

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ

в трьох томах

ТОМ 3

Підручник

За загальною редакцією доктора медичних наук, професора

Луньової Г. Г.

Львів
Видавництво «Магнолія»
2022

Затверджено Вченою радою Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

(протокол № 9 від 11.11.2020 р.)

Рецензенти:

С. М. Гайдукова, доктор медичних наук, професор кафедри гематології та трансфізіології НМПО імені П. Л. Шупика.

С. В. Вєрвєвка, доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут отоларингології імені професора О. С. Коломійченко НАМН України».

Н. В. Заїчко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М. І. Пирогова.

Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2022. Т. 3. – 296 с.

ISBN 978-617-574-210-5

В підручнику буде викладена систематизована сучасна теоретична та практична інформація щодо основних розділів клінічної біохімії. В розділі «Менеджмент медичних лабораторій та система гарантії якості лабораторних досліджень» вперше буде представлена інформація про особливості менеджменту в медичних лабораторіях і створення системи гарантії якості біохімічних досліджень з урахуванням міжнародних вимог. В розділі «Аналітичні принципи та технології» проведена оцінка сучасних аналітичних методів через їх аналітичну чутливість, специфічність, визначення референтних методів, внутрішньолабораторний контроль і зовнішню оцінку якості досліджень, а також визначення інтерферуючих чинників. У підручнику особливу увагу приділено сучасним вимогам до преаналітичного етапу досліджень. В розділах підручника надано сучасну теоретичну інформацію по основним розділам клінічної біохімії: обміну білків, вуглеводів, ліпідів, гормонів, мінералів та води, кислотно-лужному стану в нормі та при патологічних станах та захворюваннях. Практичне застосування біохімічних досліджень оцінено через можливість раннього виявлення певного захворювання, діагностику захворювання, діагностику ураження певного органу, моніторинг життєво важливих функцій організму хворого, моніторинг реакції на лікувальні заходи.

Підручник рекомендовано для студентів старших курсів, інтернів, курсантів академій та факультетів післядипломної освіти, лікарів-лаборантів та біологів, які працюють в медичних лабораторіях та лікарів різних спеціальностей.

УДК 577.1:616(075.8)

© Луньова Г. Г., Ліпкан Г. М., Сілонов С. Б., Кривенко Є. О.,
В'юницька Л. В., Шевченко Т. М., Щербиніна М. Б.,
Воронкова Ю. С., Воронкова О. С., Микитенко Д. О.,
Воронцова Л. Л., Міхєєв О. О., Козачук О. С.,
д.мед.н., Проценко В. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М.,
Максимюк Г. В., Кость А. С., Ястремська О. О.,
Лебедь Г. Б., Порохнаєць Л. Є., Мартянова О. І.,
Андрушевська О. Ю., Залецький М. П., Дем'янчук Н. Р.,
Бойків Н. Д., Ігнат'єв О. М., Турчин М. І., Прутіян Т. Л.,
Мацєгора Н. А., Єрмоленко Т. О., Кліц І. М.,
Марущак М. І., Криницька І. Я., 2022

© ПП «Магнолія 2006», 2022

© ФОП Марченко Т. В. 2022

ISBN 978-617-574-210-5

ЗМІСТ

Розділ 16. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА НИРКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	6
16.1. ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ.....	8
16.2. БЛОК.....	12
Тестові завдання до розділу «Нирки і сечовий тракт».....	19
Відповіді до тестових завдань до розділу «Нирки і сечовий тракт».....	24
Література.....	25
Розділ 17. МАРКЕРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	26
17.1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ТА ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ПИТАННЯ.....	26
17.2. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗУ.....	28
17.3. МАРКЕРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	30
17.4. НАТРІЙУРЕТИЧНІ ПЕПТИДИ.....	30
17.5. МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДУ.....	37
17.6. МАРКЕРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	41
17.7. ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ АНТИМІОКАРДІАЛЬНИХ АНТИТІЛ.....	48
17.8. РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	54
17.9. ХЕМОКІНИ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	56
17.10. ЗВ'ЯЗОК РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З ГЕМОСТАТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ.....	57
17.11. МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ.....	58
Запитання до розділу «Маркери серцево-судинної патології».....	60
Тестові завдання до розділу «Маркери серцево-судинної патології».....	61
Відповіді на тестові завдання до розділу «Маркери серцево-судинної патології».....	61
Література.....	64
Розділ 18. КІСТКОВА І РУХОВА СИСТЕМА.....	66
18.1. ДІАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗУ.....	67
18.2. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	69
18.3. МАРКЕРИ ФОРМУВАННЯ КІСТКИ.....	70
18.4. МАРКЕРИ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	72
18.5. РЕГУЛЯЦІЯ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗА RANKL І ОСТЕОПРОТЕГЕРИН (OPG).....	74
18.6. ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ І ФОСФОРУ.....	76
18.7. КІСТКОВІ ТА ПОЗАСКЕЛЕТНІ ЕФЕКТИ ВІТАМІНУ D.....	78
18.8. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ОСТЕОАРТРОЗУ.....	82
Запитання до розділу «Кісткова і рухова система»:.....	85
Тести до розділу «Кісткова і рухова система»:.....	86
Відповіді до тестів до розділу «Кісткова і рухова система».....	88
Ситуаційна задача до розділу «Кісткова і рухова система»:.....	89
Література.....	90
Розділ 19. ЕНДОКРИННА СИСТЕМА.....	92
19.1. ФІЗІОЛОГІЯ, БІОСИНТЕЗ І КАТАБОЛІЗМ ГОРМОНІВ.....	93
19.2. ГІПОФІЗАРНО-ГІПОТАЛАМІЧНА СИСТЕМА.....	106
19.3. ФУНКЦІЯ КОРИ НАДНИРИКІВ.....	110
19.4. ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ОСТРІВЦЕВОГО АПАРАТУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	112
19.5. ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА.....	114
19.6. ПАРАЩИТОПОДІБНІ ЗАЛОЗИ.....	115
19.7. ГОРМОНИ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ.....	116
19.8. ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА СИСТЕМА.....	120

19.9. ПАТОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ.....121

19.10. ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ГІПОФІЗАРНО-ГІПОТАЛАМІЧНОЇ СИСТЕМИ.....126

19.11. ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ.....128

19.12. ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПАРАТИРЕОЇДНИХ ЗАЛОЗ.....130

19.13. ПОРУШЕННЯ ЕНДОКРИННИХ ФУНКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....132

19.14. ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ.....133

19.15. ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ СИСТЕМИ.....134

Контрольні запитання до розділу «Ендокринна система».....136

Тестові завдання до розділу «Ендокринна система».....137

Відповіді до тестових завдань до розділу «Ендокринна система».....140

Ситуаційні задачі до розділу «Ендокринна система».....141

Відповіді до ситуаційних задач до розділу «Ендокринна система».....142

Література.....143

Розділ 20. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ.....144

20.1. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У КЛІНІЧНІЙ ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ.....145

20.2. ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ.....157

20.3. ПРИНЦИПИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОСНОВНИХ ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ.....173

20.4. ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ.....176

20.5. ТРОМБОЦИТОПАТІЯ.....180

20.6. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ДВЗ-СИНДРОМУ.....185

20.7. ДІАГНОСТИКА ТРОМБОФІЛІЇ І КОНТРОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧНОЮ ТЕРАПІЄЮ.....188

20.8. СПАДКОВІ КОАГУЛОПАТІЇ.....194

Тести до розділу «Система гемостазу».....203

Ситуаційні задачі до розділу «Гемостаз».....206

Відповіді на тести: до розділу «Система гемостазу».....208

Відповіді на ситуаційні задачі до розділу «Система гемостазу».....209

Література.....210

Розділ 21. ОНКОМАРКЕРИ.....212

21.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ОНКОМАРКЕРІВ.....212

21.2. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОНКОМАРКЕРІВ.....214

21.3. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ ОНКОМАРКЕРІВ.....215

21.4. ДЕЯКІ ОНКОМАРКЕРИ – НОРМАТИВНІ ЗНАЧЕННЯ ТА ЗМІНИ ПРИ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЯХ.....215

21.5. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОМАРКЕРІВ.....230

Запитання до розділу «Онкомаркери».....232

Тестові завдання для самоконтролю до розділу «Онкомаркери».....233

Відповіді на тестові завдання до розділу «Онкомаркери».....235

Ситуаційні задачі до розділу «Онкомаркери».....236

Література.....237

Розділ 22. ГОРМОНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ. ВАГІТНІСТЬ, ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА.....238

22.1. ГОРМОНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ.....238

22.2. СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....249

22.3. СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН (СХО).....258

22.4. ПРЕНАТАЛЬНА (ДОПОЛГОВА) ДІАГНОСТИКА.....271

22.5. ОСНОВНІ ЕТАПИ ЕКЗ.....277

Запитання до розділу «Гормональні дослідження жіночої репродуктивної системи. Вагітність, пренатальна діагностика».....281

Тестові завдання до розділу «Гормональні дослідження жіночої репродуктивної системи. Вагітність, пренатальна діагностика».....

