результат відносного дефіциту приросту вмісту мінералів у кістці у L<sub>4</sub> щодо приросту ширини. Це дає змогу передбачати переважне ураження цього хребця порівняно з іншими поперекового відділу.

Таблиця 9

**Розподіл морфометричних параметрів хребців поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит (n=26)**

Показник	Хребці поперекового відділу				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
	1	2	3	4	5
Площа, см <sup>2</sup>	11,76± 0,21** <sup>(2)</sup> ,*** <sup>(3,4)</sup>	12,81± 0,26*** <sup>(3,4)</sup>	14,70± 0,33	15,51± 0,35	54,77± 0,99
Висота, см	3,17± 0,04* <sup>(2)</sup> , *** <sup>(3,4)</sup>	3,30± 0,05** <sup>(3)</sup>	3,52± 0,05	3,42± 0,05	13,41± 0,12
Ширина, см	3,71± 0,04** <sup>(2)</sup> , *** <sup>(3,4,5)</sup>	3,87± 0,04*** <sup>(3,4)</sup> , ** <sup>(5)</sup>	4,17± 0,06*** <sup>(4)</sup>	4,54± 0,08*** <sup>(5)</sup>	4,08± 0,05
Відношення вмісту мінералів у кістці до ширини, г/см	3,50± 0,07*** <sup>(2,3,4)</sup>	4,00± 0,09** <sup>(3)</sup>	4,37± 0,09	4,16± 0,10	16,07± 0,30

Дані про стан МЦКТ поперекового відділу хребта у хворих з остеопенією наведені у табл. 10. Із таблиці видно, що продовжує спостерігатися прогресивне

Таблиця 10

**Розподіл показників мінеральної щільності кісткової тканини серед хребців поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит з остеопенією (n=73)**

Показник	Хребці поперекового відділу				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,096± 0,01*** <sup>(2,3,4,5)</sup>	1,03± 0,02** <sup>(3)</sup>	1,09± 0,01*** <sup>(5)</sup>	1,07± 0,02	1,04± 0,01
Порівняно з молодими дорослими, %	84,75± 0,76*** <sup>(3)</sup> , *( <sup>4</sup> ), ** <sup>(5)</sup>	86,42± 0,69*** <sup>(3)</sup>	89,82± 0,69* <sup>(4)</sup> , ** <sup>(5)</sup>	87,42± 0,73	87,51± 0,55
T, умовні одиниці	-1,45± 0,07*** <sup>(3)</sup> , *( <sup>5</sup> )	-1,38± 0,07*** <sup>(3)</sup>	-1,03± 0,07** <sup>(4)</sup> , *( <sup>5</sup> )	-1,32± 0,07	-1,25± 0,05
Порівняно з однолітками, %	88,19± 0,92*** <sup>(3)</sup> , *( <sup>5</sup> )	89,78± 0,88** <sup>(3)</sup>	93,26± 0,89	90,30± 1,06	90,89± 1,06
Z, ум. одиниці	-1,13± 0,08*** <sup>(3)</sup>	-1,05± 0,08** <sup>(3)</sup>	-0,73± 0,08* <sup>(4)</sup>	-1,02± 0,10	-0,92± 0,07
Вміст мінералів у кістці, г	11,61± 0,25*** <sup>(2,3,4)</sup>	13,53± 0,25*** <sup>(3,4)</sup>	15,76± 0,23*** <sup>(4)</sup>	17,15± 0,29	58,05± 0,88

достовірне погіршення відносних та абсолютних показників у хворих на РА від першого до четвертого поперекового хребця. Найбільша відмінність за вивченими параметрами спостерігається у першому поперековому хребці, проте це не відобразилося на відмінностях у поперековому відділі хребта у цілому.

Морфометричні параметри дослідженого регіону представлені у табл. 11. Дані таблиці свідчать про збереження відміченого раніше прогресивного збільшення параметрів хребців від L<sub>1</sub> до L<sub>4</sub>, це ж стосується і відношення вмісту мінералів у кістці до ширини хребців.

Таблиця 11

**Розподіл морфометричних параметрів хребців поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит з остеопенією (n=73)**

Показник	Хребці поперекового відділу				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
	1	2	3	4	5
Площа, см <sup>2</sup>	12,01± 0,18*** <sup>(3,4)</sup>	14,42± 1,50	14,55± 0,19*** <sup>(4)</sup>	16,29± 0,26	55,63± 0,73
Висота, см	3,14± 0,03*** <sup>(2,3,4)</sup>	3,32± 0,03*** <sup>(3,4)</sup>	3,50± 0,03	3,58± 0,04	13,54± 0,09
Ширина, см	3,82± 0,03*** <sup>(3,4,5)</sup>	3,89± 0,04*** <sup>(3,4,5)</sup>	4,15± 0,04*** <sup>(4)</sup>	4,53± 0,04*** <sup>(5)</sup>	4,11± 0,03
Відношення вмісту мінералів у кістці до ширини, г/см	3,02± 0,05*** <sup>(2,3,4)</sup>	3,47± 0,04*** <sup>(3,4)</sup>	3,79± 0,04	3,77± 0,05	14,08± 0,13

У табл. 12 представлені дані про МЦКТ поперекового відділу хребта хворих на РА з остеопорозом. У цих хворих продовжує спостерігатися поліморфізм ураження окремих хребців: ступінь дефіциту МЦКТ та відношення вмісту мінералів у

Таблиця 12

**Розподіл показників мінеральної щільності кісткової тканини серед хребців поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит з остеопорозом (n=40)**

Показник	Хребці поперекового відділу				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>
	1	2	3	4	5
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,78± 0,02* <sup>(2,5)</sup> , ** <sup>(3)</sup> , *** <sup>(4)</sup>	0,84± 0,02	0,87± 0,02	0,89± 0,02	0,85± 0,02
Порівняно з молодими дорослими, %	68,08± 1,73	69,72± 1,86	72,00± 2,01	73,28± 2,01	71,10± 1,81
T, умовні одиниці	-3,12± 0,19	-3,19± 0,21	-2,92± 0,22	-2,78± 0,22	-2,95± 0,20
Порівняно з однолітками, %	76,36± 1,79	77,23± 1,87	80,10± 2,08	81,31± 2,22	79,36± 1,93
Z, ум. одиниці	-2,08± 0,18	-2,12± 0,21	-1,88± 0,22	-1,77± 0,23	-1,91± 0,20
Вміст мінералів у кістці, г	8,66± 0,37** <sup>(2)</sup> , *** <sup>(3,4)</sup>	10,25± 0,44* <sup>(3)</sup> , *** <sup>(4)</sup>	11,95± 0,54* <sup>(4)</sup>	13,79± 0,66	43,56± 1,80

кістці до ширини хребців достовірно посилюється від  $L_4$  до  $L_1$ . За усіма іншими параметрами вказані закономірності зберігаються тільки у формі тенденцій. Порівняння вивчених показників між хворими на РА з остеопорозом виявляло певний вираж напрямків змін порівняно з остеопенією. Так, не знайшли відмінності між групами хворих за порівнянням з молодими дорослими та показником Т.

Із даних табл. 13 видно, що продовжується прогресивне збільшення розмірів хребців у напрямку від  $L_1$  до  $L_4$ .

Таблиця 13

**Розподіл морфометричних параметрів хребців поперекового відділу у хворих на ревматоїдний артрит з остеопорозом (n=40)**

Показник	Хребці поперекового відділу				
	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$L_4$	$L_1-L_4$
	1	2	3	4	5
Площа, $\text{см}^2$	10,96± 0,26*(2), ***(3,4)	11,92± 0,29***(3,4)	13,47± 0,34***(4)	15,34± 0,46	50,72± 1,36
Висота, см	3,01± 0,06***(2), ***(3,4)	3,22± 0,05***(3,4)	3,41± 0,05	3,53± 0,10	12,94± 0,25
Ширина, см	3,66± 0,09*(3,5), ***(4)	3,70± 0,07*(3,5), ***(4)	3,94± 0,06***(4)	4,32± 0,07***(5)	3,90± 0,06
Відношення вмісту мінералів у кістці до ширини, г/см	2,38± 0,09***(2), ***(3,4)	2,80± 0,10*(4)	2,99± 0,10	3,15± 0,14	11,00± 0,36

Із даних табл. 14, де представлені показники хворих із нормальною кістковою масою, видно, що величини порівняльних показників у хворих на РА із нормальною МЦКТ відповідають параметрам поперекового відділу хребта, що свідчить про односпрямовані зміни МЦКТ.

Таблиця 14

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини проксимального відділу стегна у хворих на ревматоїдний артрит з нормальною кістковою масою (n=18)**

Показник	Проксимальний відділ стегнової кістки			
	Шийка	Трикутник Варда	Трохантер	Загальний показник
	1	2	3	4
Мінеральна щільність кісткової тканини, $\text{г}/\text{см}^2$	1,01± 0,04	0,91± 0,04	0,84± 0,03	1,04± 0,03
Порівняно з молодими дорослими, %	101,71± 3,61	99,24± 4,36	104,41± 3,27	104,35± 2,70
T, ум. одиниці	0,14± 0,30	-0,05± 0,31	0,35± 0,23	0,28± 0,21
Порівняно з однолітками, %	104,82± 3,47	105,41± 4,55	105,47± 3,13	105,35± 2,75
Z, ум. одиниці	0,38± 0,28	0,31± 0,31	0,38± 0,23	0,39± 0,21
Вміст мінералів у кістці, г	5,29± 0,28	2,78± 0,23	9,62± 0,50	32,40± 1,13

При остеопенії поперекового відділу хребта (табл. 15) зміни МЩКТ проксимального відділу стегна у хворих на РА наявні найнижчі параметри МЩКТ у трикутнику Варда ( $p < 0,001$ ) та трохантері ( $p < 0,01$ ) порівняно з загальним показником. Порівняння з аналогічними показниками поперекового відділу хребта вказує на те, що параметри проксимального відділу стегна свідчать про більш оптимальний стан МЩКТ цього регіону. Так, за показниками T та Z загальна оцінка проксимального відділу стегна у хворих на РА була у два та три ( $p < 0,01$ ) рази кращою, ніж хребта.

Таблиця 15

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини проксимального відділу стегна у хворих на ревматоїдний артрит з остеопенією поперекового відділу хребта (n=26)**

Показник	Проксимальний відділ стегнової кістки			
	Шийка	Трикутник Варда	Трохантер	Загальний показник
	1	2	3	4
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,84± 0,07	0,79± 0,03** <sup>(4)</sup>	0,74± 0,02*** <sup>(4)</sup>	0,93± 0,03
Порівняно з молодими дорослими, %	87,58± 4,66	80,46± 4,67* <sup>(4)</sup>	88,66± 4,97	92,67± 3,15
T, ум. одиниці	-0,69± 0,25	-1,07± 0,24	-0,54± 0,25	-0,60± 0,24
Порівняно з однолітками, %	93,66± 4,91	90,78± 5,18	90,86± 4,96	96,77± 3,11
Z, ум. одиниці	-0,08± 0,23	-0,33± 0,22	-0,33± 0,22	-0,23± 0,22
Вміст мінералів у кістці, г	4,64± 0,16	2,29± 0,11	9,61± 0,62	29,93± 1,07

Аналогічні результати отримані у хворих із остеопорозом поперекового відділу хребта (табл. 16).

Таблиця 16

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит з остеопорозом (n=16)**

Показник	Проксимальний відділ стегнової кістки			
	Шийка	Трикутник Варда	Трохантер	Загальний показник
	1	2	3	4
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,95± 0,14	0,86± 0,20	0,91± 0,21	1,04± 0,20
Порівняно з молодими дорослими, %	72,27± 3,35	59,13± 4,56	70,93± 4,72	71,14± 4,26
T, ум. одиниці	-2,27± 0,26	-2,95± 0,33	-2,31± 0,40	-1,69± 0,58
Порівняно з однолітками, %	80,33± 3,58	70,33± 4,81	75,78± 4,77	77,64± 4,50
Z, ум. одиниці	-1,43± 0,27	-1,77± 0,29	-1,80± 0,37	-1,66± 0,34
Вміст мінералів у кістці, г	4,37± 0,36	2,09± 0,20	7,61± 0,45	24,79± 1,20



Із таблиці видно, що за умов остеопорозу зміни МЩКТ проксимального відділу стегна у хворих на РА характеризувались остеопенією I-III ступенів. Найнижчі показники спостерігалися у трикутнику Варда та трохантері, проте ця відмінність не набула статистичної значущості.

Морфометричні показники проксимального відділу стегнової кістки представлені у табл. 17.

Таблиця 17

**Морфометричні показники проксимального відділу стегна у хворих на ревматоїдний артрит**

Стан мінеральної щільності кісткової тканини	Кількість хворих	Проксимальний відділ стегнової кістки			
		Шийка, см <sup>2</sup>	Трикутник Варда, см <sup>2</sup>	Трохантер, см <sup>2</sup>	Загальний показник, см <sup>2</sup>
Нормальна	РА, n=17	5,25±0,11	3,09±0,14	11,19±0,30	30,60±0,52
Остеопенія	РА, n=25	5,15±0,08	2,97±0,09	12,76±0,55	31,84±0,67
Остеопороз	РА, n=16	5,84±0,42	3,53±0,67	12,42±0,43	32,98±0,87

Із таблиці видно, що морфометричні показники відділів стегнової кістки не змінювались відповідно до ступеня остеопенії.

Постменопаузальний період у житті жінки виявляє вагомий негативний вплив на системний стан МЩКТ [20, 21]. На темпи втрати кісткової маси у таких жінок впливають загальні фактори: тривалість постменопаузального періоду, час і вид менопаузи (рання, природна чи хірургічна), наявність хронічних захворювань, що здатні вплинути на метаболізм кісткової тканини [22]. Вагоме значення надається індивідуальним особливостям формування (досягнення піку кісткової маси) та швидкості ремоделювання кісткової тканини у фертильному віці, а також напруженості кісткового ремоделювання у постменопаузальному віці [23].

У таблиці 18 подані характеристики МЩКТ поперекового відділу хребта жінок, хворих на РА.

Таблиця 18

**Показники кісткової маси поперекового відділу хребта жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності та тривалості постменопаузального періоду**

Показник	Групи хворих		
	фертильні жінки, n=65	жінки у постменопаузі	
		до 5 років, n=21	більше 5 років, n=24
	1	2	3
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	1,057±0,019	1,028±0,036 <sup>*(3)</sup>	0,929±0,031 <sup>***(1)</sup>
Порівняно з молодими дорослими, %	89,31±1,60	87,05±3,09 <sup>*(3)</sup>	78,29±2,53 <sup>***(1)</sup>
Порівняно з однолітками, %	102,857±12,49	91,29±2,95	88,17±2,76
Вміст мінералів у кістці, г	57,73±1,39	48,43±2,39 <sup>***(1)</sup>	48,20±2,34 <sup>***(1)</sup>

Із табл. 18 видно, що у фертильних жінок мінеральна щільність поперекового відділу хребта була достовірно ( $p < 0,001$ ) більшою, ніж у жінок з тривалістю пост-

менопаузального періоду більше 5 років. В той же час, цей показник при тривалому (більше 5 років) постменопаузальному періоді виявився суттєво меншим, ніж у жінок з тривалістю постменопаузи до 5 років. Аналогічні закономірності характеризують при порівнянні з молодими дорослими. Разом з тим, при порівнянні з однолітками вказані залежності збереглися тільки на рівні тенденцій. За вмістом мінералів у кістці, жінки у постменопаузальному періоді демонстрували суттєве ( $p < 0,001$ ) їх зменшення, проте за цим показником не відрізнялися між собою.

Аналогічним чином представлені характеристики кісткової маси проксимального відділу стегна (табл. 19).