Відповіді на тестові завдання до розділу «Гормональні дослідження жіночої репродуктивної системи. Вагітність, пренатальна діагностика».....

Ситуаційні задачі до розділу «Гормональні дослідження жіночої репродуктивної системи. Вагітність, пренатальна діагностика».....

Відповіді на ситуаційні задачі до розділу «Гормональні дослідження жіночої репродуктивної системи. Вагітність, пренатальна діагностика».....

Література.....

Розділ 18. КІСТКОВА І РУХОВА СИСТЕМА

*(ЗДНТ, д. мед. н., проф. Ігнат'єв О. М.,
Турчин М. І.,
Прутіян Т. Л. – Одеський НМедУ)*

Маркери метаболізму кісткової тканини

Скорочення розділу

СТ – кальцитонін
ОП – остеопороз
³VD – вітаміно D
DPD – дезоксипіридинолін
ТТГ – паратиреоїдний гормон
ЗАР – кістковий ізофермент лужної фосфатази
МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
¹СР і PINP – пропептиди колагену I типу
OPG – остеопротегерин

Кісткова тканина – динамічна система, в якій протягом усього життя проходять процеси руйнування старої кістки (кісткова резорбція) і на її місці утворення нової кістки (кісткоутворення, або кісткове формування). У науці даний процес отримав назву кісткового ремоделювання. Кісткове ремоделювання представляє собою неперервний і скоординований процес, який забезпечує усунення мікропошкоджень у кістковому матриксі, що виникають протягом життя, зберігає кісткову мікроархітектуру і підтримує кісткову міцність. Кісткове ремоделювання здійснюється в окремих одиницях кісткової структури – базисної агатоклітинної одиниці (БМО), функцією якої є підтримка кісткового балансу. Процес кісткового ремоделювання починається з того, що циркулюючі мононуклеарні клітини творять скупчення та формують мультиядерні клітини – остеобласти, які прикріплюються до поверхні. Остеокласти, виділяючи лізосомальні ферменти, резорбують кісткову поверхню і утворюють резорбційну порожнину. У свою чергу остеобласти, мігруючи до ерозованої поверхні кістки, заповнюють резорбційну порожнину, синтезуючи і секретуючи протеїни кісткового матриксу, які на 90–95% складаються з колагену I типу. Після утворення білкової матриці відбувається її мінералізація кальцій-фосфорними солями. Тривалість фази резорбції становить близько 15–30 днів, формування білкової матриці новоутвореної кістки – 0–90 днів, мінералізації – 7–15 днів, фази спокою з новоствореною БМО – близько 900 днів.

В середньому пік кісткової маси формується до 20 років, потім настає період відносної рівноваги (плато), а з 35–40 років починається вікова фізіологічна втрата маси кістки з швидкістю 0,3–0,5% на рік. Після настання менопаузи у жінок ця втрата прискорюється до 1–1,5% на рік, продовжуючись у такому темпі до 60–70 років. Жінки протягом життя в середньому втрачають до 35% кортикальної і близько 50% трабекулярної кісткової маси, чоловіки – відповідно 15–20% і 20–30%. При будь-якому патофізіологічному механізмі маса кісткової тканини буде зменшуватися, досягаючи певного порогового значення, після якого виникає ризик переломів.

Близько 75 мільйонів людей у світі страждають на ОП. ОП – це метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектури кістки з наступним підвищенням її крихкості й збільшенням ризику переломів. Найбільш поширене це захворювання у жінок у постменопаузі, тобто хвороба розвивається в процесі старіння. 80% пацієнтів, що страждають ОП – це жінки, тому у віці

після 45 років дуже важливо визначати ризик виникнення хвороби. Крім найбільш поширеного постменопаузального ОП, в даний час у цивілізованих країнах все частіше зустрічається сенильний ОП, який із майже однаковою частотою розвивається у чоловіків і жінок після 70 років, а також вторинний ОП, зумовлений різними захворюваннями або пов'язаний з тривалим прийомом деяких лікарських препаратів. Припускають, що щорічне число переломів шийки стегна у світі зростає з 1,7 млн. в 1990 р. до 6,3 млн. до 2050 року. У жінок ризик переломів від ОП протягом життя становить 40–50%, у чоловіків – 13–22%.

При ОП виділяють дві головні характеристики кісткового обміну, кожна з яких призводить до зниження маси кістки. Це ОП з високим кістковим обміном, при якому значна резорбція кістки не компенсується нормальним або підвищеним кісткоутворенням, і ОП з низьким кістковим обміном, коли швидкість резорбції кістки нормальна або знижена, а темп кісткоутворення уповільнений. Обидві форми можуть проявлятися як різні стадії розвитку ОП у одного хворого.

В патогенезі постменопаузального ОП пусковим фактором є естрогенна недостатність, що викликає різке прискорення втрати кісткової маси. Точний механізм такого впливу невідомий, проте доведено наявність естрогенних рецепторів на остеобластах. Дефіцит естрогенів сприяє продукції остеобластами фактора, що стимулює активність остеокластів та диференціювання та обумовлює підвищену резорбцію кістки. В даний час діяльність цих чинників пов'язують із функціонуванням цитокінів сімейства фактора некрозу пухлини-α. Дефіцит естрогенів сприяє зниженню секреції кальцитоніну і підвищенню чутливості кістки до резорбтивної дії паратгормону (ПТГ). Додатково у патогенезі постменопаузального ОП мають значення зниження всмоктування кальцію в кишечнику і дефіцит вітаміну D, а також численні інші фактори ризику.

В патогенезі сенильного ОП, поряд із дефіцитом статевих стероїдів і кальцитоніну, велику роль відіграє негативний кальцієвий баланс, зумовлений дефіцитом вітаміну D, знижене всмоктування кальцію у кишечнику, що в підсумку призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, підвищеної резорбції кісткової тканини.

Надмірна чи недостатня секреція більшості гормонів в будь-якому віці призводить до ОП. Прикладами ОП з високим кістковим обміном і різким переважанням резорбції кісткової тканини є кісткова форма первинного гіперпаратиреозу і порушення метаболізму кісткової тканини при важкому рецидивуючому перебігу гіпертиреозу. Надлишок глюкокортикоїдів при синдромі Кушинга (стероїдний ОП) пригнічує кісткоутворення, при цьому знижується всмоктування кальцію у кишечнику і збільшується його екскреція нирками, що створює негативний кальцієвий баланс і призводить до вторинного гіперпаратиреозу та підвищеної кісткової резорбції. Механізми розвитку ОП при гіпогонадизмі у жінок у репродуктивному віці подібні з такими при постменопаузальному ОП. Зниження андрогенної функції у чоловіків веде до зниження кісткоутворення та розвитку ОП з низьким кістковим обміном.

18.1 ДІАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗУ

Перший етап діагностики ОП – це виявлення клінічних факторів ризику на основі аналізу даних пацієнта. Пікова кісткова маса, значення якої, як вважають, є одним із ключових чинників, що визначають подальший розвиток ОП, залежить від багатьох причин, включаючи генетичні, гормональні, особливості харчування, фізичної активності, наявність деяких супутніх захворювань та інтенсивність механічного навантаження на кістку.

Фактори ризику ОП:

- Дефіцит естрогенів:
 - рання менопауза (до 45 років);
 - аменорея більше 1 року;

- первинний або вторинний гіпогонадізм у жінок та чоловіків;
- Прийом кортикостероїдів протягом 3 міс. і більше;
- Наявність перелому стегнової кістки у батьків;
- Переломи в анамнезі (стегнової кістки, хребців, дистального відділу передпліччя);
- Низький індекс маси тіла ($< 19 \text{ кг/м}^2$) або надмірна маса тіла ($> 25 \text{ кг/м}^2$) і ожиріння $> 30 \text{ кг/м}^2$).