Таблиця 19

**Показники кісткової маси проксимального відділу стегна жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності та тривалості постменопаузального періоду**

Показник	Групи хворих		
	Фертильні жінки, n=31	Жінки у постменопаузі	
		до 5 років, n=14	більше 5 років, n=14
	1	2	3
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см <sup>2</sup>	0,952±0,032	0,890±0,039	0,844±0,042 <sup>*(1)</sup>
Порівняно з молодими дорослими, %	92,36±1,96	88,54±1,52 <sup>***(1)</sup>	82,36±1,12 <sup>***(1)</sup>
Порівняно з однолітками, %	91,44±2,45	85,63±2,00 <sup>*(3)</sup>	79,54±1,42 <sup>***(1)</sup>
Вміст мінералів у кістці, г	29,73±1,24	27,10±1,12	24,06±1,09 <sup>***(1)</sup>

Із таблиці 19 видно, що спостерігається закономірність до зменшення вивчених параметрів у жінок постменопаузального періоду порівняно з фертильними, проте статистичної достовірності ця відмінність досягала не завжди. Так, у жінок з тривалістю постменопаузального періоду більше 5-ти років спостерігалось суттєве зменшення показника МЩКТ ( $p < 0,05$ ) порівняно з фертильними жінками. При застосуванні порівняння з молодими дорослими виявлялася така сама закономірність. Порівняння з однолітками виявило більші відмінності між вивченими групами жінок: статистична достовірність спостерігалася між фертильними та жінками із тривалістю постменопаузи більше 5-ти років ( $p < 0,001$ ) та між обома групами жінок у постменопаузальному періоді ( $p < 0,05$ ). Стосовно вмісту мінералів у кістці на фоні попередніх тенденцій тільки у жінок з тривалістю постменопаузального періоду більше 5-ти років відмічалася статистично достовірність з фертильними жінками ( $p < 0,001$ ). Таким чином, як сам постменопаузальний період, так і його тривалість накладають суттєвий відбиток на стан кісткової маси поперекового відділу хребта та проксимального – стегна.

Математична модель прогнозування мінеральної щільності кісткової тканини важлива, на нашу думку, для окреслення вагомості тих чи інших факторів перебігу захворювання та визначення, з більшою чи меншою вірогідністю, стану МЩКТ конкретної особи за умов відсутності засобів денситометрії. Для побудови моде-

лей ми користувалися такими параметрами як тривалість захворювання, активність (середньостатистичний показник за увесь період спостереження за хворим), стадія, функціональна недостатність суглобів, вік хворих. Крім того, при обґрунтуванні вибору типу моделей, кількості параметрів, включених у неї і величин точності виходили з того, що вони не повинні бути взаємозалежними, кількість параметрів повинна бути мінімальною, особливо якщо характер зв'язку дослідженого параметра із вивченими показниками близький. Для досягнення простоти моделей спочатку вивчали лінійні залежності досліджених параметрів. Якщо у цьому випадку спостерігалось значне відхилення від статистичних даних, використовували нелінійний, зокрема, поліноміальний зв'язок. Причому, для досягнення необхідної точності зв'язку досліджених параметрів з віком, застосовували поліном 3-го порядку. Побудовані моделі перевірялися на точність апроксимації як на повних наборах вхідних даних, так і на довільно виділених вибірках з цього набору. В результаті усі розроблені моделі досягли необхідної точності (середній ступінь відхилення становив менше 10% досліджених величин за модулем).

Для хворих на РА математична модель має вигляд:

$MЦКТ = f \cdot \text{вік}^3 + h \cdot \text{вік}^2 + b \cdot \text{вік} + x + d \cdot \text{показник стадії захворювання} + e \cdot \text{показник ступеня функціональної недостатності} + a \cdot \text{тривалість захворювання (повні роки)}$ .

Величини застосованих коефіцієнтів представлені у табл. 20.

Таблиця 20

**Величини коефіцієнтів моделі мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит**

Назва коефіцієнта	Величини коефіцієнтів		
	Чоловіки	Фертильні жінки	Жінки після менопаузи
f	-0,00018	-0,00018	-0,00018
h	0,00078	0,00078	0,00077
b	-0,0551	-0,0551	-0,0549
x	1,1570	1,157	1,156
d	0,0562	0,0561	0,0561
e	0,0402	0,0403	0,0795
a	0,0101	0,0102	0,0101

Середнє відхилення у запропонованій моделі (за модулем) становить 9,31% для чоловіків, 8,57% – для фертильних жінок та 7,73 для жінок у постменопаузальному періоді.

Таким чином, розроблені нами математичні моделі прогнозування величин кісткової маси дозволяють достатньо точно передбачити величину МЦКТ у конкретного хворого з метою своєчасного призначення лікування.

Таким чином, результати наших досліджень визначають частоту дефіциту кісткової маси осьового скелета у хворих на РА чоловіків у 89,3%, фертильних жінок – 82,0%, жінок у постменопаузі – 97,3%. Поширеність остеодефіциту збільшується з віком, тривалістю захворювання та зростанням функціональної недостатності суглобів. За денситометричними даними визначається максимальне зменшення МЦКТ у першому поперековому хребці, трикутнику Варда та трохантері стегнової кістки. Пері-

од постменопаузи накладає суттєвий негативний відбиток на стан МЩКТ як поперекового відділу хребта, так і проксимального – стегна, зростаючи відповідно до тривалості постменопаузи. Виявлені системні порушення структурно-функціонального стану кісткової системи у пацієнтів із РА потребують розробки комплексу заходів з метою попередження та лікування вказаних змін. Незважаючи на те, що у численних літературних джерелах наводяться дані про високу частоту змін МЩКТ (результати наших досліджень це підтверджують), сучасні стандартні схеми лікування та вторинної профілактики цих захворювань не вимагають використання протективних, щодо розвитку дефіциту кісткової маси, препаратів. Запроваджені нами заходи цього спрямування, безперечно, ґрунтуються на існуючій світовій практиці спостереження за такими хворими, викладених вище результатах досліджень, а також фармакологічних властивостях лікарських засобів остеопротективної дії. Крім того, результати експериментального дослідження свідчили про те, що з використанням будь-яких моделей експериментального остеопорозу результативний вплив на кісткову тканину полягає, переважно, у посиленні резорбції.

Крім того, ми враховували те, що глибина системних змін кісткової тканини у пацієнтів із РА різна. Тому при плануванні профілактично-лікувальних заходів цим хворим ми застосовували антирезорбенти з різними, за дієвістю, ефектами на процес ремоделювання кісткової тканини. Так, у хворих із нормальною кістковою масою та остеопенією ми застосовували препарат кальцію з вітаміном D – “Сандокал-D форте” (комбінація 2 500 мг кальцію карбонату та 880 МО вітаміну D<sub>3</sub>). За цих умов головною метою застосування була виключно профілактика остеодепресивних процесів, при остеопенії – зменшення темпів чи усунення втрати МЩКТ, тобто профілактика та лікування. У хворих з остеопорозом, враховуючи глибину ураження кісткової тканини, ми вважали за доцільне використовувати максимальні за дієвістю антирезорбенти – біфосфонат “Фосамакс” (у жінок) та препарат людського кальцитоніну “Калцитар” (у чоловіків). Слід зазначити, що такий, статевобумовлений, вибір препаратів, у першу чергу, пояснювався тим, що на час планування та початку дослідження показаннями до застосування “Фосамаксу” були жінки із первинним та вторинним остеопорозом. Вже пізніше, принаймні на території США, FAO (Food and Drug Administration) дозволила призначати “Фосамакс” чоловікам при обох формах остеопорозу.

Відома висока частота системних змін кісткової тканини у хворих на РА вимагає розробки системи діагностичних та лікувальних заходів для максимально ефективного попередження та нівелювання явищ остеодепресії. Важливе значення повинно надаватися своєчасній діагностиці цих захворювань. За нашими спостереженнями, діагностування РА у 98 (70,8 %) обстежених хворих відбувалося протягом перших вісімнадцяти місяців захворювання, причому у половині випадків затримка у діагностиці відбувалася завдяки суб’єктивним факторам (найчастіше – відстроченим зверненням та самолікуванням). Інші хворі звернулися за медичною допомогою пізно із суб’єктивних міркувань.

Вищевикладені аргументи є підставою для включення денситометрії у перелік обов’язкових досліджень хворим із запальними ревматичними ураженнями суглобів, зокрема – РА, що має не тільки діагностичне, але і суттєве значення для медико-соціальних наслідків вказаних захворювань.

На рис. 1 представлена схема динамічних діагностичних та остеопротективних лікувальних заходів хворим на РА.

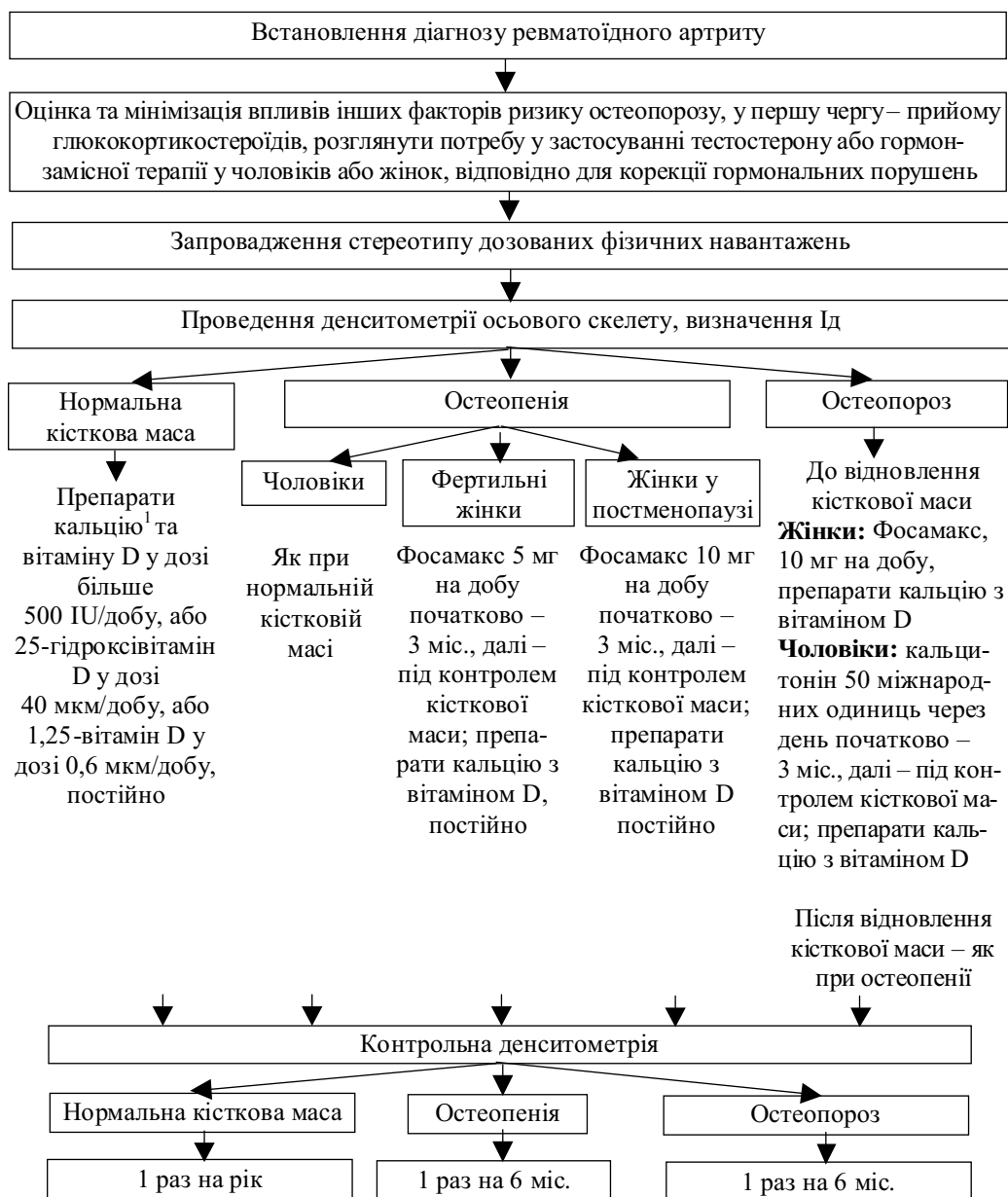


Рис.1. Алгоритм діагностичних та профілактично-лікувальних заходів хворим на ревматоїдний артрит.

<sup>1</sup> Оптимальні добові норми споживання кальцію для дорослих наступні: чоловіки 25-65 років – 1 г; старші 65 років – 1,5 г. Жінки 25-50 років – 1 г; старші 50 років (у постменопаузальному періоді), що отримують естрогени – 1 г; що не отримують естрогени – 1,5 г; старші 65 років – 1,5 г; вагітні та матері-годувальниці – 1,2 г.

Запропоновані нами схеми моніторингу МЦКТ та проведення профілактично-лікувальних заходів пацієнтам, хворим на РА, апробовані впродовж п'ятирічного спостереження за ними і виявили свою ефективність. Включення у запропоновані схеми розподілу хворих за станом кісткової маси дозволило запровадити диференційований профілактично-лікувальний процес у ході динамічного спостереження та проводити необхідну корекцію медикаментозної терапії. Одночасно запропоновані алгоритми відрізняються доцільним (як з медичної, так і економічної точки зору) спрощенням існуючих, наприклад [1], у першу чергу, за рахунок обмеження низки лабораторних досліджень їх стандартним переліком для діагностики захворювання та проведення диспансерного нагляду. Крім того, при розподілі хворих за величиною кісткової маси ми застосовували оцінку останньої за мінімальними показниками осевого скелета, що дозволяє уникнути артефакторіальних (місцевих) особливостей МЦКТ – особливо актуальними для хворих на АС, а також на РА у поєднанні, наприклад, з остеоартрозом.

З використанням запропонованих схем лікування повторне дослідження хворих проводили через  $(3,1 \pm 0,1)$  міс.

Слід зазначити, що хворі добре переносили застосовані схеми лікування. Випадків несприйнятливості Сандокалу-Д форте та кальцитоніну ми не спостерігали. За умов суворого дотримання методики вживання Фосамаксу, ніяких ускладнень, в першу чергу – з боку шлунково-кишкового тракту, які би змусили припинити прийом препарату, не відмічалось.

Для оцінки впливу стандартних та модифікованих лікувальних програм на стан МЦКТ у хворих на РА ми порівнювали величини зрушень кісткової маси (у Д% за порівнянням з молодими дорослими) за тримісячний період при обох методиках лікування.

Результати лікування хворих на РА представлені у табл. 21 та 22.

Дані таблиці вказують на те, що стандартна терапія не запобігає втраті кісткової маси поперекового відділу хребта хворими на РА. На величину остеодефіциту, що розвивався, впливав початковий стан кісткової маси. Так, мінімальними втратами характеризувалися чоловіки та жінки з нормальною мінеральною щільністю, далі, з поглибленням остеодефіциту (при остеопенії), втрата зростала і знову сповільнювалася при остеопорозі у порівнянні з остеопенією, проте не з нормальною кістковою масою. При усіх станах кісткової маси максимальні втрати МЦКТ спостерігалися у жінок постменопаузального віку, фертильних та чоловіків.

При застосуванні модифікованого лікування ми не спостерігали жодного випадку втрати кісткової маси. Максимальними приростами МЦКТ характеризувалися хворі із остеопенією (проте не чоловіки), а також з остеопорозом, при якому збільшення кісткової маси у жінок відбувалося відносно швидше, ніж у чоловіків.

Із табл. 22 видно, що у проксимальному відділі стегнової кістки відбувається більш суттєве зменшення кісткової маси, у порівнянні з поперековим відділом хребта у хворих на РА. Найвищі темпи втрат характерні для жінок постменопаузального віку з остеопенією, найменші – у чоловіків з остеопорозом, причому у жінок вони завжди вищі, ніж у чоловіків. Відмінність закономірностей втрати кісткової маси

Таблиця 21

**Порівняльний вплив стандартної та модифікованої лікувальних програм на динамічні зрушення кісткової маси поперекового відділу хребта**

Стан мінеральної щільності кісткової тканини	Стандартна, Д % за 3 міс.	Модифікована, Д % за 3 міс.	P
Нормальний			
фертильні жінки (n=20)	-1,15±0,03	1,23±0,02	<0,001
жінки у постменопаузі (n=3)	-1,68±0,06	1,56±0,04	
чоловіки(n=3)	-1,04±0,04	0,98±0,04	
P <sub>1</sub>	▲ - <0,001; ▼ - <0,05; ▶ - <0,001	▲ - <0,001; ▼ - <0,001; ▶ - <0,001	<0,001
Остеопенія			
фертильні жінки (n=20)	-1,73±0,02	1,70±0,03	<0,001
жінки у постменопаузі (n=13)	-1,99±0,03	1,83±0,02	
чоловіки(n=16)	-1,18±0,01	1,02±0,01	
P <sub>1</sub>	▲ - <0,001; ▼ - <0,001; ▶ - <0,001	▲ - <0,01; ▼ - <0,001; ▶ - <0,001	<0,001
Остеопороз			
фертильні жінки (n=12)	-1,24±0,01	2,04±0,02	<0,001
жінки у постменопаузі (n=19)	-1,67±0,02	2,66±0,03	
чоловіки(n=12)	-1,02±0,01	1,29±0,01	
P <sub>1</sub>	▲ - <0,001; ▼ - <0,001; ▶ - <0,001	▲ - <0,001; ▼ - <0,001; ▶ - <0,001	<0,001

Примітки: P – вірогідність порівняння змін кісткової маси при обох методиках лікування; P<sub>1</sub> – вірогідність порівняння груп хворих ▲ - фертильних та жінок у постменопаузі, ▼ - фертильних жінок та чоловіків; ▶ - жінок у постменопаузі та чоловіків.

між обома відділами осьового скелета полягає в тому, що у поперековому відділі розвиток дефіциту МЦКТ був найменшим при нормальній кістковій масі, а у проксимальному відділі стегна – при остеопорозі. Застосування запропонованого лікування призводило до суттєвого покращання стану кісткової маси у всіх хворих, причому за умов остеопенії та остеопорозу ефективність лікування зростала в усіх групах хворих.

Таким чином, застосовані нами схеми лікування хворих на РА виявили суттєві переваги у порівнянні з традиційними, у нівелюванні негативних остеодепресивних процесів у осьовому скелеті. Ефективність даних методик більша у жінок, ніж у чоловіків, у них же темпи приросту кісткової маси вищі у проксимальному відділі стегна у порівнянні з поперековим відділом хребта та збільшуються відповідно до ступеня втрати кісткової маси. У чоловіків збільшення маси кістки в обох регіонах осьового скелета відбувається пропорційно, більше – у проксимальному відділі стегна, при будь-якому стані МЦКТ.



Таблиця 22

**Порівняльний вплив стандартної та модифікованої лікувальних програм на динамічні зрушення кісткової маси проксимального відділу стегна**

Стан мінеральної щільності кісткової тканини	Стандартна, Д% за 3 міс.	Модифікована, Д% за 3 міс.	P
Нормальний			
фертильні жінки (n=20)	-1,46±0,03	1,90±0,02	
жінки у постменопаузі (n=3)	-2,98±0,06	2,37±0,07	<0,001
чоловіки(n=3)	-1,33±0,04	1,12±0,05	<0,001
P <sub>1</sub>	▲- <0,001; ▼- <0,05; ▶- <0,001	▲ <0,001; ▼- <0,001; ▶- <0,001	<0,001
Остеопенія			
фертильні жінки (n=20)	-1,98±0,03	2,15±0,03	
жінки у постменопаузі (n=13)	-2,21±0,05	3,04±0,04	<0,001
чоловіки(n=16)	-1,47±0,02	1,07±0,01	<0,001
P <sub>1</sub>	▲- <0,001; ▼- <0,001; ▶- <0,001	▲- <0,001; ▼- <0,001; ▶- <0,001	<0,001
Остеопороз			
фертильні жінки (n=12)	-1,43±0,02	3,18±0,05	
жінки у постменопаузі (n=19)	-1,54±0,03	3,97±0,06	<0,001
чоловіки(n=12)	-1,13±0,01	1,45±0,02	<0,001
P <sub>1</sub>	▲- <0,01; ▼- <0,05; ▶- <0,001	▲- <0,001; ▼- <0,001; ▶- <0,001	<0,001

Примітки: P – вірогідність порівняння змін кісткової маси при обох методиках лікування; P<sub>1</sub> – вірогідність порівняння груп хворих: ▲ - фертильних та жінок у постменопаузі, ▼ - фертильних жінок та чоловіків; ▶ - жінок у постменопаузі та чоловіків.

### Література

1. Баженов А.Н., Трусов В.В. Ревматоидный артрит и остеопороз // Клини. медицина. – 1998. – №7. – С. 15-20.
2. Борткевич О.П. Состояние костной системы у больных ревматоидным артритом // Укр. кардіол. журн. – 1998. – №9. – С. 76-78.
3. Dequeker J., Maenaut K., Verwilghen J., Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis // Clin. Exper. Rheumatol. – 1995. – Vol. 13, Suppl. 12. – P. 21-26.
4. Стерлинг Д.В. Секреты ревматологии: Пер. с англ. – М.: “Бином”, 1999. – 767 с.
5. Detailed analyses of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis / Alenfeld F.E., Diessel E., Brezger M., Sieper J., Felsenberg D., Braun J. // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11, №5. – P. 400-407.
6. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis / Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Lems W.F., Dijkmans B.A., Woolf A.D. // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59, №10. – P. 805-811.
7. Schacht E. Osteoporosis in rheumatoid arthritis – rationale for alfacalcidol in prevention and therapy // Zeitschrift für Rheumatologie. – 2000. – Vol. 59, №7. – P. 110-120.
8. Leeb B. F., Machold K. P., Smolen J. S. Diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis // Der. Radiologe. – 1996. – Vol. 36, №8. – P. 657-662.
9. Ревматоїдний артрит. Діагностика та лікування / За ред. В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2001. – 272 с.

10. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Медико-социальные проблемы хронизации заболеваний суставов и позвоночника // *Клин. мед.* – 2000. – № 5. – С. 5-8.
11. Njeh C.F., Genant H.K. Bone loss. Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res.* – 2000. – № 6. – P. 446-450.
12. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Kvien T.K. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 3. – P. 522-530.
13. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis / Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q., Bianchi G., Del Puente A., Di Munno O., Frediani B., Cantatore F., Pellerito R., Bartolone S., La Montagna G., Adami S. // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 11. – P. 2582-2589.
14. Nafradi L., Toldy E., Varga L. Measure of bone loss in rheumatoid arthritis // *Orv. Hetil.* – 1999. – Vol. 140, № 6. – P. 281-284.
15. Miyamoto S., Ozeki T., Kageyama Y. Fracture threshold of rheumatoid arthritis patients // *Ryumachi.* – 1995. – Vol. 35, № 3. – P. 538-542.
16. Stafford L., Bleasel J., Giles A., Handelsman D // Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 12. – P. 2786-2790.
17. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Kvien T.K. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 12. – P. 2776-2784.
18. Westhovens R., Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis // *Z. Rheumatol.* 2000. – Vol. 59, Suppl. 1. – P. 33-38.
19. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification arthritis / Arent F.C., Edworthy S., Bloch D.A. et al. // *Arthr. Rheum.* – 1988. – Vol. 31, № 3. – P. 315-324.
20. Hansen M., Flurescu A., Stoltenberg M., Podenphant J. Bone loss in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 1996. – № 25. – P. 367-376.
21. Townsend P.T., Stevenson J.C., Hillyard C.J. The menopause: clinical, endocrinological and physiological aspects / Eds. P. Fioretti et al. – New York, 1982. – P. 517-521.
22. Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 1998. – № 1 (додаток). – С. 98-111.
23. Поворознюк В.В. Остеопороз // *Лікування та діагностика.* – 1997. – № 3. – С. 20-26.

### 8.3. Ревматоїдний артрит у дітей

Ревматоїдний артрит – автоімунне ураження сполучної тканини з універсальним продуктивним васкулітом опорно-рухового апарату. Це захворювання є актуальним в дитячій ревматології внаслідок поширення його в усіх вікових групах, починаючи з грудного періоду. Полісиндромність ураження, тяжкість перебігу нерідко спричиняють інвалідизацію молодих людей.

Патологія ця вивчається уже давно вченими всього світу, але патогенез її має й досі багато нез'ясованих етапів, що сприяє постійному удосконаленню, дослідженню нових ланок та етапів. Незважаючи на те, що остеопороз є одним із провідних критеріїв ревматоїдного артриту (РА), дані літератури не дають можливості відповісти на запитання відносно співвідношення процесів кісткоутворення і кісткоруйнування при цій патології. Гістологічно визначається остеопенія, яка проявляється зменшенням товщини і щільності кісткової тканини, в той же час активність кісткоутворення підвищується, на що вказує зростання виділення з сечею оксипроліну, пов'язаного з інтенсифікацією колагенового обміну [1-3]. Уже в дебюті РА відбувається ремоделювання кістки, яке залежить від активності процесу. Порушення рарифікації призводить до загального остеопорозу, що відбувається на фоні запалення суглобів, болю, гіподинамії, ранньої м'язової атрофії, стійких контрактур з втратою не тільки динамічного, але й необхідного статичного навантаження [1, 4, 5].

Застосування ГК у комплексі лікування РА в дебюті хвороби є досить поширеним завдяки вираженій їх супресивній дії і швидкому клінічному ефекту. Розвиток остеопенії на фоні стероїдів посилює процеси остеопорозу, який, в свою чергу, веде до високоінвалідизуючих переломів хребта [6, 7]. У той же час, спостереження науковців стверджують, що позитивна клінічна картина РА супроводжується покращанням щільності кістки, незважаючи на дози і тривалість глюкокортикоїдної терапії [1, 8].

Клінічні і лабораторні ознаки остеопорозу виникають пізно, при значних метаболічних змінах в кістках. Рентгенологічні зміни теж діагностують на пізніх етапах [9], коли лікування його із застосуванням дієти, препаратів кальцію, анаболічних стероїдів, ЛФК, масажу потребує тривалого часу, а ефективність терапії невисока.

Обстежено 24 дітей з ревматоїдним артритом, 2 – з системною склеродермією, 3 – з системним червоним вовчаком. Вік їх складав 9-14 років, дівчаток серед них було 46%, хлопчиків – 54%, тобто достовірної різниці в статі обстежуваних не спостерігалося, хоча в літературі вказується на те, що частіше хворіють дівчатка [1].

Серед обстежуваних 45% склали хворі з ознаками полісуглобової (I група), а 55% – моно- та олігосуглобової форм РА (II група).

Дослідження рівнів Са і Р в крові обстежуваних хворих вказує на зниження цих величин порівняно із середньостатистичною нормою (табл. 1), що співпадає з даними літератури [1,5], хоча достовірної залежності між цими величинами і станом МЩК немає. Однак є спостереження, які вказують на те, що концентрація Са в крові зберігається в межах норми завдяки активації ПТГ. Більш достовірним є рівень цинку в крові, який, як і оксипролін, корелює зі ступенем остеопенії [3, 10].

Таблиця 1

## Характеристика лабораторних показників

Показники	I група	II група	Норма
Гемоглобін, г/л	94,80±5,82	112,0±10,21	120-155
ШОЕ, мм/год	14,40±3,91	5,08±2,32	4-10
Серомукоїд, ум.од.	0,58±0,09	0,28±0,02	0,18-0,22
Са, ммоль/л	2,23±0,19	2,34±0,07	2,5-2,87
Р, ммоль/л	1,08±0,10	1,12±0,161	1,29-1,62

Беручи до уваги те, що остеопороз є одним із критеріїв діагностики ревматоїдного артриту, нами було поставлено завдання визначити його ступінь залежно від форми захворювання, його тривалості, порівняти з іншими дифузними захворюваннями сполучної тканини (рис. 1).

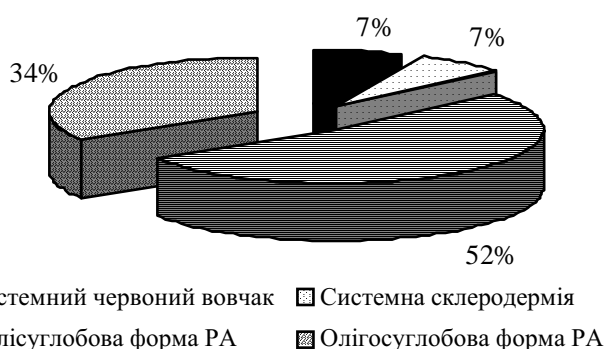


Рис. 1. Розподіл хворих дітей за формами захворювання.

Ранніми методами діагностики є рентгенофотометрія, мікрофотометрія, різновиди денситометрії [11,12,10]. За допомогою двофотонної денситометрії визначалися густина кістки, площа хребців, висота їх та об'єм у поперековому відділі хребта, де виникають більш ранні остеопенічні зрушення, що дає змогу доклінічного визначення остеопорозу й своєчасної його корекції. Денситометричне дослідження дітей з полісуглобовою формою РА свідчить про зниження МЩКТ. Рівень насичення у них складав  $(81 \pm 4)\%$  (рис. 2).

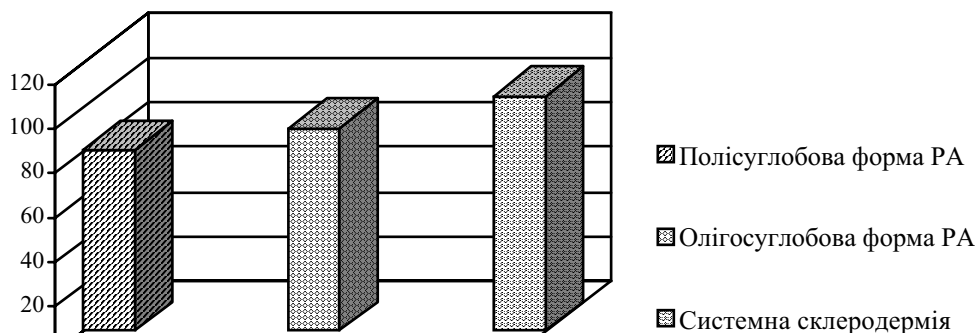


Рис. 2. Мінеральна щільність кісток у дітей із дифузними захворюваннями сполучної тканини.

Більш детальний аналіз цих величин показує, що, чим довше хворіє дитина і чим більше уражено суглобів, тим нижчий рівень мінералізації кістки, незважаючи на низьку активність захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

## Стан МЩКТ залежно від тривалості хвороби, %

Тривалість хвороби	Незмінена МЩКТ	Остеопенія	Остеопороз	Остеосклероз
4-6 міс.	92	5	–	3
7-12 міс.	63	29	8	–
2 роки	47	44	9	–
більше 2 р.	11	51	36	2

У дітей з високим ступенем активності, але тривалістю хвороби до 6-ти міс., рівень МЩКТ складав близько 100% і тільки при повторному обстеженні через 5-6 міс. спостерігалось зниження насичення кістки мінералами.

Витяг з історії хвороби № 7489. Дівчинка Тетянка, 13 років, скаржиться на виражену ранкову скутість, яка триває до 30 хвилин, порушення функції, деформацію обох колінних, гомілковоступневих, променезап'ястних суглобів, хворіє майже 6 років. Захворювання розпочалося з ураження променезап'ястних суглобів, згодом у патологічний процес втягнулися й інші, для лікування отримує індометацин, чергуючи з ортофеном чи диклофенаком натрію; більше року вживала деглагіл, протягом останнього року призначено метотрексат, глюкокортикоїди використовувалися лише місцево у вигляді фонофорезу з 1% гідрокортизоновою маззю на уражені місця. Об'єктивно: дівчинка астеничної тілобудови, задовільного живлення, шкіра бліда, підвищеної сухості, променезап'ястні суглоби дефігуровані, помірно виражений синовіт, атрофія м'язів нижньої третини передпліч, дефігуровані колінні і більшою мірою гомілковоступневі суглоби, значне обмеження рухів в них, атрофія проксимальних груп м'язів.

Гострофазові показники хворої вказують на помірну активність процесу: лейкоцити –  $6,8 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 12 мм/год, СРБ (+), серомукоїд – 0,36 ум.од.; стійко утримується анемія: гемоглобін – 82 г/л, еритроцити –  $3,18 \times 10^{12}/\text{л}$ , рівень Са в крові – 2,08 ммоль/л, а Р – 1,02 ммоль/л.

Проведена денситометрія вказує на зниження МЩКТ: ця величина становила 54%,  $Z = (-4,6)$ , що відповідає вираженому остеопорозу. Таким чином, в даному випадку чітко прослідковується залежність між тривалістю хвороби і ступенем остеопорозу. Величина кальцію і фосфору також нижча за норму.

При визначенні мінерального насичення кісток у дітей з моно- та олігосуглобовою формами РА у 5 виявлено її зниження до 91%, у шести вона була в межах 100%, що свідчить про задовільне насичення (рис. 2). Отже, в цій групі хворих теж відмічено схильність до остеопенії, причому в більшій мірі це стосувалося дівчаток, що корелює з даними літератури [10, 13] і пов'язано з особливостями гормонального стану в препубертатному періоді.