• Хронічні захворювання: печінки, нервова анорексія, синдром мальабсорбції, запальні захворювання кишечника, первинний гіперпаратиреоїдизм, період після трансплантації, аркова недостатність, гіпертиреоз, тривала іммобілізація, синдром Кушинга;

- зниження зросту більше 3 см;

Визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) є загальноприйнятим стандартом для діагностування ОП. Жінки у віці старше 70 років з переломом в анамнезі є людьми яким необхідно проводити лікування ОП навіть без попереднього проведення денситометрії. Пацієнтів із переломами хребців при мінімальній травмі необхідно вести як людей з діагностованим ОП навіть в тому випадку, якщо значення BMD не вказують на це захворювання.

Рентгенологічні методи широко використовуються в діагностиці ОП у клінічній практиці, однак цим методом можна виявити наявність остеопенії тільки при втраті більше 10% кісткової маси, тобто виявляються тільки пізні ознаки ОП. У відсутності переломів кісток рентгенографія не може бути використана для діагностики або виключення ОП у зв'язку з низькою чутливістю рентгенологічного методу. При виявленні на рентгенограмах остеопенічного синдрому або «вираженого ОП» слід проводити денситометричне дослідження кісткової тканини.

Денситометрія дозволяє проводити кількісне визначення показників МЩКТ у різних ділянках скелета. В даний час двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) вважається «золотим стандартом» у діагностиці ОП. Денситометрія – найбільш чутливий метод виявлення зниження МЩКТ, але вона малоінформативна для оцінки ефективності лікування, тому що оцінити динаміку лікування можна лише через рік і більше від початку лікування.

Кісткова ультразвукова денситометрія (УЗД) на відміну від рентгенівської денситометрії дозволяє отримувати абсолютно інші характеристики кісткової тканини – швидкість проходження ультразвуку через кістку і одиницю механічної реакції кістки. Існує кореляція цих показників з МЩКТ, що оцінюється при рентгенівській денситометрії, кінця нез'ясована. Точність, відтворюваність, чутливість до УЗ нижче, ніж DEXA. В даний час УЗД використовують як скринінговий метод виявлення осіб із зниженою МЩКТ. Результати УЗД, при наявності результатів лабораторного дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну та маркерів кісткового ремоделювання, можуть бути підставою для визначення остеотропної терапії, а також дають змогу контролювати ефективність означеної терапії.

Лабораторна діагностика ОП та інших метаболічних захворювань кісткової тканини почас:

1. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини:

1.1 Маркери формування кістки

- Остеокальцин
- Кістковий ізофермент лужної фосфатази
- Пропептиди проколагену I типу (PICP і PINP)

1.2 Маркери резорбції кістки

- Продукти деградації колагену I типу - C-телопептиди (СТх, β -CrossLaps™)
- Пірідинолін і дезоксипірідинолін
- Тартрат-резистентна кислота фосфатаза

2. Регуляція остеокластогенезу

- sRANKL і остеопротегерин

3. Гормональна регуляція обміну кальцію і фосфору

- Паратгормон
- Вітамін D
- Кальцитонін

4. Біохімічні маркери остеоартрозу

- Олігомерний матриксний білок хряща
- Хрящовий глікопротеїн-39
- Агрекан
- Катепсин К
- Гіалуронова кислота
- Матриксні металопротеїнази

18.2 БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Метаболізм кістки характеризується двома протилежними процесами: утворення нової кісткової тканини остеобластами і деградацією старої – остеокластами. Маса кістки залежить від балансу між резорбцією і утворенням кістки в даний період часу в залежності від кількості активованих ділянок ремоделювання. У нормі кількість новоутвореної кісткової тканини еквівалентна кількості зруйнованої. За оцінками, ремоделювання піддається від 2 до 10% кісткової маси в рік. При всіх захворюваннях скелету відбуваються порушення процесів ремоделювання кістки, що супроводжуються виникненням відхилення в рівні біохімічних маркерів. Для цих патологічних станів, крім остеопорозу і остеопенії ОП, характерно прискорення ремоделювання з посиленням процесів резорбції кістки. Формування кістки при цьому може бути або зниженим, чи нормальним, або навіть підвищеним, але ступінь посилення формування завжди менше, ніж ступінь посилення резорбції. Тобто відбувається порушення нормального співвідношення між процесами резорбції і формування кістки. Таке ж порушення характерно для сенильного ОП (II тип ОП), при якому спостерігається зниження формування на фоні нормальної резорбції внаслідок порушення функцій остеобластів.

Визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини дозволяє:

- оцінити стан кістки;
- встановити швидкість обмінних процесів в кістковій тканині і темпи спонтанної втрати кісткової маси;
- проводити моніторинг ефективності лікування ОП остеотропними препаратами;
- прогнозувати ризик переломів при постменопаузальному ОП.

Практика показує, що 50% пацієнтів не витримують і переривають лікування протягом 1 року (побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, небажання дотримуватися режиму, відсутність негайного поліпшення від лікування). Визначення кісткових маркерів допомагає збільшити тривалість терапії (на 25% в порівнянні з пацієнтами без моніторингу).

Розрізняють біохімічні маркери формування і резорбції кістки, що характеризують функції остеобластів і остеокластів.

18.3 МАРКЕРИ ФОРМУВАННЯ КІСТКИ

Остеокальцин

Остеокальцин (ОК, кістковий глютаміновий білок – ВGP) – вітамін К-залежний ісколагеновий білок кістки, який приймає участь у процесі зв'язування кальція і ідроксиапатита з колагеном і сприяє організації позаклітинного матриксу. У фазу формування кістки ОК забезпечує мінералізацію остеоїда. ОК – специфічний маркер функції остеобластів і чутливий маркер ремоделювання кісткової тканини. У зв'язку з тим, що ОК виділяється у кров не лише в фазу формування кістки, але і при активації резорбції, будучи інкорпорованим у кістковому матриксі, ОК не є специфічним маркером кісткоутворення. Метаболічна активність остеобластів визначається концентрацією ОК в сироватці крові.

Прямий вплив на біосинтез ОК чинять кальційрегулюючі гормони – паратгормон, кальцитонін та вітамін D. Високий рівень паратгормону в крові інгібує активність остеобластів, що продукують ОК, і тим самим знижує його рівень у кістковій тканині. Концентрація ОК в крові залежить від рухового режиму, рівня забезпеченості вітаміном D, структурно-функціонального стану нирок.

Підвищений рівень ОК в сироватці крові свідчить про прискорення темпів ремоделювання кістки.

Визначення рівня ОК у сироватці крові:

- дозволяє визначити ризик ОП серед жінок;
- провести оцінку стану кісткового ремоделювання під час менопаузи і в остменопаузу, під час гормональної замісної терапії та терапії антагоністами гонадотропін релізінг гормону (ГРГ).
- допомагає в діагностиці пацієнтів з дефіцитом гормону росту, гіпо-, гіпертиреозом, хронічними захворюваннями нирок.
- допомагає в діагностиці рахіту у дітей раннього віку. Рахіт супроводжується зниженням в крові вмісту ОК. Ступінь зниження його концентрації залежить від вираженості патологічного процесу і найбільш виражена при рахіті II ступеня. Вміст ОК у крові дітей, хворих на рахіт, знаходиться в зворотній залежності від концентрації ПТГ і в прямій – з рівнем вільного та іонізованого кальцію і кальцитоніна.
- є діагностичним критерієм гіперкортицизму (хвороба та синдром Іценко-Кушинга). При цих станах вміст ОК в крові значно знижено.

Референтні значення:

жінки: 11–43 нг/мл, постменопауза: 15–46 нг/мл;

чоловіки: 18–30 років: 24–70 нг/мл, 30–50 років: 14–42 нг/мл, 50–70 років: 14–46 нг/мл.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази

Виділяють дві ізоформи лужної фосфатази – кісткову і печінкову. У здорової дорослої людини кістковий і печінковий ізоферменти присутні в сироватці крові приблизно в рівному співвідношенні. Проте в зростаючому організмі – у дітей та підлітків – рівень кісткової лужної фосфатази досягає 90% від рівня загальної лужної фосфатази.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази (КЛФ, астаза, ВАР – *bone alkaline phosphatase, bone ALP*) – це тетрамерний глікопротеїн, який виявлений на цитоплазматичній мембрані остеобластів та здатний генерувати позаклітковий неорганічний фосфат. Концентрація КЛФ означає стан метаболізму остеобластів та корелює з рівнем формування кістки. Помірне зростання активності лужної фосфатази у літніх хворих може відображати порушення мінералізації або бути пов'язаним із впливом деяких лікарських препаратів, що збільшують виділення печінкових ізоферментів. Для метаболізму кісткової тканини рекомендується визначати КЛФ.