Для порівняння стану мінеральної щільності кістки при РА були обстежені діти із системною склеродермією та червоним вовчаком. Системна склеродермія

діагностована у хлопчика 12 років та дівчинки цього ж віку. Клінічно у них були дифузні зміни шкіри, підшкірної, м'язової тканини, прояви кардіосклерозу та гепатозу без порушення функції цих органів. Перебіг захворювання в обох випадках був повільно прогресуючим без виражених клінічних та лабораторних ознак активного запалення. Обстежені діти із СЧВ теж мали (хлопчик і дівчинка) 11 років. В обох відмічалась висока активність захворювання з проявами дерматиту, артриту, кардиту та нефриту. Але перебіг захворювання у них був різним. У хлопчика ремісії не вдалося досягти, у нього був прогресуючий нефротичний синдром, який протягом 3-х років призвів до ниркової недостатності і смерті. Дівчинка спостерігається понад 5 років, активність процесу зменшилася, а нефрит перебігає у вигляді помірно вираженого сечового синдрому (протеїнурія в межах 1 г/л, еритроцитурія 10-18 в полі зору), без порушення функції нирок.

Мінералізація кісток у обстежуваних дітей із системною склеродермією була достатньою, із тенденцією до остеосклерозу, і становила близько 105 % (рис. 2).

У дітей із системним червоним вовчаком дані були протилежними. Так, у хлопчика із швидкопрогресуючим перебігом ця величина склала 74%, а у дівчинки із більш сприятливим перебігом – 107%.

Деталізуючи стан МЩКТ і рівні кальцію та фосфору у дітей з РА, можна прослідкувати тенденцію до прямо пропорційної залежності цих величин, що більше стосується хворих з полісуглобовою формою на другому році захворювання, від проявів остеопорозу (табл. 3).

Таблиця 3

Взаємозв'язок між МЩКТ та кальцієво-фосфорним обміном

Стан МЩКТ	Тривалість захворювання			
	2 роки	більше 2 років	2 роки	більше 2 років
	Рівень Са, ммоль/л		Рівень Р, ммоль/л	
незмінений	2,51±0,20	2,44±0,12	1,41±0,07	1,48±0,10
остеопенія	2,46±0,24	2,41±0,25	1,12±0,10	1,06±0,08
остеопороз	2,02±0,19	2,06±0,20	0,98±0,09	1,03±0,12

У дітей з перших місяців захворювання при полісуглобовій та при моносуглобовій формах кальцієво-фосфорний обмін залишається незмінним, що, очевидно, пов'язано зі стимуляцією роботи прищитоподібних залоз і вивільненням кальцію з кісток, посиленням його реабсорбції в нирках. При більш тривалому процесі ця рівновага порушується, що і зумовлює зниження рівнів кальцію і фосфору.

Визначення МЩКТ у дітей з РА вказує на залежність цієї величини від форми захворювання, кількості уражених суглобів, тривалості хвороби. Зниження МЩКТ розвивається і у дітей, які не отримували в комплексі лікування стероїдних гормонів. За даними літератури [1], при моносуглобовій формі спостерігається локальний остеопороз, наші дані вказують на явний дифузний характер цього процесу. При системній склеродермії є тенденція до ущільнення кісткової тканини. У дітей із системним червоним вовчаком спостерігається зниження МЩКТ при високій ступені активності та злоякісному перебігу хвороби, при більш сприятливому – схильність до остеосклерозу [14].

Для корекції остеопенічного синдрому у дітей з РА доцільно в раціон вводити кальційвмісні продукти, особливо кисломолочні, обов'язково в комплекс лікування включати препарати кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>, протягом 3-4 тижнів під контролем біохімічних показників крові.

### Література

1. Костюріна Г.М., Шевченко Н.С. Особливості проявів остеопенічного синдрому у дітей та підлітків з різними формами ревматоїдного артриту // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1999. – №2. – С.23-27.
2. Маркова А.М., Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Сравнительная эффективность сульфосалазина и низких доз метотрексанта в лечении детей, страдающих пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 4. – С. 34-37.
3. Спилиотина Т.В., Бакаева М.В., Ермак Т.А. Содержание минералов и минеральной плотности ткани костей у детей и подростков // Тез. докл. II Всеросс. Симпозиума по остеопорозу. – Екатеринбург, 1997. – С. 132-133.
4. Кайлаков А.М., Рахманов Б.Р., Кайлакова М.Г. Об остеопорозе и спонтанных переломах костей при лечении глюкокортикоидами // Ревматология. – 1986. – №4. – С. 73-74.
5. Шевченко Н.С. Клинико-рентгенологические проявления остеопении у подростков при диффузных болезнях соединительной ткани // Проблемы остеологии. – 1999. – Т.2, №1. – 98 с.
6. Голованова Н.Ю., Лыскина Г.А., Ильин А.Г. Стероидный остеопороз при диффузных болезнях соединительной ткани и системных васкулитах у детей // Росс. пед. журнал. – 1998. – №3. – С. 8-10.
7. Шевченко Н.С. Клініко-рентгенологічна характеристика остеопенічного синдрому при системних хворобах сполучної тканини у дітей та підлітків. – Автореф. дис. канд. мед. наук., 1999. – Харків. – 20 с.
8. Глебова Л.П., Сосновська Т.Є., Абабков В.В. Проблеми діагностики та лікування ювенільного ревматоїдного артриту // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 3. – 57 с.
9. Поворознюк В.В., Гайко Г.В., Євтушенко О.О., Шевченко Н.С. Епідеміологія, діагностика і лікування остеопорозу // Український медичний часопис. – 1999. – №2. – С. 110-117.
10. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. Витаминно-минеральная коррекция костного метаболизма у детей // Росс. педиатр. журнал. – 2001. – № 4. – С. 43-45.
11. Рожинская Л.Я., Новиков В.Е., Бухман А.И. и др. Сравнительная характеристика методов диагностики остеопороза при эндогенном гиперкортицизме // Проблемы эндокринологии. – 1994. – Т. 37, № 1. – С. 31-34.
12. Свешников А.А. Количественная оценка минеральных веществ костной ткани методом двуфотонной абсорбции // Ортопед., травмат., протез. – 1988. – № 5. – С. 69-72.
13. Сміян І.С., Синицька В.О., Мороз І.М. та ін. Результати денситометрії у дітей з ревматоїдним артритом // Ортопедія, травмат., протез. – 2001. № 4. – С. 88-91.



#### 8.4. Первинний остеоартроз

Аналізуючи дані наукової літератури останніх років, ми прийшли до висновку, що стан кісткової тканини при первинному остеоартрозі недостатньо вивчений, хоча зустрічаються поодинокі повідомлення про значну роль кістки, особливо її субхондральних ділянок, як можливого первинного субстрату захворювання [1, 2]. Спираючись на дані наукових досліджень, можна стверджувати, що остеоартроз – мультифакторне дисметаболічне захворювання, що уражає структури суглоба, які утворені в основному хрящовою та кістковою тканинами. Навіть основні критерії встановлення діагнозу включають такі риси, як наявність субхондрального склерозу та остеофітозу, тобто факторів, що характеризують стан кісткової тканини у хворих на ОА [3]. Давно встановленим наукою є також той факт, що клітини хряща та кістки мають спільне походження із мезенхімальної поліпотентної клітини, що саме по собі говорить про спільність метаболізму та його регуляторних процесів у вищенаведених структурах [4, 5]. Останніми роками ведуться широкомасштабні дослідження з проблеми остеопорозу, що також є багатофакторним дисметаболічним процесом, субстратом якого є кісткова тканина. Важливо підкреслити також, що остеопороз та первинний остеоартроз уражають в основному жінок старшого віку і є важливими геронтологічними проблемами [5, 6].

В Україні Центром проблем остеопорозу при Інституті геронтології АМН України проведено великі дослідження з епідеміології, діагностики та методів лікування і профілактики остеопорозу, розробки практичних рекомендацій з цих питань [6].

Вищенаведені факти обґрунтовують доцільність і наукову новизну проведення дослідження стану кісткової тканини при первинному остеоартрозі, тим більше що проводилось воно за допомогою методу двофотонної рентгенівської денситометрії, в той час як вищезгадуване дослідження остеопорозу – за допомогою ультразвукової абсорбціометрії. Актуальність проведеного нами дослідження визначає також той факт, що донедавна в науці було загальноприйнятим вважати остеоартроз протективним стосовно розвитку остеопоротичного процесу захворювання [2, 7].

Нами було обстежено 137 хворих на первинний остеоартроз, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічних відділеннях Тернопільських обласної клінічної та міської клінічної №2 лікарень. Розподіл пацієнтів за статтю (рис. 1) та віком (рис. 2), наведений на діаграмах, свідчить про переважання серед хворих на ОА осіб жіночої статі середнього та похилого віку.

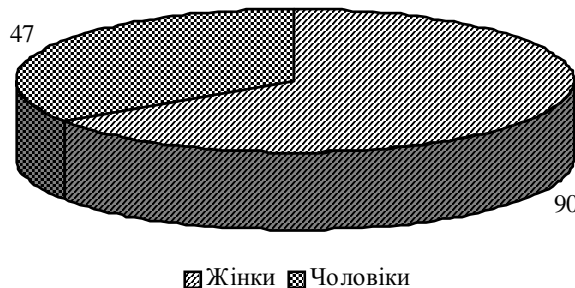


Рис. 1. Розподіл хворих на первинний остеоартроз за статтю.

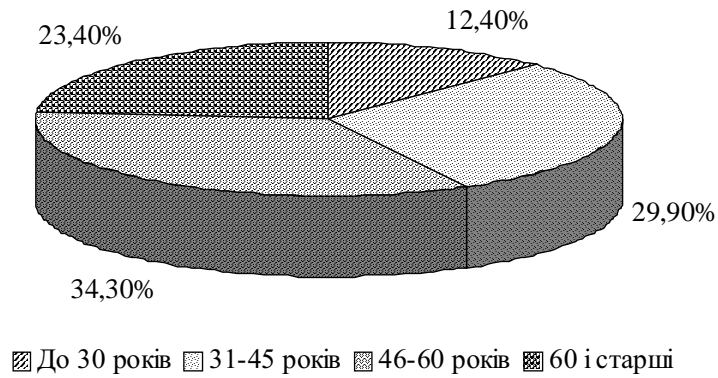


Рис. 2. Розподіл хворих на первинний остеоартроз за віком.

Розподіл пацієнтів за групами для аналізу досліджуваних показників поданий на діаграмах (рис. 3 і 4).

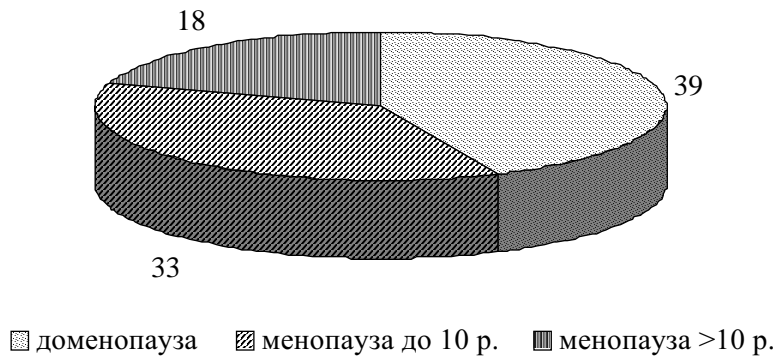


Рис. 3. Розподіл жінок з первинним ОА залежно від стану репродуктивної функції (кількість).

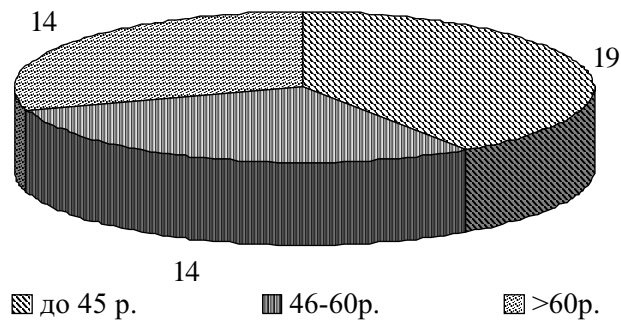


Рис. 4. Розподіл чоловіків з первинним ОА залежно від віку (кількість).

Отримані в нашому дослідженні дані денситометричного обстеження свідчать про схильність пацієнтів з первинним остеоартрозом до збільшення мінеральної щільності кісткової тканини (згідно з рекомендаціями ВООЗ, рівень ВМД більше

1,2 г/см<sup>2</sup> вважається вираженим остеосклерозом) [8]. Практично всі показники, незалежно від вікової групи, були більшими 1,0 г/см<sup>2</sup> (рис. 5). Результати достовірні в цілому, оскільки програмне оснащення денситометра DPX-A враховує вікову схильність людей до остеоартрозу і до деструктивних змін в міжхребцевих дисках [9]. Також є достовірними зміни МЦКТ за віковими групами порівняння ( $p < 0,05$ ).

Аналіз стану мінеральної щільності кісткової тканини в окремих хребцях і проміжках показав достовірне зменшення МЦКТ від більш молодій групі пацієнтів до більш старшої. Таким чином, з віком, навіть на тлі збільшення в цілому кісткової маси, у хворих на первинний ОА відбувається постійна втрата кісткової маси.

У відсотковому вираженні втрата кісткової маси в середньому в групі обстежених пацієнтів складає ( $25,8 \pm 2,1$ ) % у старшій віковій групі порівняно з молодшою, причому, якщо до 45 років втрачається 4-7% кісткової маси, то після 45 років – 7-15 %.

Дані, отримані в нашому дослідженні, за показником Т (рис. 6) в одиницях стандартної девіації, який визначається стосовно молодих здорових людей 20-45 років, підтверджують попередні висновки про схильність до збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на первинний ОА порівняно зі здоровими людьми в усіх вікових групах. Відмічається поступове зниження МЦКТ з наростанням віку, достовірне у вказаних групах порівняння ( $p < 0,05$ ). У групі хворих, старших від 60 років, відмічається стан остеопенії, показники Т нижчі (-1,0). Таким чином, вікова остеопенія – явище актуальне навіть на тлі збільшення кісткової маси при первинному остеоартрозі.

Комп'ютерний денситометр дає можливість оцінити стан кісткової тканини не тільки стосовно молодих здорових людей, але й порівняти вищезгадані параметри щодо людей аналогічного віку в цілому в популяції. Це дозволило нам ще більше об'єктивізувати отриману інформацію. Отримані значення параметрів Age Matched (%) і Age Matched (Z) (відповідно відсотковий показник стану кісткової маси стосовно людей своєї вікової групи і показник в одиницях стандартних девіацій також стосовно своєї вікової групи) дозволяють зробити висновок про те, що втрата кісткової маси при первинному ОА з наростанням віку щодо здорових людей аналогічного вікового проміжку значно менша, порівняно з групою молодих здорових людей. В середньому цей показник становив ( $7,5 \pm 1,2$ ) % проти ( $25,8 \pm 2,3$ ) % відповідно. МЦКТ навіть у похилому віці залишається високою при первинному остеоартрозі – (92-105) %, що підтверджує висновок про схильність до збільшення кісткової маси та високу МЦКТ при досліджуваній патології.

У той же час, втрата кісткової маси хоч і не так яскраво виражена, як у молодих здорових людей, все-таки відбувається, а це підтверджує факт про перебіг остеопоротичних процесів з віком навіть на тлі збільшення МЦКТ при первинному ОА.

На основі даних опрацьованої наукової літератури відомо, що у жінок та чоловіків перебіг остеопорозу дещо відрізняється, тому ми провели окремо аналіз стану кісткової тканини при первинному ОА у чоловіків та жінок, поділивши жінок на групи за часом настання менопаузи та її тривалості [10].

Аналіз отриманих даних стану кісткової тканини жінок з первинним ОА стосовно молодих здорових людей показав більш виражену втрату кісткової маси порівняно з показниками в цілому по обстежуваній групі. В середньому втрата кісткової маси в групі жінок у менопаузі тривалістю більше 10 років і до 10 років щодо жінок в доменопаузі становить, відповідно,  $(28,7 \pm 0,9)$  і  $(17,4 \pm 1,1)$  %. Тут необхідно зазначити великий вплив стану репродуктивної функції жінки на стан кістки, що відомо з наукових джерел [10, 11]. Після менопаузи відбувається значне зменшення МЩКТ, яке пояснюється зниженням гормонального захисту естрогенів у зв'язку з різким падінням їх рівня після менопаузи.

Отримані в нашому дослідженні дані стану показника T (рис. 8) в одиницях стандартної девіації у жінок з первинним ОА, залежно від менопаузи, підтверджують вищенаведені висновки, а також є дуже ілюстративними щодо визначення стану кісткової тканини: в групі менопаузи тривалістю до 10 років T наближається до  $(-1,0)$ , що можна трактувати як передостеопенічний стан, а в групі жінок в менопаузі більше 10 років T знижується до  $(-1,5)$ – $(-2,0)$ , що відповідає стану вираженої остеопенії.

Для обстежуваного контингенту жінок з первинним остеоартрозом в нашому дослідженні було проведено також дослідження стану кісткової тканини в стегновій кістці, що дало можливість проаналізувати стан показників кісткової тканини кісток периферичних суглобів на прикладі стегнового суглоба. Це особливо актуально ще й тому, що стегнова кістка є проблемною в плані можливих переломів в зоні шийки стегна в жінок на фоні зниження МЩКТ у клімактеричному періоді, про що свідчать дані статистики [7, 11].

Показники стану кісткової тканини в стегновій кістці у жінок з первинним остеоартрозом, отримані нами в зонах шийки та трикутника Варда, констатують достовірне зменшення МЩКТ в групах в менопаузі порівняно з групою в доменопаузі ( $p < 0,05$ ). Ця інформація є ще одним підтвердженням проблемності зони шийки стегна щодо переломів. Ці відділи стегнової кістки характеризують більшою мірою стан губчастої кісткової тканини, яка переважає також і в зоні тіл хребців поперекового відділу хребта. Рівень МЩКТ, за нашими даними, в цих ділянках аналогічний, і тенденція втрати кісткової маси також ідентична.

Зони трохантера, а особливо тіла стегна показові в плані стану компактною кісткової тканини, яка в них переважає. В цих зонах ми отримали високий рівень показників МЩКТ (від 1,3 до 1,5), що відповідає вираженому остеосклерозу. Тенденція до зниження МЩКТ достовірна тільки при порівнянні групи жінок в менопаузі більше 10 років з групою жінок в доменопаузі, але рівень ВМД зберігається високим –  $(1,129 \pm 0,090)$  г/см<sup>2</sup>, кістка в цій зоні залишається повноцінною, хоча вікова втрата МЩКТ спостерігається і тут.

Показник “total” за стегновою кісткою знаходиться також на високих цифрах, втрата МЩКТ достовірна тільки в групі жінок в менопаузі більше 10 років стосовно жінок репродуктивного віку і складає в середньому  $(14,1 \pm 0,5)$  %, в той час, коли за зоною шийки стегна цей показник складає  $(24,3 \pm 0,3)$  %.

Таким чином, компактна кісткова тканина більш витривала в плані прогресування остеопорозу, ніж губчаста. У цілому ж виявлені основні тенденції, характерні

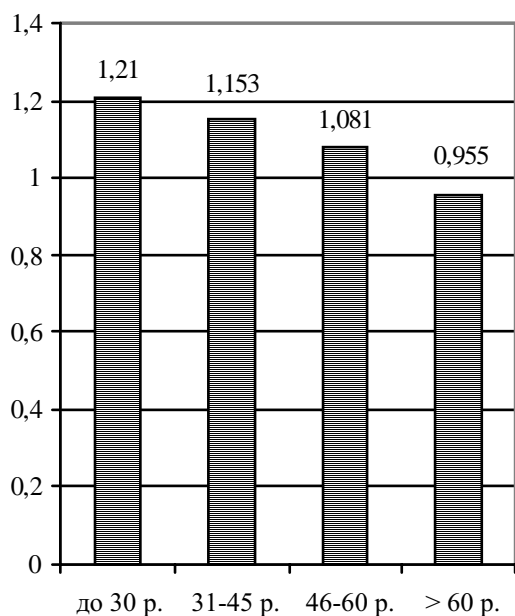


Рис. 5. Стан показника МШКТ (г/см<sup>2</sup>) в поперековому відділі хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) у хворих на первинний ОА залежно від віку.

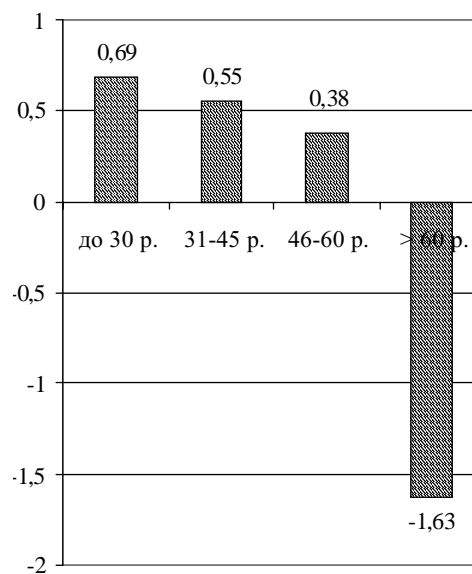


Рис. 6. Стан показника T (Young Adult) в поперековому відділі хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) у хворих на первинний ОА залежно від віку.

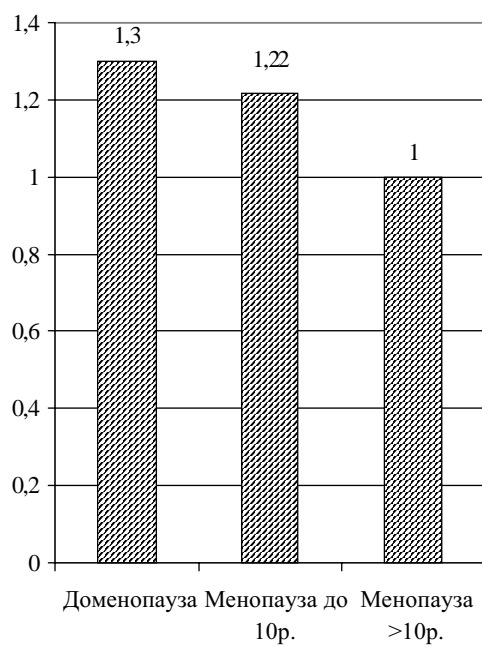


Рис. 7. Залежність МШКТ (г/см<sup>2</sup>) у жінок з первинним ОА від репродуктивної функції.

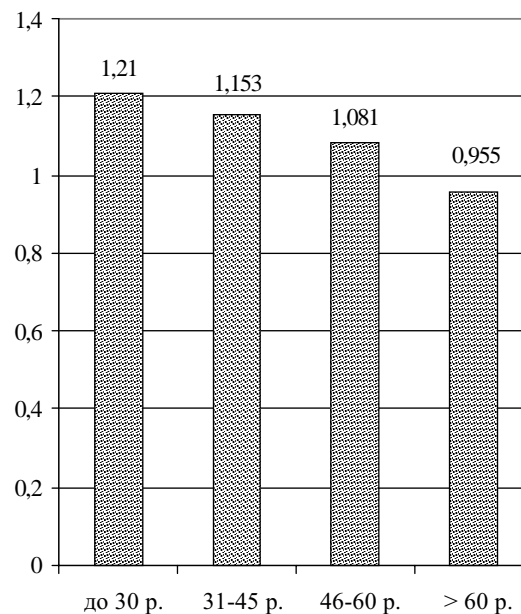


Рис. 5. Стан показника МШКТ (г/см<sup>2</sup>) в поперековому відділі хребта (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) у хворих на первинний ОА залежно від віку.

для кісткової тканини при первинному остеоартрозі, спостерігаються і в стегновій кістці: більш високий рівень МЦКТ в цілому, прогресивний перебіг остеопоротичних процесів на тлі підвищеної МЦКТ з віком, а в жінок – також пряма залежність від стану репродуктивної функції.

У плані практичного застосування денситометрії при первинному ОА необхідний аналіз стану показників кісткової тканини не тільки в цілому, але й в особливо проблемних зонах, в даному випадку – в шийці стегнової кістки.

У нашому дослідженні ми провели також аналіз стану кісткової тканини у чоловіків з первинним ОА. Отримані результати свідчать, що рівень ВМД у чоловіків з первинним ОА в групі до 45 років суттєво не відрізняється від такого в групі жінок в менопаузі, в середньому він становить  $(1,11 \pm 0,10)$  г/см<sup>2</sup>. Показник свідчить про високий рівень МЦКТ в молодих чоловіків при ОА, хоча він дещо нижчий, ніж в аналогічній групі жінок  $(1,20 \pm 0,10)$  г/см<sup>2</sup>, що, можливо, пояснюється більшою схильністю жінок до ОА і більшою вираженістю в них склеротичних змін в молодому віці.

Аналіз показників кісткової тканини стосовно молодих здорових людей підтверджує висновки, зроблені за показниками МЦКТ в групі обстежуваних чоловіків з первинним ОА: темп втрати кісткової маси в групах чоловіків дещо повільніший, ніж в групах жінок, однак рівень МЦКТ високий навіть в групі чоловіків, старших 60 років. Втрата кісткової маси з віком також відбувається, але темпи її досить низькі. Втрата в середньому становить  $(7,2 \pm 0,9)$  % в групі чоловіків старшого віку порівняно з молодими до 45 років, в той час, як у жінок старшого віку стосовно жінок в менопаузі цей показник становить  $(28,7 \pm 0,9)$  %. Таким чином, остеопоротичні процеси у чоловіків з первинним ОА, за даними нашого дослідження, перебігають значно повільніше, ніж у жінок і в цілому з обстежуваним контингентом.

Важливим результатом проведеного нами аналізу стану кісткової тканини у хворих на первинний ОА є виявлення вагомий групи пацієнтів, показники кісткової тканини яких знаходяться в зоні остеопенії і навіть вираженого остеопорозу (рис. 9, 10).

Ця група налічує 42 хворих (це пацієнти, в яких показник Т в більшості зон визначення його має значення менше за  $(-1,0)$ ), що складає 30,66 % від всього обстежуваного контингенту, причому переважну кількість виділеної групи становлять жінки з переважним ураженням кульшових суглобів та суглобів хребта.

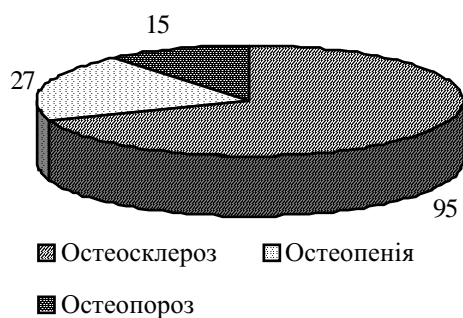


Рис. 9. Розподіл хворих на первинний ОА залежно від стану МЦКТ (кількість).

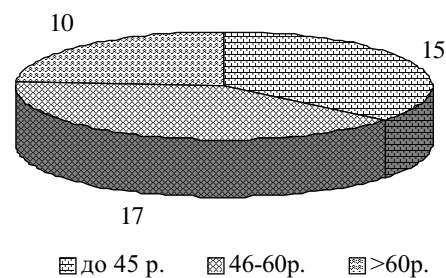


Рис. 10. Розподіл хворих на ОА з остеопенією та остеопорозом за віком (кількість).

Випадків явного остеопорозу (пацієнти з показниками Т меншими від (-2,5)) значно менше на тлі ОА: серед 42 хворих з вищезазначеного контингенту – 15 пацієнтів (10,9% від усього обстежуваного контингенту).

У дослідженні ми проаналізували також можливі фактори виникнення остеопорозу, вважаючи, що жіноча стать, вік і менопауза (для жінок) є головними факторами розвитку остеопорозу при первинному ОА, вже підтвердженими вищенаведеними дослідженнями.

Аналіз факторів ризику свідчить про високий рівень впливу гіподинамії на розвиток остеопорозу в обстежуваній групі (перше місце в цілому в групі та серед жінок, друге – серед чоловіків). Шкідливі звички (алкоголь, куріння, зловживання кавою) посідають перше місце за впливом на чоловіків та друге – в цілому в групі хворих. Відмічається високий вплив неповноцінного харчування (нестача кальцію, фосфору та інших мікроелементів, вітаміну D<sub>3</sub>, незбалансованість їжі за білком і т.ін.): друге місце серед жінок та третє – в цілому в групі. Високий рейтинг впливу і практично майже однаковий за величиною у всіх підгрупах захворювань шлунково-кишкового тракту та факторів екології (радіації тощо). Отримані нами дані за факторами ризику виникнення остеопорозу на тлі первинного ОА практично співпадають з даними наукової літератури стосовно популяції здорових людей [11].

Усі вищенаведені висновки щодо факторів ризику визначають основні лінії профілактики остеопорозу взагалі та на тлі первинного ОА, зокрема, а також наголошують на особливостях лікування хворих на первинний ОА зі зниженою кістковою масою: суворий контроль за призначенням глюкокортикоїдів та повна відмова, при можливості, від них; обов'язкове призначення повноцінного комплексу ЛФК; рекомендації щодо харчування; відмова від шкідливих звичок; обов'язкове лікування супровідної патології.

Нами проведено також аналіз стану показників денситометрії кісткової тканини поперекового відділу хребта у групі хворих на первинний ОА з остеопенією, та остеопорозом.

Показник МЩКТ знаходиться в межах зниження щільності кісткової тканини (він < -1,0). Показники Young Adult в % демонструють втрату кісткової маси в середньому (22,3±0,3) % щодо аналогічного показника у віковій групі 31-45 років від всього обстежуваного контингенту хворих на первинний ОА та (20,1±0,4) % стосовно аналогічної групи у віці 46-60 років. Показник Т знаходиться в межах вираженої остеопенії (всі значення Т менші від (-1,5), а це вже рівень остеопенії, за рекомендаціями ВООЗ).

Проведений нами аналіз денситометричних показників в групі хворих на первинний ОА з остеопенією та остеопорозом свідчить про високу точність та діагностичну цінність даного методу для раннього виявлення порушень в кістковій тканині, тоді як інші методи не вловлюють цих змін. За даними проведеного дослідження, лише в 28,6% випадків у групі пацієнтів з остеопенією спостерігається відповідність даних рентгенівського обстеження та денситометричного.

За даними літератури [5, 12], рентгенологічно остеопороз виявляється при втраті 20-30% МЩКТ, тому цей метод не використовують для виявлення остео-



пенії, яка, за даними нашого дослідження, якраз і є характерною для первинного ОА (випадків вираженого остеопорозу серед наших пацієнтів всього 15, причому остеопороз помірно виражений). Однак виявляти зниження МЩКТ необхідно, оскільки це ускладнює перебіг первинного ОА, подовжує тривалість лікування, про що свідчать отримані нами результати.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика клінічних індексів в групах хворих на первинний ОА без остеопенії, з остеопенією та остеопорозом**

Клінічні індекси, бали	Групи хворих на первинний ОА			Показники достовірності		
	Без остеопенії (n=95)	З остеопенією (n=27)	З остеопорозом (n=15)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Об'єм активних рухів	1,541±0,002	1,602±0,001	1,718±0,001	>0,05	<0,05	<0,05
Об'єм пасивних рухів	1,493±0,003	1,542±0,001	1,685±0,001	>0,05	<0,05	<0,05
БІ в спокої	1,551±0,002	1,593±0,004	1,696±0,001	>0,05	>0,05	<0,05
БІ при активних рухах	1,582±0,001	1,634±0,001	1,735±0,001	>0,05	<0,05	<0,05
БІ при пасивних рухах	1,554±0,002	1,642±0,003	1,797±0,001	>0,05	<0,05	<0,05
СІ	1,665±0,001	1,692±0,001	1,843±0,001	>0,05	<0,05	<0,05
ЗІ	1,137±0,007	1,158±0,008	1,242±0,005	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: достовірність різниці між показниками.

P<sub>1</sub> – в групі хворих з остеопенією та без неї;

P<sub>2</sub> – в групі хворих з остеопорозом та в групі з остеопенією;

P<sub>3</sub> – в групі хворих з остеопорозом та в групі без остеопенії та остеопорозу.

Аналіз клінічних показників (табл. 1) груп хворих на первинний ОА з різними показниками стану кісткової тканини показав, що наявність зниження кісткової маси ускладнює перебіг та прояви ОА. Показники об'єму рухів, больовий та суглобовий індекси погіршуються в групах з остеопенією та, особливо, з остеопорозом з різним ступенем достовірності. Показники запального індексу, за даними нашого обстеження, не залежать від стану кісткової тканини.