Кількісне визначення КЛФ дозволяє оцінити стан кісткового ремоделювання у пацієнтів із ОП, остеомаляцією, первинному гіпертиреозидизмі, нирковій остеодинтрофії, хворобі Педжета, метастазах кісток, а також провести оцінку ефективності остеотропної терапії.

При ОП визначення КЛФ показано в якості предиктора швидкої втрати кісткової маси. При ОП з повільним темпом кісткового обміну дозволяє провести оцінку функціональної активності остеобластів на терапію препаратами паратгормону, анаболічних стероїдів.

Високий рівень активності КЛФ у сироватці крові спостерігається при:

- рості кісток у дітей;
- останній триместр вагітності;
- відновлення рухів після тривалої іммобілізації;
- при переломах;
- хворобі Педжета;
- рахіті;
- гіперпаратиреозі;
- остеомаляції;
- злоякісних пухлинах кісток, мієломній хворобі, кістковому туберкульозі, лейкозах та ін.
- рахіті.

Підвищення активності ВАР при рахіті визначається частіше, ніж збільшення вмісту неорганічного фосфору; при одужанні активність ВАР нормалізується пізніше, ніж рівень Са і Р, приблизно в ті ж терміни, що і рентгенологічні показники.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 4,9–26,6 мкг/л; постменопауза: 5,2–24,4 мкг/л;

чоловіки: 5,5–22,9 мкг/л.

Пропептиди проколагену I типу

Колаген I типу синтезується остеобластами у вигляді попередника – проколагену, який представляє собою велику молекулу, що містить карбокси- (C-) і аміно- (N-) термінальні фрагменти (PICP і PINP). PICP стабілізовані бісульфідними зв'язками, а PINP містить пролін і гідроксипролін. В екстрацелюлярному просторі ці пропептиди під впливом специфічних протеаз піддаються ферментативному гідролізу, потрапляють у кровотік і, тим самим відображають активність формування кісткової тканини. Маркером формування губчастої кістки є PICP. Доведений кореляційний зв'язок між PICP та темпом кісткоутворення. Проте концентрація PINP у сироватці крові має більше діагностичне значення порівняно з PICP. Вміст PINP в крові прямопропорційний кількості утвореного колагену. Вважається, що більш чутливим до порушень темпів кісткоутворення є рівень PINP, ніж ОК та КЛФ. PINP рекомендують визначати з метою діагностики ОП, моніторингу хвороби Педжета, гіпертиреозу, первинного гіперпаратиреозу, нефрогенної остеодинтрофії, а також як діагностичного маркера метастатичних уражень кісток. Схема біосинтезу колагену I типу в кістковій тканині представлена на рис. 18.1.

PINP – амінотермінальний період колагену I типу

PICP – карбокситермінальний період проколагену I типу

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 15,13–58,59 нг/мл; постменопауза: 16,27–73,87 нг/мл.

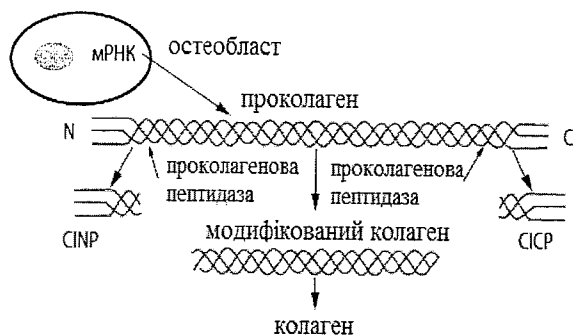


Рис. 18.1 Схема біосинтезу колагену I типу в кістковій тканині

18.4 МАРКЕРИ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Більшості захворювань скелета характерний дисбаланс між процесами кісткового ремоделювання з переважанням резорбції. Біохімічні маркери резорбції кістки – це, в основному, різні фрагменти колагену I типу, а також неколагенові білки (сіалопротеїн і кісткова кисла фосфатаза), що потрапляють в кровотік із зони резорбції кісткового матриксу. Ці маркери визначаються у сечі або в сироватці крові. Основними біохімічними показниками, що використовуються в клінічній практиці як критерій резорбції кісткової тканини, служать гідроксипролін сечі, піридинові зшивання колагену і продукти деградації колагену I типу – N- і C-телопептиди. Гідроксипролін присутній також і в шкірі та інших тканинах, його визначення є відносно неспецифічним для оцінки резорбції кісткової тканини. Піридинові похідні забезпечують міцність кістки за рахунок ковалентних зв'язків між деякими амінокислотами, які входять до складу поліпептидного ланцюга колагену. Тривалий час визначення піридинових похідних було можливо тільки за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Проте серйозною проблемою є необхідність використання дорогого і складного устаткування. Зараз можливо їх вимірювати методом ELISA.

Продукти деградації колагену I типу – C-телопептиди (CTX, β -CrossLaps)

Колаген I типу складає більше 90% органічного матриксу кісток. Під час кісткового ремоделювання колаген I типу деградує на невеликі пептидні фрагменти, які потрапляють в кров і виділяються з сечею. Одним із таких фрагментів є C-термінальний телопептид.

Продукти деградації колагену можна визначати як в сечі, так і в сироватці з використанням імунохімічного з електрохемілюмінесцентною детекцією методом тестування ELISA). Вимірювання β -CrossLaps в сироватці крові або сечі дозволяє оцінити темпи деградації щодо старої кістки, а α -CrossLaps – темпи деградації недавно сформованої кістки.

Первинний ОП супроводжується виразним підвищенням рівня C-телопептиду колагену I типу. В основі постменопаузального ОП лежить дефіцит естрогенів, який первинно викликає активізацію процесу резорбції кістки, з вторинним посиленням процесу формування кістки наслідок спареності обох процесів. Втрата кісткової маси виникає в результаті переважання резорбтивних процесів і може бути як швидкою, так і повільною, в залежності від ступеня посилення резорбції та ступеня порушення співвідношення між процесами ремоделювання кістки. Тому для постменопаузального ОП характерне збільшення таких маркерів резорбції як C-телопептиди колагену I типу. Було показано, що в період менопаузи рівні маркерів резорбції β -CrossLaps збільшуються в сироватці майже в 2 рази. В основі захворювання Педжета лежить

порушення ремоделювання кістки. Для цієї хвороби нехарактерно підвищення β -CrossLaps у сироватці. У той же час екскреція β -CrossLaps з сечею істотно збільшена у хворих порівняно з групою здорових людей.

β -CrossLaps визначають у сироватці жінок до початку остеотропної терапії, а потім під час лікування через 3, 6, 9, 12, 18 і 24 місяці.

Визначення рівня C-телопептиду має також важливе значення для моніторингу динаміки процесів резорбції кістки при проведенні остеотропної терапії у жінок в період менопаузи і у пацієнтів з остеопенією і хворобою Педжета, а також для прогнозування відновлення МЩКТ у жінок, що знаходяться на даній терапії. Маркер кісткової резорбції β -Cross Laps дозволяє оцінити ефективність усіх видів терапії ОП вже через 3 місяці після початку лікування. Збільшення концентрації β -Cross Laps на 2 SD від норми асоційоване з 2-кратним збільшенням ризику переломів шийки стегна. Жінки із зниженою МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки (> 2,5 SD від середнього рівня осіб молодого віку) і підвищеним рівнем β -Cross Laps мають більш високий ризик переломів шийки стегна, ніж жінки з однакою МЩКТ і факторів ризику.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: до 0,573 нг/мл; постменопауза: до 1,008 нг/мл;
чоловіки: 30–50 років – до 0,584 нг/мл; 50–70 років – до 0,704 нг/мл, старше 70 років – до 0,854.