Розглядаючи проблему стану кісткової тканини при остеоартрозі, також проаналізували наявність переломів кісток в анамнезі серед обстежуваного контингенту хворих. Ми враховували як симптом остеопорозу лише 5 випадків переломів, що спостерігались серед наших пацієнтів у віці після 45 років і під дією незначної травмуючої сили (зі слів хворих), а це складає 3,7% від усіх хворих і 11,9% – від хворих з остеопенією та остеопорозом. Наведена інформація, хоч і не є статистично достовірною внаслідок малої кількості випадків переломів, однак підтверджує той факт, що остеопенія та остеопороз часто є причиною травмування кісткового апарату. Таким чином, більша вірогідність переломів при зниженні МЩКТ є ще одним доказом необхідності ранньої діагностики порушень стану кістки взагалі і при первинному ОА зокрема, що необхідно брати до уваги в тактиці лікування пацієнтів з первинним ОА та зниженою кістковою масою з метою профілактики переломів: уважний та індивідуальний підхід до призначення лікувального масажу, а особливо мануальної терапії таким пацієнтам.

Первинний остеоартроз належить до захворювань з переважанням у патогенезі деструктивних механізмів, що супроводжуються порушенням клітинно-тканинного обміну речовин. Це призводить до накопичення значної кількості токсичних, біологічно активних речовин, які зумовлюють процеси ендогенної інтоксикації (ЕІ) [13, 14]. Проведений аналіз вираженості синдрому ЕІ при первинному ОА виявив, що наявність реактивного синовіту, а також виражених рентгенологічних змін та ступеня ФНС призводить до посилення інтоксикаційних змін. Більш виражений синдром ЕІ визначається також з постарінням (з віком) пацієнтів та залежно від зниження мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з остеоартрозом (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівень показників ЕІ у хворих на первинний ОА залежно від стану кісткової тканини**

Хворі на первинний ОА	СМП, ум.од. при 254 нм	СМП, ум.од. при 280 нм	РЕІ, %	ЦІК, ум.од.
Без остеопенії, n=95	315,35±2,25	420,20±2,65	46,20±0,81	199,31±1,60
З остеопенією, n=27	463,89±2,12	512,34±3,35	49,35±1,37	229,70±2,50
P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
З остеопорозом, n=15	535,21±3,63*	611,12±2,59*	52,62±1,51	235,90±3,11
P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль	176,35±4,54	228,36±4,61	37,30±0,23	56,20±2,11

Примітки: всі показники достовірні стосовно аналогічних показників групи контролю.

P<sub>1</sub> – достовірність різниці показників ЕІ в групі хворих на ОА з остеопенією і групі без остеопенії;

P<sub>2</sub> – достовірність різниці показників ЕІ в групі хворих на ОА з остеопорозом і групі без остеопенії;

\* – достовірні показники стосовно показників в групі з остеопенією.

Аналіз показників ЕІ у хворих на первинний ОА з остеопенією показав достовірно вищий їх рівень, ніж в групі пацієнтів з ОА без остеопенії. Можливо, це пояснюється більш вираженими деструктивними процесами в кістковій тканині при остеопенії, що призводить до виділення значно більшої кількості ендогенних токсинів, а отже, значення показників ЕІ зростають.

Особливо показовими є дані дослідження групи пацієнтів із первинним ОА та остеопорозом. Всі показники в групі хворих з ОА та остеопорозом вищі, ніж в групі з остеопенією, хоча не всі вони достовірні. Однак виявлена закономірність показує, що при руйнуванні кісткової тканини при первинному ОА відбувається збільшення рівня показників ендогенної інтоксикації.

Отже, показники ЕІ можуть виступати в ролі додаткових критеріїв діагностики та контролю за лікуванням при первинному ОА та остеопорозі.

Таким чином, у хворих на ОА встановлена і логічно пояснюється залежність клінічної симптоматики та показників СЕІ від віку пацієнтів, рентгенологічної стадії недуги, ступеня недостатності суглобів, наявності чи відсутності реактивного синовіту та стану кісткової тканини.

Для корекції виявлених порушень у хворих на ОА ми застосували комплексні методи лікування. Першій групі хворих (69 пацієнтів) призначали традиційне лікування, яке включало нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори, вітаміни, судинні засоби, біостимулятори, ЛФК, фізіопроцедури, масаж [15, 16].

У 47 пацієнтів другої групи, поряд з загальноприйнятим лікуванням, проводили курс голкорексфлексотерапії [17, 18] з 10 сеансів за гальмівним методом, після чого оцінювали клінічні показники та СЕІ; 19 пацієнтам цієї групи із супровідною остеопенією продовжували лікування ГРТ до 3 курсів протягом 2-3 місяців, після чого оцінювали стан кісткової тканини.

Третю групу складала 21 пацієнтка з первинним ОА та остеодіфіцитом, яка отримувала поряд із загальноприйнятим лікуванням та курсом ГРТ фосамакс [19, 20] по 10 мг/добу протягом 3 місяців з наступним денситометричним контролем.

Дослідженням змін клінічної симптоматики (рис. 11) під впливом вказаних комплексних методів лікування встановлено, що всі три лікувальні програми сприяли достовірному зменшенню клінічних індексів у хворих на ОА. Однак порівняння їх ефективності виявило суттєве підсилення ефекту загальноприйнятого лікування застосуванням класичної акупунктури. Такий комплекс не тільки зменшував, але й практично нормалізував стан всіх клінічних показників, на відміну від загальноприйнятого комплексу, ефективність якого виявилась недостатньою.

Призначення фосамаксу ми застосували в групі жінок з первинним ОА на тлі зниженої МЦКТ, у деяких навіть до стану остеопорозу, оскільки попередні два комплекси не задовольняли нас через відсутність або недостатню дію на стан кісткової маси, що, за нашими даними, значно ускладнювало клінічну картину і перебіг основного захворювання, а в перспективі призвело б до зниження міцності кістки і, можливо, до переломів та інвалідизації. Даний комплекс показав більш значну ефективність щодо двох попередніх програм, оскільки призводив до повної нормалізації клінічних індексів (БІ та СІ). За даними нашого дослідження, призначення фосамаксу суттєво не впливає на вираженість запального компонента.

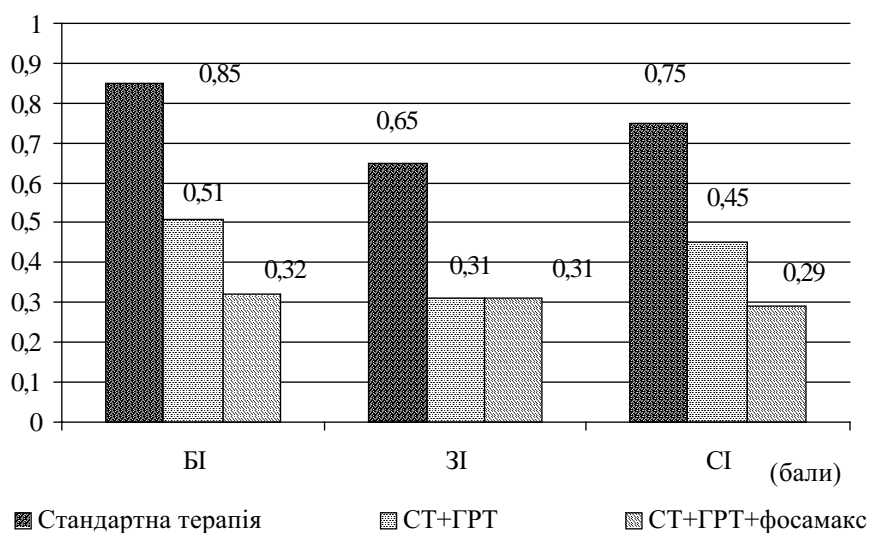


Рис. 11. Стан клінічних індексів після проведення різних лікувальних комплексів у хворих на первинний ОА.

Проведений нами аналіз можливого впливу вищеназваних лікувальних програм на стан кісткової тканини (рис. 12) у пацієнтів з первинним ОА показав відсутність достовірного впливу СТ на кістку. Відмічалась навіть втрата кісткової маси протягом півроку в середньому на  $(1,12 \pm 0,90)\%$  в першій групі обстежуваних, що, можливо, пов'язано з віковою втратою кісткової тканини. Виявлена тенденція потребує подальшого уточнення і аналізу, оскільки наше дослідження досить короткочасне для достовірної оцінки стану кістки в зв'язку з фізіологічними особливостями цієї тканини, а також з обмеженим контингентом групи обстеження.

Аналіз показників кісткової тканини в групі хворих на первинний ОА в поперековому відділі хребта, визначених до і через 6 місяців після комплексного лікування з включенням одного курсу класичної акупунктури, показав практично відсутність будь-якої динаміки під впливом даного лікування за такий короткий строк ( $p > 0,05$ ). Таким чином, можна припустити, що комплексне лікування із застосуванням одного курсу ГРТ не має впливу на стан кісткової тканини або стабілізує процес втрати кісткової маси, однак показники нашого дослідження не були достовірними, тому ми застосували каскадну схему лікування. Три курси ГРТ протягом 2-3 місяців ми провели 19 хворим на первинний ОА з початковим рівнем показників кісткової тканини в зоні остеопенії та остеопорозу: один курс ГРТ – під час стаціонарного лікування, наступний через два тижні, 3-й курс – через місяць після закінчення попереднього, причому два останні курси пацієнти отримували в поліклінічних умовах, що дало можливість досягнути більш довготривалого впливу на стан кісткової тканини хворих.

Аналіз показників кісткової тканини в даній групі хворих, визначених до лікування і через 6 місяців після початку його, показав наявність тенденції до стабілі-

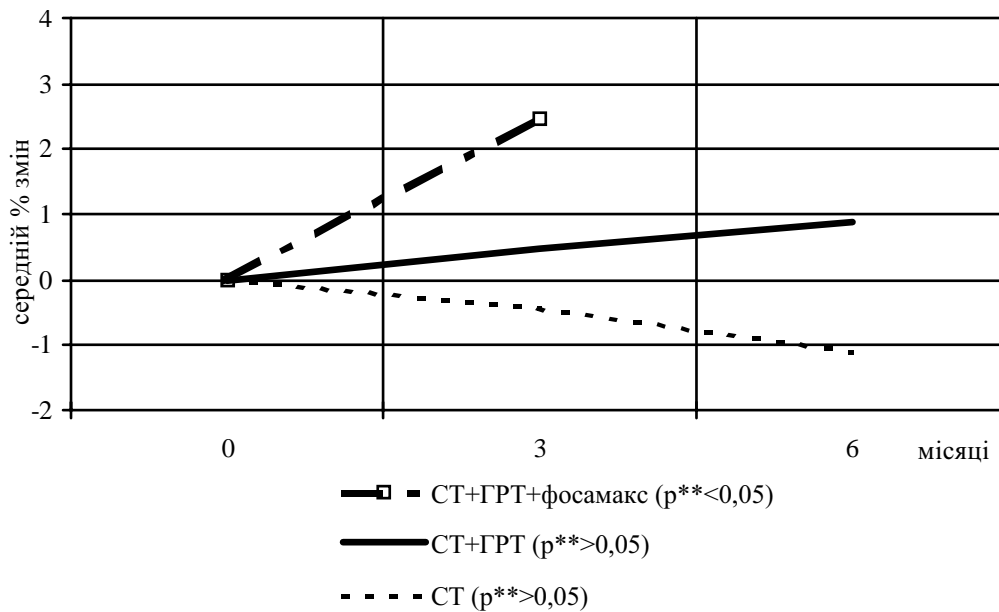


Рис. 12. Порівняння дії досліджуваних лікувальних програм на стан МЩКТ хребта\* (в %).

зації показників стану кісткової тканини у хворих на ОА з остеопенією або остеопорозом, точніше навіть незначне збільшення показників МЦКТ –  $(0,89 \pm 0,90)$  % за показником Young Adult %. Однак оскільки отримані показники статистично недостовірні ( $p > 0,05$ ), дані потребують подальшого уточнення. Виявлення даної тенденції все ж вважаємо принципово важливим, тому що це відкриває позитивну перспективу використання методу класичної акупунктури для лікування та профілактики втрати кісткової маси у хворих на первинний ОА зі схильністю до остеопенії та остеопорозу. Враховуючи виявлені вище позитивні моменти впливу даного методу у хворих на первинний ОА, можна зробити висновок про принципову доцільність більш широкого використання методу голкорексфлексотерапії.

Аналіз лікувальної програми, що складалась із загальноприйнятого комплексу і одного курсу ГРТ з призначенням фосамаксу, показав наявність достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення показників стану кісткової тканини у хворих жінок на ОА з остеопенією або остеопорозом –  $(2,46 \pm 0,04)$  % за показником Young Adult (%). Застосування фосамаксу, найсучаснішого і найдієвішого препарату антирезорбтивної дії, значно підсилює попередній комплекс лікування, викликає достовірне збільшення кісткової маси ( $p < 0,05$ ) та покращання клінічного стану обстежуваних пацієнтів.

У нашому дослідженні ми провели також аналіз впливу даних лікувальних комплексів на стан показників ендогенної інтоксикації (рис. 13). Усі досліджувані показники ЕІ після проведеного лікування з включенням ГРТ нормалізувались, в той час як після загальноприйнятого лікування прояви синдрому ЕІ зменшувались, але не досягали норми. Наявність реактивного синовіту, за отриманими нами даними, значно ускладнювала клінічні прояви та перебіг ОА, однак після проведеного лікування з ГРТ показники СМП, РЕІ та ЦІК практично нормалізувались в групах хворих з реактивним синовітом та без нього, на відміну від таких після загаль-

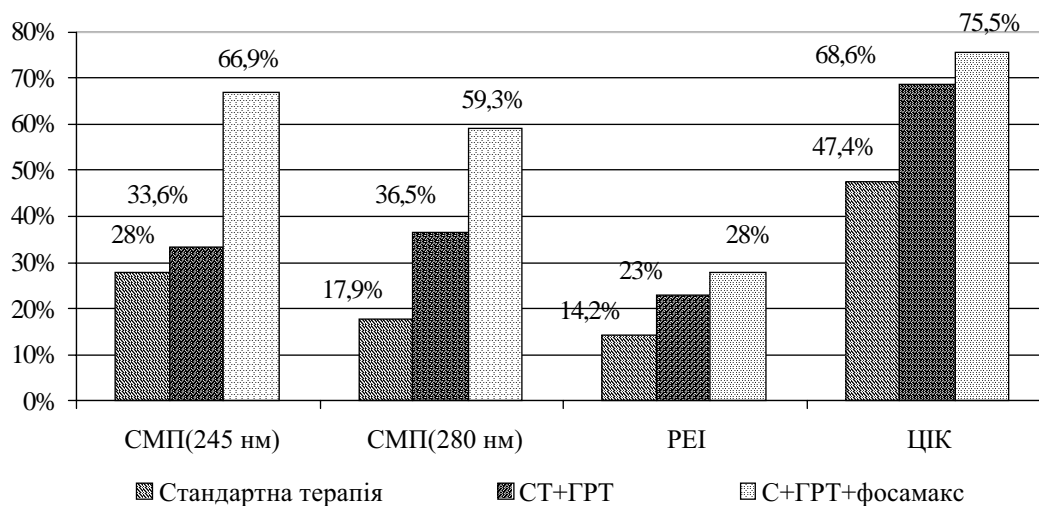


Рис. 13. Рівень динаміки показників ЕІ (% від вихідного рівня) під впливом досліджуваних лікувальних комплексів.

ноприйнятого лікування. Все це свідчить про високу ефективність застосування класичної акупунктури в комплексній терапії ОА, значний вплив даного методу на зменшення проявів запального та токсичного компонентів в клініці ОА.

Таким чином, метод класичної акупунктури, за нашими даними, показав значний вплив не тільки на клінічні індекси, але й на прояви синдрому ЕІ у хворих на первинний ОА практично у всіх аналізованих групах. Як зазначалось вище, даний метод відкриває також перспективи в плані профілактики втрати кісткової маси у хворих з первинним ОА зі схильністю до остеопенії.

Призначення фосамаксу в групі жінок з первинним ОА та остеопенією для підсилення комплексу загальноприйнятого лікування з ГРТ не тільки відновлює втрату кісткової маси, покращує клінічний стан хворих, але й нормалізує показники ЕІ. Дані показники достовірно покращились після отриманого комплексу лікування, рівень ендогенної інтоксикації у хворих після лікування з включенням фосамаксу і ГРТ знизився до норми, причому зниження показників ЕІ в даній групі пацієнтів навіть більш значне, ніж із застосуванням тільки ГРТ, оскільки вихідний рівень СМП, РЕІ та ЦІК в групі жінок з остеопенією значно вищий, ніж в групах хворих, що отримували попередні комплекси.

Отже, призначення фосамаксу для лікування найбільш проблемної групи хворих на первинний ОА – це жінки в стані менопаузи із зниженою МЩКТ, часом навіть з вираженим остеопорозом – значно покращує клінічний стан, знімає СЕІ, збільшує МЩКТ, а отже, знижує ризик інвалідності.

Таким чином, проведене дослідження дозволило зробити наступні висновки:

- за даними двофотонної рентгенівської денситометрії виявлені різноспрямовані зміни мінеральної щільності кісткової тканини при первинному ОА. Підвищення МЩКТ (остеосклероз) спостерігали у 95 (69,35 %) хворих та різного ступеня зменшення МЩКТ – від остеопенії у 27 (19,70 %) до остеопорозу – у 15 (10,95 %) пацієнтів з первинним ОА;

- одночасні зміни кісткової тканини у вигляді остеосклерозу та остеопенії (остеопорозу) спостерігали у 42 (30,66 %) хворих на первинний ОА з переважним ураженням кульшових суглобів та хребта, що свідчить про наявність локальних проявів ОА та системних остеопенічних змін;

- зниження МЩКТ (остеопенія та остеопороз) спостерігалися в 2,8 раза частіше у жінок, ніж у чоловіків. Ступінь зниження МЩКТ у жінок залежить від стану репродуктивної функції;

- вираженість клінічної симптоматики знаходиться в прямій залежності від глибини остеопоротичних змін;

- виявлена залежність показників синдрому ендогенної інтоксикації при первинному ОА від наявності або відсутності реактивного синовіту та МЩКТ;

- загальноприйняті програми лікування показали недостатню їх ефективність для досягнення нормалізації клінічних показників, проявів СЕІ та не гальмують процесів втрати кісткової тканини у хворих на первинний ОА;

- використання у комплексній терапії первинного ОА одного курсу класичної акупунктури сприяє достовірному зменшенню клінічних індексів та проявів ЕІ, але

не впливає на стан МЩКТ. Застосування трьох курсів ГРТ в лікуванні хворих з ОА і супровідною остеопенією викликає стабілізацію втрати кісткової маси;

– застосування класичної акупунктури в поєднанні з антирезорбентом “Фосамаксом” в програмі лікування жінок в постменопаузі з первинним ОА і супровідними остеопоротичними змінами покращує клінічний перебіг хвороби, нормалізує показники ендотоксемії та сприяє збільшенню кісткової маси.

### Література

1. Клиническая ревматология: Пер. с англ./Под ред. Н.Д.Ф. Каррея. – М.: Медицина, 1990.
2. Алякна В., Мацкявичус З., Черемных Е. Структурные изменения (по данным гистометрического анализа) у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом // Пробл. остеологии. – 1999. – Т.2, №1. – С. 28-31.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1989.
4. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) Избранные вопросы ревматологии в клинике внутренних болезней. – К., 1994. – Ч.1. – С. 34-38, 162-180.
5. Остеопороз на Украине /В.В. Поворознюк, Е.П. Подрушняк, Е.В. Орлова и др. – К.: Институт геронтологии АМН Украины, 1995. – 48 с.
6. Поворознюк В.В. Вікові особливості губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії //Журнал АМН України. – 1997. – Т.3, №1. – С. 127-133.
7. Ревелл П.А. Патология кости. – Москва: Медицина, 1993. – 386 с.
8. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva, 1994.
9. Войташшак Й., Швец А. Диагностика остеопороза в ортопедии – базис точного лечения //Словакофарма ревю. – 1997. – №2. – С.50-55.
10. Поворознюк В.В. Сучасні принципи профілактики і лікування постменопаузального та сенильного остеопорозу //Здоровье женщины. – 1998. – №1. – С.44-61.
11. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
12. Dempster D.W. Bone remodeling. // Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Eds B. L. Riggs, L. J. Ill Melton. – Second edh. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1995. – P. 67-91.
13. Лобенко А.А. Современные представления об этиологических и патогенетических аспектах остеоартроза // Врачебное дело. – 1997. – №3. – С. 40-60.
14. Нетяженко В.З. Новітні погляди на патогенез та лікування в ревматології // Клін. фармакол., фізіол., біохім. – 1998. – №3. – С. 165-191.
15. Головач І.Ю. Ступінчаста реабілітація хворих з деформуючим остеоартрозом // Реабілітація хворих старшого віку з захворюванням серцево-судинної, нервової систем та опорно-рухового апарату: Тези доп. – К., 1993. – 25 с.
16. Лобенко А.А. К вопросу о патогенетическом обосновании физиотерапевтического лечения остеоартрозов //Мед. реабил., физиотер. и курортол. – 1996. – №3. – С. 37-42.
17. Иванов В.И. Акупунктура и медикаментозная терапия. – Москва, 1996. – 312 с.
18. Лу Минь. Иглоу рефлексотерапия в комплексном лечении цервикалгии при шейном остеохондрозе // Мед. реабил., курортол. и физиотер. – К., 1998, №2. – С. 87-88.
19. Поворознюк В.В. Бифосфонаты в профилактике и лечении остеопороза и его осложнений // Фармакологічний вісник. – 1997. – №2. – С. 18-22.
20. Рекомендації Американської Колегії ревматологів з лікування остеоартритів //Клін. фармакол., фізіол., біохім. – 1998. – №3. – С. 27-45.



## 9. СУДИННА ХІРУРГІЯ

### 9.1. Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок

При атеросклерозі як системному захворюванні часто спостерігається ураження магістральних артерій: термінального відділу аорти, клубових, стегнових та підколінних артерій [1]. Особливістю облітеруючого атеросклерозу є його невинне прогресування і втягнення в процес багатьох органів та систем.

Проведено обстеження та лікування 174 хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок. Віковий розподіл пацієнтів здійснений за рекомендаціями 7-ї Міжнародної конференції із проблем вікової морфології, фізіології і біохімії (1972): хворих зрілого віку було 91 (52,60%), а похилого і старечого віку – 83 (47,40%) особи.

Із 174 обстежених 138 (79,31%) мали супровідну патологію. Необхідно відзначити, що у пацієнтів зрілого віку переважало одне чи два супровідних захворювання, а у похилому і старечому віці супровідну патологію діагностовано частіше. Так, тільки одне супровідне захворювання виявлено у 11 (12,08%), два – у 59 (64,84%), а три – у 21 (23,08%) особи. При аналізі структури супровідної патології (табл. 1) звернено увагу, що у більшості хворих домінували захворювання серцево-судинної системи, а у пацієнтів старше 60 років збільшувалась частота хронічних захворювань дихальної, сечостатевої систем і шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 1

**Розподіл хворих з атеросклеротичною оклюзією аорто-стегнового сегмента з супровідною патологією**

Віковий розподіл хворих	Супровідна патологія									
	серцево-судинної системи		дихальної системи		шлунково-кишкового тракту		сечовидільної системи		ендокринної системи	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зрілий вік	66	72,53	17	18,68	15	16,48	2	2,20	4	4,40
Похилий і старечий вік	71	85,54	56	67,47	17	20,48	13	15,66	6	7,23
Всього	137	78,74	73	41,95	32	28,39	15	8,62	10	5,75

При встановленні діагнозу облітеруючого атеросклерозу користувалися класифікацією А.В.Покровського [2], удосконаленою А.А.Спіридоновим, Л.І.Кліонером [3] (табл. 2).

Більшість судинних хірургів [4, 5] показаннями до реконструкції вважають ІІІ–ІV стадії хронічної ішемії нижніх кінцівок, а також ІІБ–ІІВ стадії відносної компенсації кровотоку, коли переміжна кульгавість з'являлася при проходженні 200 м та менше, або якщо вона призводила до порушення працездатності хворого.

Дотримуючись даних положень, реконструкцію аорто-стегнового сегмента у хворих з ІV стадією хронічної ішемії проводили за наявності трофічних виразок, набряку кінцівки, болю в спокої, обмеженого некрозу чи гангрені пальців ступні.

Таблиця 2

**Розподіл хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок за стадіями хронічної ішемії**

Стадія хронічної ішемії	Кількість спостережень	
	Абс. число	%
ІБ	10	5,75
ІІВ	116	66,67
ІІІ	41	23,56
ІV	7	4,02
Всього	174	100

Рівень оклюзії атеросклеротичного процесу визначали за результатами аорто-артеріографії та ультразвукової доплерографії магістральних артерій нижніх кінцівок (апарат "Aloka SSD-2000"). Необхідно відзначити, що ізольоване ураження атеросклеротичним процесом біфуркації аорти чи однієї з загальних клубових артерій зустрічалось рідко. Як правило, атеросклеротична оклюзія поширювалася на клубовий чи стегново-підколінний сегменти (табл. 3).

Таблиця 3

**Локалізація і поширеність атеросклеротичного процесу в аорто-стегновому сегменті**

Рівень оклюзії	Кількість хворих	
	Абс. число	%
Біфуркація аорти	17	9,77
Біфуркація аорти і загальної клубової артерії	36	20,69
Загальна і зовнішня клубові артерії:		
однобічна оклюзія	86	49,43
двобічна оклюзія	35	20,12
Всього	174	100

У 4-х хворих атеросклеротична облітерація черевного відділу аорти поширювалася у проксимальному напрямку до рівня ниркових артерій, що зумовлювало в усіх випадках проведення дезоблітерації нижньої брижової артерії.

У переважній більшості обстежених виявлялась одночасна оклюзія чи гемодинамічно значущий стеноз магістральних артерій стегно-підколінного сегмента. Лише у 19 (10,92%) пацієнтів ураження аорто-стегнового сегмента не було одночасно поєднане із атеросклеротичною оклюзією артерій нижніх кінцівок.

Всі хворі розподілені на дві групи. В основу поділу покладено активність атеросклеротичного процесу, його агресивність. Остання визначалась типом гіперліпідемії, особливостями вегетативного гомеостазу, а також рівнем змін в імунній системі.

Встановлено вікову залежність певного типу гіперліпідемії у пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією аорто-стегнового сегмента (табл. 4). Так, із 89 пацієнтів зрілого віку ІІА і ІІБ тип гіперліпідемії виявлено у 72 (80,90%) випадках. У той же час, ІV тип переважав у осіб старших вікових груп – 33 (38,82%) із 85 обстежених.

У плазмі крові хворих з ІІА та ІІБ типами гіперліпідемії достовірно підвищений вміст загального холестерину ( $p < 0,001$ ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів особливо низької щільності (ЛПОНЩ), а також відмічене помірне підвищення концентрації ліпопротеїдів високої щільності ( $p < 0,5$ ) і зменшення ліпопротеїдів

Таблиця 4

## Тип гіперліпідемії (за Фредеріксоном) у різних вікових групах хворих

Тип гіперліпідемії	Вік хворих (у роках)				Всього	
	35–40	41–50	51–60	61 і старші	Абс.	%
IIA	8	20	4	14	46	26,44
IIB	11	24	5	28	68	39,08
III	–	10	1	10	21	12,07
IV	–	3	11	33	47	27,01
Всього: абс.	19	57	21	85	174	
%	10,92	32,76	12,07	48,85		

низької ( $p < 0,01$ ) та особливо низької щільності ( $p < 0,01–0,001$ ). Одночасно з цим, у вказаних групах пацієнтів спостерігали різке підвищення вмісту тригліцеридів ( $p < 0,001$ ).

Такі особливості холестерино-ліпідного комплексу у хворих були причиною неоднорідності величин коефіцієнта атерогенності. Останній в 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) був вищим за контрольні показники у пацієнтів із IIA і IIB типами гіперліпідемії. У хворих з III і IV типами він зростає тільки у 1,6 рази ( $p < 0,01$ ).

Такі зміни холестерино-ліпідного комплексу відбуваються на фоні зниження імунної реакції організму. Особливу увагу привертає вміст у плазмі крові (табл. 5) сенси-

Таблиця 5

## Імунологічна реактивність у хворих із атеросклеротичною оклюзією аорто-стегнового сегмента

Показники	Контроль, n=20	Хворі з IIB–IIВ ступенем хронічної ішемії, n=
Показники клітинного імунітету		
Т-лімфоцити, % $\times 10^9/\text{л}$	68,71 $\pm$ 1,11 0,704 $\pm$ 0,046	51,82 $\pm$ 0,77*** 0,662 $\pm$ 0,044
Т-хелпери, % $\times 10^9/\text{л}$	43,52 $\pm$ 1,34 0,479 $\pm$ 0,040	42,56 $\pm$ 1,42 0,581 $\pm$ 0,051
Т-супресори, % $\times 10^9/\text{л}$	14,20 $\pm$ 0,56 0,148 $\pm$ 0,007	10,75 $\pm$ 0,48*** 0,162 $\pm$ 0,009
Т-активатори, % $\times 10^9/\text{л}$	34,5 $\pm$ 0,94 0,398 $\pm$ 0,014	35,2 $\pm$ 0,86 0,472 $\pm$ 0,020**
О-лімфоцити, % $\times 10^9/\text{л}$	12,24 $\pm$ 0,91 0,138 $\pm$ 0,010	27,84 $\pm$ 0,86*** 0,468 $\pm$ 0,048***
Т-сенсibiliзовані, % $\times 10^9/\text{л}$	13,4 $\pm$ 0,41 0,148 $\pm$ 0,006	30,43 $\pm$ 0,78*** 0,492 $\pm$ 0,027***
Показники гуморального і неспецифічного імунітету		
В-лімфоцити, % $\times 10^9/\text{л}$	18,77 $\pm$ 0,52 0,192 $\pm$ 0,007	23,94 $\pm$ 0,81** 0,283 $\pm$ 0,015***
G, г/л	10,61 $\pm$ 0,45	11,72 $\pm$ 0,48
A, г/л	2,08 $\pm$ 0,09	1,83 $\pm$ 0,10
M, г/л	0,90 $\pm$ 0,02	1,15 $\pm$ 0,03***
ЦК, ум.од.	49,1 $\pm$ 0,74	109,85 $\pm$ 1,57***
Комплемент, г/л	0,42 $\pm$ 0,02	0,37 $\pm$ 0,03

Примітки: \* – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворими,  $p < 0,05$ ;  
 \*\* – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворими,  $p < 0,01$ ;  
 \*\*\* – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворими,  $p < 0,001$ .

білізованих до внутрішньої оболонки стінки артерій Т-клітин і циркулюючих імунних комплексів. Їх рівень у пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією аорто-стегнового сегмента був вищий, відповідно, у 1,9 ( $p < 0,001$ ) і в 1,8 ( $p < 0,001$ ) раза порівняно з контролем. Такі зміни відбувалися на фоні зменшення кількості зрілих Т-клітин і одночасному збільшенні незрілих Т- і В-лімфоцитів. При цьому продукція антитіл класу М і G підвищувалась за рахунок синтезу аутоантитіл до власних тканин.

Одержані дані підтверджують результати В.В. Долгова і співавт. [6], які стверджують, що реактивність організму відіграє одну з провідних ролей в атерогенезі. Саме він, порушуючи адаптаційні та саморегулюючі механізми гомеостазу, впливає на опірність, створюючи умови прогресування атеросклерозу.

У той же час існує певний взаємозв'язок між типом гіперліпідемії і рівнем імунологічної реактивності організму. Останній проявляється саме в тому, що у хворих з високим коефіцієнтом атерогенності, а це має місце при ІА і ІБ типах гіперліпідемії, виявлено достовірно вищі ( $p < 0,05-0,001$ ) показники вмісту Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до внутрішньої оболонки стінки артерій, і циркулюючих імунних комплексів порівняно з хворими з ІІІ і ІV типами гіперліпідемії.

Таблиця 6

**Залежність показників імунологічної реактивності від типу гіперліпідемії**

Показники імунологічної реактивності	Тип гіперліпідемії	
	ІА–ІБ тип, n=66	ІІІ–ІV тип, n=48
О-лімфоцити, % × 10 <sup>9</sup> /л	27,84±0,86 0,492±0,048	25,19±1,15 0,368±0,028**
Т-сенсibilізовані, % × 10 <sup>9</sup> /л	30,43±0,78 0,492±0,027	27,18±0,74* 0,331±0,022
ЦК, ум. од.	109,85±1,57	81,09±1,48***

Примітки: \* – достовірна різниця між показниками першої та другої групи хворих,  $p < 0,05$ ;  
\*\* – достовірна різниця між показниками першої та другої групи хворих,  $p < 0,01$ ;  
\*\*\* – достовірна різниця між показниками першої та другої групи хворих,  $p < 0,001$ .