Піридинолін (PYD) і дезоксипіридинолін (DPD)

Піридинолін (PYD) і дезоксипіридинолін (DPD) представляють собою гідроксипіридиноліди зшивання колагену. PYD і DPD формуються екстрацелюлярно після підкодування молекул колагену в матрикс. Ці ділянки зв'язують окремі пептиди колагену і сприяють механічній стабілізації молекули колагену. Під час кісткової резорбції поперечні зв'язки колагену розриваються і їх компоненти виділяються в судинне русло. Рівень гідроксипіридинових зшивок в біологічних рідинах не пов'язаний із деградацією колагену і тому чітко відображає деградацію зрілого колагену. PYD виявлені в хрящах, кістках, зв'язках, судинах, в той час як DPD присутній лише в кістках і дентині. Метаболізм кісткової тканини набагато вищий метаболізму в хрящах, зв'язках, сухожиллях, тому рівень PYD і DPD має скелетне походження. Співвідношення PYD:DPD відповідає 4:1. Структура зрілого колагену представлена на рис. 18.2.

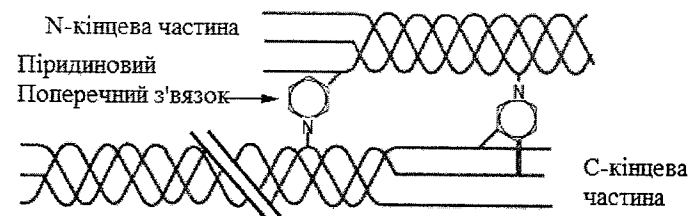


Рис. 18.2. Структура зрілого колагену I типу

Рівень DPD в сечі у жінок у середньому вище, ніж у чоловіків, і підвищується з віком. У жінок в період менопаузи екскреція DPD з сечею в 23 рази вище, ніж у жінок репродуктивного віку, причому екскреція не залежить від характеру харчування та фізичної активності. Як у жінок, так і у чоловіків екскреція PYD і DPD збільшується при первинному гіперпаратиреозі (приблизно в 3 рази), гіпертиреозі (приблизно в 5 разів), хворобі Педжета (в 12 разів). Менш значимо, але тим не менш достовірно, екскреція DPD збільшується при ОП,

теоартритах і ревматоїдному артриті. Екскреція у всіх випадках знижується при успішному суванні.

Референтні значення: жінки 3,0–7,4 нмоль DPD/ммоль креатиніна,
Чоловіки 2,3–5,4 нмоль DPD/ммоль креатиніна

Трпрат-резистентна кисла фосфатаза (ТрКФ, TRAP, TRAcP)

TRAcP – фермент, що секретується остеокластами і потрапляє в підвищеній кількості в линне руло при збільшенні кількості та зростанні активності остеокластів. Сумарне значення TRAcP проводиться коло метричним методом. TRAcP представлена двома формами – 5а (містить сіалову кислоту) і 5β (не містить сіалової кислоти). Дані ізоформи спресуються різними тканинами (кістки, передміхурова залоза, селезінка) і клітинах юмбоцити, еритроцити, макрофани). TRAcP остеокластів збільшується при дії ПТГ і еншується під впливом кальцитоніну (КТ). Дослідження цього маркера використовується я моніторингу лікування препаратами, що пригнічують резорбцію кісткової тканини сфосфонатами, естрогенами та іншими), ОП, остеомалаяції, хвороби Педжета та кологічних захворювань із метастазами в кістку, первинного гіперпаратиреозу, ертіреозу, множинної міеломи, хвороби Іценка-Кушинга, волосатоклітинного лейкозу.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 1,03–4,15 Ед/л; постменопауза: 1,49–4,89Ед/л;
чоловіки: 1,5–4,7 Ед/л

5 РЕГУЛЯЦІЯ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗАРANKL І ОСТЕОПРОТЕГЕРИН (OPG)

Ключову роль в молекулярній регуляції остеокластогенезу відіграє система ліганд центора активатора ядерного фактора Каппа-В (RANKL) і OPG. RANKL представляє собою зчинний ліганд RANK, який продукується остеобластами і активованими Т-лімфоцитами. і зв'язується зі специфічним рецептором RANK, що розташований на остеокластах і дритних клітинах. RANKL є основним стимулюючим фактором в утворенні зрілих окластів. Тому збільшення його експресії призводить до резорбції кісткової тканини і, ке, до втрати кісткової маси.

OPG – це глікопротеїн, який відомий як остеокластінгібуючий фактор або окластзв'язуючий фактор. OPG є ключовою ланкою інгібування диференціації і активації окластів і тому має велике значення в попередженні резорбції кісткової тканини. OPG носиться до сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини. Будучи «пасткою» рецепторів, G інгібує зв'язування RANK і RANK-ліганду, тим самим пригнічує мобілізацію, ліферацію та активацію остеокластів. У дорослих людей мРНК OPG сильно експресується ізних тканинах, наприклад, в серці, легенях, нирках, кістках, печінці, плаценті, мозк. У язку з цим OPG може використовуватися як діагностичний маркер не лише при аболічних захворюваннях кісток, але і при захворюваннях інших органів та систем с. 18.3).

Характер ремоделювання кісткової тканини багато в чому залежить від балансу між одукцією RANKL і OPG. Наприклад, недиференційовані стромальні клітини кісткового ку в більшій мірі експресують RANKL і в меншій – OPG. Підвищене співвідношення NKL/OPG асоціюється зі здатністю підтримувати формування і активацію остеокластів. ти клітини диференціюються, співвідношення RANKL/OPG зменшується. Дисбаланс теми RANKL/RANK/OPG призводить до серйозних порушень ремоделювання кістки, що сить в основі руйнування кістки при постменопаузальному ОП, хворобі Педжета, кісткових атах при метастазах раку і ревматоїдному артриті.

Референтні значення: 1,69–3,6 pmol/l.

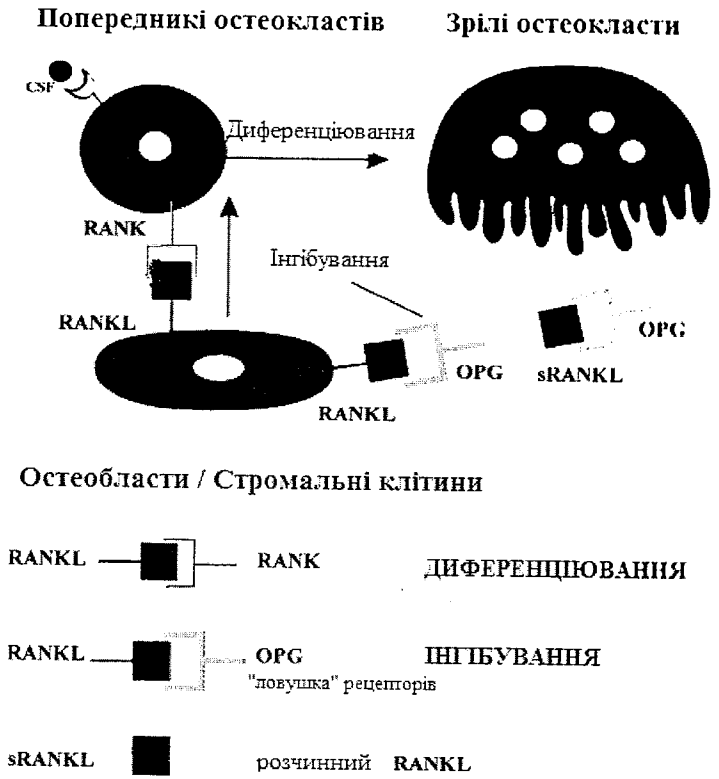


Рис. 18.3. Регуляція остеокластогенеза

Можливі показання до визначення рівня OPG:

- Постменопаузальний і сенільний ОП
- Глюкокортикоїд-індукований ОП
- Захворювання з локальним зростанням резорбтивної активності
- Моніторинг терапії препаратами OPG
- Артрита
- Онкологічні захворювання

Розвиток технологій в фармакології і накопичення знань про патогенез захворювання, сприяли появі таргетної терапії. На відміну від традиційних підходів, коли ефективність препарату підтверджували експериментальним шляхом і в ряді випадків препарат тривалий час використовували, не маючи повного уявлення про механізм його дії, таргетна терапія передбачає глибоке знання патогенезу захворювання і пошук точок прикладання для терапевтичного втручання.

Деносумаб – це перший таргетний препарат для лікування ОП, який представляє собою моноклональне людське антитіло до RANKL. Деносумаб діє подібно молекулі OPG в системі RANKL/RANK/OPG, знижує активність остеокластів і тим самим чинить значний антирезорбтивний ефект.