У 69 (71,53%) хворих віком 35–50 років виявлено переважання симпатичного компонента у вегетативному статусі. Серед пацієнтів старших вікових груп у 65 (76,47%) спостереженнях вищу активність проявляв парасимпатичний компонент.

Отримані дані дають можливість пояснити те, що у пацієнтів з ІА–ІБ типами гіперліпідемії, більш вираженими змінами в імунному статусі, переважанням симпатичного компонента у вегетативному гомеостазі атеросклеротичний процес має агресивніший характер. Виявлено, що пацієнти із вказаної групи мають більш короткий анамнез: з моменту появи перших симптомів атеросклеротичної оклюзії аорто-стегнового сегмента до моменту обстеження він тривав 3,2–4,9 року. А в групі пацієнтів із ІІІ–ІV типами гіперліпідемії, менше вираженими змінами в імунному статусі, із переважанням парасимпатичного компонента у вегетативному гомеостазі хвороба тривала 4,6–8,1 року.

Проведені обстеження вказують на схильність хворих на облітеруючий атеросклероз до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини (табл. 7). В той же час вона значно вища у пацієнтів молодших вікових груп, ніж у хворих похилого

віку. Так, BMD у обстежуваних віком 39-50 років знаходилася на рівні  $(1,285 \pm 0,001) \text{ г/см}^2$ , а у старших 60 років –  $(1,106 \pm 0,001) \text{ г/см}^2$ . Зазначимо, що до 50-річного віку втрата кісткової маси коливається в межах 3,6-6,9%, а у інших (старших) вікових групах – 7,4-13,8%.

Таблиця 7

## Показники стану кісткової тканини у поперековому відділі хребта

Вікові групи обстежених	Показники стану кісткової тканини				
	BMD, г/см <sup>2</sup>	T (Young Adult), ум. од.	Young Adult, %	Age Matched, %	Z (Age Matched), ум. од.
39–50 років	1,285±0,021*	0,554±0,01	105,19±0,46	98,11±0,51*	-0,125±0,006*
51–60 років	1,139±0,031	0,465±0,06	103,46±2,75*	99,79±0,10*	-0,423±0,001*
старші 60 років	1,106±0,024**	-1,378±0,416*	86,33±3,77**	92,20±0,71**	-0,489±0,001**

Примітки: \* – достовірна відмінність порівняно з віковою групою до 50 років;

\*\* – достовірна відмінність порівняно з віковою групою до 60 років.

Дані, отримані за показником T, який визначається стосовно молодих здорових осіб 20-45 років, вказують на підвищення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на облітеруючий атеросклероз. Особливо необхідно підкреслити, що ця тенденція зберігається у пацієнтів до 60-річного віку. Так, у групі пацієнтів у віці 39-50 років рівень показника T знаходиться в межах  $(0,554 \pm 0,001)$  ум. од., а у віковій групі 51-60 років – в межах  $(0,465 \pm 0,06)$  ум. од. У той же час, у хворих, старших 60 років, відмічається стан остеопенії (показник T досягає рівня  $(-1,378 \pm 0,416)$  ум. од.).

Визначення параметрів Age Matched (%) і Age Matched (Z) дозволяє зробити висновок про те, що втрата кісткової маси при облітеруючому атеросклерозі з наростанням віку порівняно із здоровими значно менша за відповідний показник у здорових осіб:  $(6,78 \pm 1,09)$  проти  $(18,75 \pm 2,10)$  % відповідно.

З одержаних даних обстеження можна зробити висновок, що у хворих на облітеруючий атеросклероз спостерігається втрата кісткової маси. Але цей процес відбувається на тлі підвищеної мінеральної щільності кісткової тканини хребців поперекового відділу хребта.

У той же час виявлено відмінності у МЩКТ у хворих на облітеруючий атеросклероз при різних типах його перебігу (табл. 8): вона вища у пацієнтів із повільним перебігом і знаходиться на рівні  $(1,260 \pm 0,106) \text{ г/см}^2$ .

Таблиця 8

## Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців залежно від типу агресивності атеросклеротичного процесу

Активність перебігу атеросклеротичного процесу	BMD, г/см <sup>2</sup>				
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>	L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>
Агресивний перебіг	1,118±0,026	1,223±0,039	1,264±0,030	1,252±0,016	1,214±0,032
Повільний перебіг	1,178±0,103	1,309±0,098	1,328±0,091	1,226±0,130	1,260±0,106

Зазначимо, що мінеральна щільність хребців поперекового відділу хребта в обох групах різна. Вона найвища у  $L_3$  і найнижча у  $L_1$  в обох групах досліджуваних. Але різниця у мінеральній щільності кісткової тканини зберігається – вона вища на 5,1–5,4% у пацієнтів з повільним перебігом атеросклеротичного процесу.

Наведені результати досліджень вказують на те, що мінеральна щільність кістки у хворих на облітеруючий атеросклероз знаходиться у межах від  $(1,118 \pm 0,026)$  до  $(1,328 \pm 0,091)$  г/см<sup>2</sup>, що вказує на її значне збільшення і, за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, Geneva, 1994) трактується як остеосклероз. Підтвердженням цього може бути визначення показника T (Young Adult), який має від'ємне значення  $(-0,10 \pm 0,01)$  ум. од. тільки на рівні  $L_1$  у пацієнтів з агресивним перебігом атеросклеротичного процесу (табл. 9). У всіх інших випадках він вищий і коливається в першій групі в межах від  $(0,92 \pm 0,04)$  до  $(0,84 \pm 0,26)$  ум. од., а в другій – від  $(0,26 \pm 0,07)$  до  $(0,64 \pm 0,09)$  ум. од.

Таблиця 9

**Значення показника T поперекового відділу хребта при різних типах перебігу атеросклеротичного процесу**

Активність перебігу атеросклеротичного процесу	T (Young Adult), ум. од.				
	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$L_4$	$L_1-L_4$
Агресивний перебіг	$-0,10 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,20$	$0,84 \pm 0,26$	$0,39 \pm 0,13$
Повільний перебіг	$0,29 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,09$	$0,36 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,08$

Отримані результати підтверджуються при вирахуванні показника Young Adult (%) для хребців поперекового відділу хребта (табл. 10). Останній має найнижчі показники тільки у пацієнтів із агресивним перебігом атеросклеротичного процесу на рівні першого поперекового хребця –  $(97,06 \pm 0,08)$  %.

Таблиця 10

**Рівень відносного показника Young Adult мінеральної щільності поперекових хребців хворих на облітеруючий атеросклероз**

Активність перебігу атеросклеротичного процесу	Young Adult, %				
	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$L_4$	$L_1-L_4$
Агресивний перебіг	$97,06 \pm 0,08$	$100,21 \pm 0,09$	$102,52 \pm 0,07$	$107,61 \pm 0,04$	$101,85 \pm 0,07$
Повільний перебіг	$103,21 \pm 0,152$	$108,12 \pm 0,378$	$109,10 \pm 0,368$	$103,14 \pm 0,297$	$105,89 \pm 0,299$

**Висновок.** Агресивність атеросклеротичного процесу залежить від типу гіперліпідемії, особливостей вегетативного гомеостазу та порушень імунологічного статусу організму пацієнта. Так, при гіперліпідемії ПА–ІІБ типу (за Фредеріксоном), переважанні симпатичного компонента у вегетативному гомеостазі, виражених змінах імунологічної системи, зокрема зі сторони Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до внутрішньої оболонки стінки артерій, і циркулюючих імунних комплексів, атеросклеротичний процес носить агресивний характер перебігу. Облітеруючий атеросклероз аорти та артерій нижніх кінцівок супроводжується підвищенням мінеральної щільності кісткової тканини поперекових хребців, особливо при повільному перебігу атеросклеротичного процесу.

**Література**

1. Хирургическое лечение многоэтажной окклюзии брюшной части аорты, подвздошных и бедренных артерий / И.И. Сухарев, Н.Ф. Дрюк, М.А. Ващенко и др. // Клін. хірургія. – 1994. – № 4. – С. 35-39.
2. Покровский А.В. Заболевание аорты и ее ветвей . – М.: Медицина, 1979. – 326 с.
3. Спиридонов А.А., Клионер А.И. Болезни сосудов // Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989. – С. 601-722.
4. Сухарев И.И. Хирургия атеросклероза сосудов у больных сахарным диабетом. – Киев, 1993. – 235 с.
5. Кобза І.І. Реваскуляризація критично ішемізованих кінцівок у хворих з мультифокальним ураженням артерій. – Львів, 1997. – 247 с.
6. Долгов В.В., Войно-Ясенецкая Т.А., Репин В.С. Моделирование и количественная оценка действия риск-факторов атеросклероза на перфузируемых артериях кролика // Атеросклероз человека. – М., 1989. – С. 55-70.



## ВИСНОВОК

Наша країна вступила в ХХІ століття із зміною демографічних показників, що ґрунтуються на збільшенні населення старечого та похилого віку, якому притаманна така проблемна патологія як остеопороз, наслідком якого є переломи осьового скелета, що призводять до передчасної смерті через різноманітні ускладнення.

Які ж питання медичного характеру постають перед нами, нашим суспільством сьогодні, якщо ми хочемо змінити ситуацію, що склалася? Що ми повинні і що можемо зробити в існуючих умовах?

Перш за все необхідно завжди пам'ятати ті основні принципи, що висувалися М.Я.Мудровим: “Завдання лікаря не стільки лікувати хвороби, скільки попереджати їх, а найбільш – вчити берегти своє здоров'я”. Беручи до уваги той факт, що на міцність кісткової системи головним чином впливає її повноцінне формування в підлітковому віці та збереження набутого каркасу протягом життя, усуваючи негативні фактори впливу, акцент профілактичних заходів щодо остеопорозу повинен бути пересунутий в дитячий вік. Нашими дослідженнями показана велика поширеність остеодefіцитних станів серед дітей різного віку, причому виявлена залежність від якості харчування як до року, так і протягом подальших років життя, від показників фізичного розвитку та наявності хронічної патології. Доведена остеонегативна дія тривалого порушення гомеостазу, ятрогенних впливів та функціональних розладів різних органів та систем. Особливо небезпечними в даному випадку є сумація деяких факторів у однієї дитини, наприклад: нераціональне вигодовування, аліментарна недостатність кальцію, наявність імунотоксичної хвороби (ревматоїдний артрит), гіподинамія та тривале використання кортикостероїдів. Логічно передбачити, що відсутність превентивних заходів щодо остеопорозу в таких ситуаціях призведе до переломів не тільки в похилому, а також у молодому віці, що значно погіршить якість життя й створить проблеми як на рівні особи, сім'ї, так і держави. В розділах, що присвячені дитячому віку ми хотіли наголосити на тому, що увага до кісткової системи дітей з тривалою хронічною патологією є першим і важливим кроком до збереження активного довголіття та зниження смертності від остеопоротичних переломів.

На превеликий жаль, досягнення сучасної медицини не дозволяють в повній мірі усунути прояви хронічних захворювань, що веде до збільшення кількості пацієнтів з різноманітною патологією. Ми намагалися в своїх дослідженнях охопити найбільш розповсюджені недуги та оцінити їх вплив на стан ремодулювання кісткової тканини, окреслити несприятливі асоціації чинників, що ведуть до розвитку остеопорозу. Підсумовуючи проведені дослідження, хотілося б привернути увагу до основного положення нашої праці, а саме, що показники мінеральної щільності кісткової системи є маркерами хронізації патологічного процесу, тяжкості перебігу та глибини порушення функції органів та систем. Виявлені залежності вказаних

показників від змінених даних гомеостазу (імунна система, ендогенна інтоксикація, обмін сполучної тканини) дозволили сформулювати вищенаведені висновки.

Ми стримано висловлюємо думку щодо можливого етіологічного зв'язку хронічної патології та остеопорозу, але вважаємо, що вона є важливим фактором ризику, а вірніше важливою патогенетичною ланкою у формуванні негативного кісткового балансу. Поєднання відомих факторів ризику остеопорозу з тривалим хронічним захворюванням поглиблює проблему і створює переконливі умови для первинної та вторинної профілактики остеопорозу.

В результаті цієї спільної роботи нами вперше охарактеризовано поширеність остеодefіцитних станів серед пацієнтів із хронічною патологією та описані закономірності їх виникнення. Цікавим є той факт, що найбільш уразливими в цій ситуації представлені жінки в постменопаузальному періоді із супровідною хронічною патологією, в яких швидкість втрати кісткової маси неухильно веде до виникнення переломів. Відзначено, що ураження кісткової системи (ревматоїдний артрит, остеоартроз, анкілозуючий спондилоартрит), імунокомплексні недуги та тяжкий ступінь порушення функції органів і систем (ниркова недостатність, дихальна недостатність, функціональна недостатність рухового апарату) прогресивно погіршують показники мінеральної щільності кісткової тканини.

Проведені серії наукових експериментальних та клінічних досліджень з використанням "золотого" стандарту діагностики остеопорозу визначили важливість ідентифікації пацієнтів з факторами ризику остеопорозу та розширили показання до проведення денситометричного обстеження, яке повинно охоплювати всіх хворих з хронічною патологією. Ігнорування факту наявності остеопенічного синдрому, як показано авторами, в більшості випадків веде до прискорення втрат кісткової маси і зростання не тільки ризику виникнення, а й самих переломів. Якісний контроль за кістковою тканиною є основою профілактики остеопоротичних ускладнень.

Найбільш адекватними заходами профілактики остеопорозу є індивідуальне прогнозування швидкості втрат кісткової маси і своєчасне призначення превентивних методів, які на етапі первинної профілактики не призводять до великих матеріальних затрат. В різних клініках доведена остеопозитивна дія комбінованих препаратів кальцію у випадках остеопенії I та II ступеня, що дозволяє нормалізувати процеси ремоделювання кісткової тканини.

Особливе занепокоєння викликає поширеність остеопорозу серед пацієнтів з хронічною патологією, що передбачає використання дорогих препаратів (кальцитонін, фосамакс та ін.), ефективність яких є високою, а тривалість лікування невизначено довгою.

Для зміни тенденцій перебігу остеодefіцитного процесу основним напрямком роботи загальної лікувальної мережі, на нашу думку, слід вважати своєчасне виявлення факторів ризику щодо остеопорозу та адекватне призначення профілактичних заходів, що, в свою чергу, дозволить контролювати дану проблему.

Надзвичайно висока поширеність остеопенічних станів, неоднорідність її структури, незважаючи на різноспрямованість проведених досліджень, свідчить про недосконалість уявлень науковців та практикуючих лікарів щодо етіології та можли-

вих механізмів розвитку даної патології. Остеопороз на сьогодні залишається більше морфологічним поняттям, ніж нозологічною одиницею з чітко окресленими ознаками захворювання – етіологією, єдиним патогенезом, де визначається закономірний зв'язок однієї патологічної ланки з іншою. Існуючі уявлення про остеопороз як про єдиний патологічний процес фактично є гіпотезою, відповідно й лікувальні заходи на сучасному етапі не охоплюють всіх можливих напрямків. Це все дає підстави для продовження подальшого нагромадження знань про патогенетичні шляхи формування цієї грізної недуги та консолідації зусиль вчених різних спеціальностей.



*Монографія*

## **ПРОБЛЕМИ ОСТЕОПОРОЗУ**

за редакцією  
Ковальчука Леоніда Якимовича

Редактор *Ольга Котульська*  
Коректори: *Людмила Данилевич, Леся Капкаєва*  
Технічний редактор *Світлана Демчишин*  
Оформлення обкладинки *Павло Кушик*  
Комп'ютерна верстка *Галина Жмурко, Світлана Левченко, Наталія Нижегородова*

Підписано до друку 9.04.2002. Формат 70x100/16. Папір офсетний № 1.  
Гарнітура Times.

Друк офсетний. Ум. друк. арк. 36,24. Обл.-вид. арк. 35,53  
Наклад 500. Зам. № 21.

Оригінал-макет підготовлений у відділі комп'ютерної верстки  
видавництва «Укрмедкнига» Тернопільської державної медичної  
академії ім. І.Я. Горбачевського

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.  
Надруковано в друкарні видавництва «Укрмедкнига».  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК №348 від 02.03.2001 р.