18.6 ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ І ФОСФОРУ

Гомеостаз кальцію в організмі забезпечується кальційрегулюючими гормонами, до яких відносяться паратгормон, кальцитонін та вітамін D. Основна функція всіх цих гормонів – регуляція руху Ca^{2+} та фосфатів в організмі і підтримання сталості концентрації Ca^{2+} в крові. Метаболізм кальцію в кістковій тканині (в процесі росту, розвитку, ремоделювання) і підтримання кальцієвого гомеостазу в організмі – взаємопов'язані процеси. Їх баланс регулюється і контролюється на системному рівні (так звані дистантні регулятори), а також локальними, або місцевими, факторами.

Загальний кальцій

Кальцій – структурний компонент кісткової тканини, який представлений кристалами гідроксиапатита та складає 99% всього кальцію організму. Кальцій виконує ряд важливих функцій в організмі: відіграє ключову роль у м'язовому скороченні, нервово-м'язовій провідності, підвищує проникність клітинних мембран для калію, регулює роботу іонних насосів, впливає на секрецію гормонів, ферментів, приймає участь у каскадному механізмі згортання крові, виконує роль посередника (месенджера) при внутрішньоклітинній передачі сигналів та знаходиться в біологічному антагонізмі з калієм. Для збереження внутрішньоклітинної концентрації кальцію і забезпечення нормальної нервово-м'язової та гормональної функції рівень кальцію чітко регулюється кальційрегулюючими гормонами. Розчинність кальцію збільшується в кислому середовищі шлунку, тому всмоктування препаратів, що містять кальцій необхідно риймати під час їжі.

Всмоктування кальцію у кишківнику відбувається двома шляхами: активним – при часті вітаміну D у дванадцятипалій кишці і проксимальному відділі тонкої кишки та пасивним – без участі вітаміну D на протязі усієї тонкої кишки. В сироватці крові загальний кальцій міститься у трьох формах: кальцій іонізований (50%), кальцій, який зв'язаний із йлками (40%) та кальцій в комплексі з бікарбонатами, фосфатами, лактатом та іншими аніонами (10%).

Рівень загального кальцію підвищений при гіперпаратиреозі, гіпервітамінозі вітаміна D, тривалій іммобілізації, тиреотоксикозі, надмірному надходженні з їжею або при прийомі біологічно активних добавок, злоякісних новоутвореннях. Причини зниженого рівня кальцію є низький вміст кальцію у раціоні, порушення всмоктування кальцію у кишечнику, сфіцит або недостатність вітаміну D, підвищена потреба кальцію в період росту, при агінності, лактації, прийомі сечогінних та проносних, захворюваннях нирок.

Референтні значення: Діти 0–10 днів життя: 1,9–2,6 ммоль/л; 10 днів життя – 2 роки: 2,5–2,75 ммоль/л; 2–12 років: 2,2–2,7 ммоль/л; 12–18 років: 2,1–2,55 ммоль/л.

Дорослі: 18–60 років: 2,15–2,5 ммоль/л; 60–90 років: 2,2–2,55 ммоль/л; старше 90 років: 2,05–2,4 ммоль/л.

Кальцій іонізований

Фізіологічні ефекти кальція іонізованого (Ca^{2+}) пов'язані з його участю у м'язовому скороченні, секреції гормонів, поділі клітин. Протягом доби концентрація Ca^{2+} змінюється: аксимальна – з 2 до 4 ночі, мінімальна близько 20 години вечора. Рівень Ca^{2+} регулюється паратгормоном, кальцитоніном, кальцитріолом. На концентрацію Ca^{2+} у сироватці крові впливають інші фактори – магній, білки. Кислотно-лужний стан також впливає на рівень Ca^{2+} при алкалозі збільшується зв'язування та знижується концентрація, а при ацидозі – збільшується зв'язування та збільшується концентрація Ca^{2+} . Визначення рівня Ca^{2+} рекомендовано для:

- діагностики гіперкальциемічних станів, при гіперпаратиреозі
- при новоутвореннях
- захворюваннях нирок, печінки
- для хворих, що знаходяться на гемодіалізі

Значне зниження Ca^{2+} призводить до виникнення тетанії та судом - 0,8 ммоль/л, критичний рівень, небезпечний для життя < 0,7 ммоль/л.

Підвищення рівня характерно для: первинного гіперпаратиреозидизму, гіпервітамінозу вітаміну D, злоякісних пухлинах та їх метастатичних ураженнях, ацидозі. Зниження рівня відмічається при: первинному гіпопаратиреозидизмі, дефіциті вітаміну D, нирковій недостатності, алкалозі, дефіциті магнію, атрофічному гастриті.

Референтні значення: 1,16–1,32 ммоль/л.

Фосфор

Фосфор – основний внутрішньоклітинний аніон, в організмі міститься у складі органічних (нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи) та неорганічних (фосфати калію, магнію, калія та натрія) сполук. Фосфор приймає участь у збереженні та передачі енергії, у ферментативних процесах, стимулює скорочення м'язів і необхідний для підтримки активності нейронів. Зниження концентрації фосфору нижче 0,3 ммоль/л призводить до порушення енергетичного обміну клітин. Фосфор складає 1% всієї маси тіла. 85% вмісту фосфору входить до складу скелета, 6% – м'язів, 9% – нерви і кров. Рівень фосфору регулюють: паратгормон, кальцитонін, кальцитріол, інсулін. Обмін фосфору тісно пов'язаний із обміном кальцію, тому діагностично значимим є визначення кількісного співвідношення кальція і неорганічного фосфора в крові. У дітей, хворих на рахіт, це співвідношення більше 3. Визначення рівня фосфору рекомендовано при:

- захворюваннях кісток, травмах;
- захворюваннях нирок, щитоподібної та паращитоподібної залоз;
- гіпервітамінозі, недостатності та дефіциті вітаміну D.

Референтні значення: дорослі 0,81–1,45 ммоль/л.

Паратгормон (ПТГ)

ПТГ синтезується паращитоподібними залозами у відповідь на зниження екстрацелюлярної концентрації кальцію. Біохімічну дію ПТГ умовно ділять на три групи: кісткову, реальну та кишкову. Кістковий вплив заключається в активації остеобластів, наступною резорбцією кістки і вивільненням кальцію і фосфору в кров. Ренальний вплив ПТГ призводить до збільшення екскреції фосфору та зниження виділення кальцію нирками з сечою. Кишковий вплив зводиться до підвищення транспорту кальцію через слизову оболонку кишки.

Клітини кісткової тканини (остеоцити, остеобласти, остеокласти) знаходяться у стані постійної кісткової перебудови і залежать від співвідношення в концентрації ПТГ, метаболітів вітаміну D та кальцитоніну.

Інтактний ПТГ швидко піддається протеолізу з утворенням чотирьох фрагментів. N-кінцевий фрагмент зберігає повну біологічну активність і теж швидко розщеплюється в крові. C-кінцеві фрагменти та фрагменти середньої частини ПТГ циркулюють в крові довше в концентраціях, що в 5–10 разів перевищують інтактний і N-кінцевий ПТГ. Всі фрагменти і сам гормон виділяються нирками. Концентрації ПТГ і кальцію в організмі мають зворотну залежність. Підвищений рівень ПТГ супроводжується гіперкальциемією. При гіперкальциемії в нирках замість активного $1,25(\text{OH})_2$ вітаміну D синтезується інактивний аналог $24,25(\text{OH})_2$ вітаміну D в результаті чого інгібується секреція ПТГ і тим самим попереджається наступне зростання гіперкальциемії. При гіпокальциемії під впливом підвищеного рівня ПТГ збільшується активність 1α -гідроксилази в нирках.

Збільшення вмісту гормону в крові характерно для різних форм гіперпаратиреозидизму, включаючи множинні ендокринні неоплазії I і II типів, пухлини паращитовидних залоз і ідіопатичний гіперпаратиреозидизм. Низький або нормальний рівень ПТГ при надзвичайно

високої концентрації кальцію в крові пов'язаний із зляканою гіперкальціємією. Підвищений міст ПТГ при нормальному вмісті кальцію в крові характерний для ниркової остеодистрофії.

Крім того, для характеристики метаболічних зрушень при гіперпаратиреозі рекомендується досліджувати нирковий кліренс фосфату. У хворих з термінальною стадією ниркової недостатності часто виникає гіперкальціємія, яка розвивається через автономну секрецію ПТГ, особливо, якщо цьому передувала гіпокальціємія. Така ж гіперкальціємія може ерший час підтримуватися у хворих після трансплантації нирки, у яких нормалізується датність метаболізувати вітамін D. Цей стан отримав назву третинного гіперпаратиреозу.

Референтні значення: 15–65 пг/мл.

8.7 КІСТКОВІ ТА ПОЗАСКЕЛЕТНІ ЕФЕКТИ ВІТАМІНУ D

Термін «вітамін D» об'єднує в себе групу схожих по хімічній структурі речовин, які у рироді зустрічаються в декількох формах (вітамін D₂ – ергокальциферол, вітамін D₃ – олекальциферол).

Вітамін D відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте, він не є власне ітаміном, оскільки біологічно неактивний і лише за рахунок двохступневої метаболізації в счінці та нирках перетворюється в свою активну гормональну форму (D-гормон), а за авності специфічних рецепторів до вітаміну D (VDR), які локалізовані в ядрах клітин різних канин та органів, він вважається істинним гормоном, звідки і отримав назву D-гормон.

Забезпечення організму вітаміном D відбувається трьома шляхами:

1. Фотобіологічним – ендогенне утворення вітаміну D₃ у шкірі під впливом льтрафіолетового випромінювання. У людей цим шляхом забезпечується майже 80% потреб рганізму. Під дією різноманітних факторів утворення вітаміну D знижується, що призводить о розвитку його недостатності або дефіциту. Серед найбільш поширеніших факторів є ографічне положення, сезонність, вік, стать, вміст меланіну у шкірі, стиль одягу, икористання сонцезахисних кремів, генетика та інш.

2. Аліментарним – екзогенний вітамін D, який надходить в організм із їжею та абезпечує до 10–20% потреб організму. До продуктів, що містять вітамін D, відносять жирні ізновиди риби (скумбрія, лосось, тунець, вугор, сардини), печінка тріски, ячний жовток, сир, рудне молоко та ін.

3. Медикаментозним – рівень вітаміну D забезпечується шляхом вживанням іологічних добавок або прийомом нативних препаратів або активних метаболітів вітаміну D.

Холекальциферол (вітамін D₃) є істинним вітаміном D він синтезується у шкірі з -дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолету сонячних променів або надходить до рганізму з їжею у формі ергохолестеролу. Після надходження до організму вітамін D отрапляє до крові і зв'язується з вітамін-D-зв'язуючими білками або альбумінами. Циркуючи з білками вітамін D надходить до печінки, де за участю мікросомального ерменту 25-гідроксилази відбувається перша реакція гідроксилування, в результаті якої творюється проміжна малоактивна транспортна форма вітаміну D – 25-гідроксивітамін D 25(OH)D або кальцидіол. Період напіврозпаду 25(OH)D складає 2–3 тижні, а його рівень у ириватці крові відображає утворення вітаміну в шкірі і його надходження з їжею, у зв'язку з им саме цю форму вітаміну застосовують для оцінки вітамін-D-статусу в організмі. онцентрація 25(OH)D у сироватці крові знижується з віком, в осіб похилого віку зазвичай остерігається дефіцит вітаміну D. Клінічно визначення 25(OH)D використовується для іагностики і контролю лікування постменопаузального остеопорозу, рахіту, ниркової остеодистрофії, остеомаліції, при вагітності, неонатальної гіпокальціємії і гіпаратиреозі. іаступний етап метаболізму вітаміну D відбувається у проксимальних ниркових канальцях,

де за участю 1α-гідроксилази відбувається друга реакція гідроксилування з утворенням активної форми вітаміну 1,25-дигідроксивітаміну D.

Активні метаболіти вітаміну D взаємодіють зі спеціальними рецепторами вітаміну D (VDR). В організмі VDR знаходяться більш ніж в тридцяти різних тканинах та органах. Усі азначені компоненти метаболізму вітаміну D та VDR об'єднують під назвою D-ендокринна система (рис. 18.4).

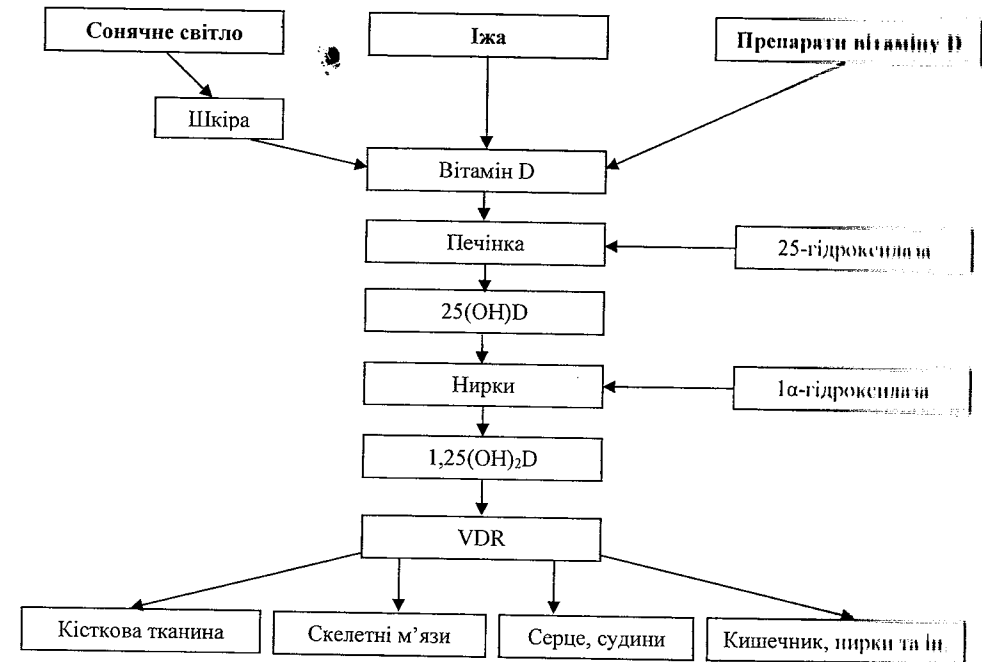


Рис. 18.4. Метаболізм вітаміну D

Кишечник

У кишечнику 1,25(OH)₂D взаємодіючи з VDR посилює абсорбцію кальцію та за участі кальцій-зв'язуючих білків – кальбіндинів, здійснює транспорт кальцію через кишкову стінку в кров. З віком ефективність абсорбції кальцію у кишечнику знижується. При цьому знижується рівень 1,25(OH)₂D та розвивається дефіцит рецепторів до 1,25(OH)₂D в ентероцитах, що супроводжується розвитком вторинного гіперпаратиреозидизму і втратою кісткової маси. Однак, незалежно від причини та віку абсорбція кальцію корегується призначенням активних метаболітів.

Нирки

Значення нирок в активації D-гормону дуже висока та залежить від рівня ниркової 1α-гідроксилази. З віком рівень 1α-гідроксилази знижується відповідно до маси нирок. В нирках 1,25(OH)₂D чинить пряму дію на транспорт кальцію, а саме впливає на реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях. Лікування активними метаболітами вітаміну D сприяє незначному збільшенню абсорбції кальцію та підвищенню його рівня у сироватці крові. Тому пацієнтам, що знаходяться на даній терапії рекомендовано обмежити вживання кальцію та збільшити вживання рідини.

D-гормон в нирках регулює продукцію реніну (ферменту, що секретується мезангіоцитами клубочків), тим самим впливає на

активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та у разі недостатності або дефіциту вітаміну D сприяє розвитку артеріальної гіпертензії.

Кістки

З боку кісткової системи активні метаболіти вітаміну D регулюють фосфорно-кальцієвий обмін. У разі дефіциту $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підвищується резорбція кісткової тканини, знижується кісткоутворення, порушується мінералізація і механічна стабілізація кістки. Клітиною-мішенню для вітаміну D є остеобласт. Під впливом $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в остеобластах підвищується синтез трансформуючого фактору росту, збільшується кількість рецепторів до інсуліно-подібного фактору росту, підвищується синтез колагену I-типу і матричних білків (остеокальцину та остеопонтину), які необхідні для мінералізації, функціонування та метаболізму кісткової тканини. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулятор росту кістки та ключовий фактор у забезпеченні пікової маси кістки в пубертатному періоді. Цей факт пояснює затримку в зрості дітей з рахітом. Попередження порушень кісткового ремоделювання і особливо активності остеобластів в старечому віці гарантує збереження якості та механічної стабільності кістки. Наявність на поверхні остеоцитів VDR.

Система RANKL/RANK/OPG

Активні метаболіти вітаміну D впливають на експресію остеопротегерину. Відомо, що при низькому рівні вітаміну D збільшується експресія ліганду рецептора ядерного фактора Каппа-В (RANKL). Сполуки RANKL та RANK на поверхні остеобластів приводять до диференціювання клітин-попередників макрофагально-моноцитарного росту в остеокласти, посилюючи процеси остеокластогенезу. D-гормон зв'язується з VDR подавляє експресію остеопротегерину (OPG), який конкурентно зв'язує RANKL і попереджує утворення комплексу RANK-RANKL, що, у свою чергу, активує процеси резорбції кісткової тканини.

М'язи

Дефіцит вітаміну D призводить до розвитку синдрому м'язової слабкості, в результаті чого порушується рівновага, швидкість реакції, координація рухів, нервово-м'язова провідність, знижуються когнітивні функції та підвищується ризик виникнення падінь та ризик розвитку переломів, особливо на тлі зниженої мінеральної щільності кісткової тканини.

Парацитароподібна залоза

У разі низького рівня вітаміну D у сироватці крові парацитароподібна залоза збільшує синтез і секрецію паратгормону, викликаючи розвиток вторинного гіперпаратиреозу, який, у свою чергу, збільшує синтез $1,25$ -дигідроксिवітаміну D, стимулює адсорбцію кальцію з кишечника та сприяє мобілізації кальцію з кісток.

Імунна система

У зв'язку з виявленням у моноцитах, T- і B-лімфоцитах крові VDR, які мають здатність синтезувати D-гормон, був зроблений висновок про роль вітаміну D у регуляції імунної відповіді, його вплив на вроджений та набутий імунітети. До імунорегуляторних ефектів вітаміну D відносять здатність вітаміну D диференціювати антигенпрезентуючі клітини, T-хелпери, здійснювати контроль над цитотоксичною активністю CD8^+ -лімфоцитів, пригнічувати диференціювання B-лімфоцитів у плазматичні клітини, знижуючи синтез IgM і IgG. Вітамін D також пригнічує проліферацію та диференціацію клітин, регулює апоптоз, тим самим доводить свою антиканцерогенну дію по відношенню до пухлинних клітин. Підтверджений зв'язок між поліморфізмами VDR і ризиком розвитку онкологічних захворювань.

Серцево-судинна система

Вітамін D приймає участь у регуляції серцево-судинної системи, за рахунок експресії VDR в її клітинах та можливості автономного синтезу ферменту 1α -гідроксилази, що необхідно для забезпечення власних регуляторних механізмів (зниження проліферації клітин гладких м'язів судин, підвищення протизапальних та зниження прозапальних цитокінів,

індукція продукції оксиду азоту в ендотелії судин та підвищення його функціональних властивостей). Роль вітаміну D у синтезі естродіолу, гормону, який впливає на стан кардіоміоцитів та ендотелій судин через естрогенові рецептори. Виявлений зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові і показниками ліпідного спектру крові, свідчить про вплив вітаміну D на ліпідний обмін.

Вуглеводний обмін

В наслідок недостатності та дефіциту вітаміну D можливий розвиток порушень з боку вуглеводного обміну, що асоційовано зі збільшенням рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показника інсулінорезистентності (HOMA-IR), C-пептиду, що призводить до розвитку цукрового діабету.

До найбільш поширених причин виникнення недостатності та дефіциту вітаміну D відносять:

- Низьку інсоляцію;
- Порушення утворення вітаміну D у шкірі;
- Використання сонцезахисних кремів;
- Темний колір шкіри;
- Ожиріння;
- Вагітність;
- Лактація;
- Наявність захворювань шлунково-кишкового тракту (синдром мальабсорбції, печінкова недостатність, хвороба Крона та ін.);
- Захворювання нирок;
- Прийом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїдів, протисудомних, проти-грибкових та ін.).

Класифікація рівня вітаміну D, прийнята Інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов клінічної практики (Holick, 2011)

Вітамін-D-статус	нг/мл	нмоль/мл
Дефіцит вітаміну D	Нижче 20	Нижче 50
Недостатність вітаміну D	20–29	50,1–74,9
Оптимальний рівень вітаміну D	Більше 30	Більше 75
Інтоксикація вітаміном D	Більше 150	Більше 375

Вітамін D є гормоном, який не тільки регулює обмін кальцію та фосфатів, підтримуючи їх необхідний рівень у крові, а і впливає на органи та тканини, виконуючи різноманітні функції, що забезпечує нормальне функціонування організму та попереджає виникнення багатьох захворювань. Тому підтримання достатнього рівня метаболітів вітаміну D у крові є важливим завданням спеціалістів будь-якої галузі медицини.

Кальцитонін (КТ)

КТ синтезується і секретується парафолікулярними C-клітинами щитоподібної залози. Основна його дія – це зниження концентрації кальцію та фосфору в крові через інгібування активності остеокластів, що приводить до зменшення вивільнення кальцію з кістки. Секреція КТ стимулюється збільшенням концентрації кальцію в плазмі і регулюється шлунково-кишковими пептидами, естрогенами і вітаміном D.

Аномально високі рівні КТ характерні для C-клітинної гіперплазії або медулярної тиреоїдної карциноми. Збільшення концентрації КТ можливо при вагітності, вживанні алкоголю, лікуванні естрогенами, внутрішньовенного введення кальцію, гастрину та пентагастрину.

У системній регуляції кальцієвого гомеостазу помітна роль належить ряду інших гормонів. До їх числа відносяться тиреотропні гормони, глюкокортикоїди, гормони росту, статеві гормони, а також згадувані гастроінтестинальні гормони. Їх ізольована дія і, особливо, кооперативні ефекти де в чому не з'ясовані і активно вивчаються. Відомо, що завдяки наявності глюкокортикоїдних цитоплазматичних рецепторів в остеобластах можливий прямий інгібуєчий ефект, зокрема, кортизолу на синтетичну активність остеобластів, що призводить до уповільнення кісткоутворення.

Естрадіол викликає диференціювання раних остеобластів (клітин кісткоутворення), стимулює синтез колагену в кістці і інгібує активність остеокластів. Низький рівень естрадіолу (<10 пг/мл) у жінок призводить до незначної втрати, а рівень нижче 5 пг/мл пов'язаний із сильною втратою кісткової маси. У чоловіків спостерігається зв'язок між низькою концентрацією естрадіолу (приблизно 13 пг/мл), ОП і підвищеним ризиком переломів. Виявлено, що гіпогонадизм у чоловіків корелює з частотою переломів стегна. Тестостерон чинить анаболічний ефект на кістки.

Референтні значення:

- жінки до 11,5 пг/мл;
- чоловіки до 18,2 пг/мл.

18.8 БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ОСТЕОАРТРОЗУ

Остеоартроз (ОА) – це хронічне прогресуюче запальне захворювання синовіальних суглобів різної етіології, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондральної кістки і явним або прихованим синовіітом.

Продукти деградації колагену II типу (CartiLaps, СТх-II)

СТх-II – новий маркер у діагностиці ОА і ревматоїдного артриту. Аналогічно Cross Laps (продуктам деградації колагену I типу), CartiLaps є продуктом деградації колагену II типу – головного структурного компонента суглобового хряща. Визначення СТх-II дозволяє:

- прогнозувати розвиток ОА,
- оцінити ступінь пошкодження суглобового хряща,
- провести моніторинг лікування.

Олігомерний матриксний білок хряща

Олігомерний матриксний білок хряща (COMP, тромбоспондин 5 (TSP 5)) – це нсколагеновий кальцій-зв'язуючий глікопротеїн, який належить до сімейства позаклітинних білків – тромбоспондинів. COMP присутній у позаклітинному матриксі суглобового, назального та трахеального хрящів, синовіальних оболонках та сухожиллях. COMP пов'язує колагени I, II і IX типів. Рівень COMP в сироватці крові визначають для оцінки метаболічних змін в хрящовому матриксі. COMP вважається маркером запальних захворювань суглобів при ОА та ревматоїдному артриті.

Хрящовий глікопротеїн-39

Хрящовий глікопротеїн-39 (YKL-40, HC gp-39) – це глікопротеїн, який продукується хондроцитами, синовіальними клітинами, активованими макрофагами, нейтрофілами і клітинами остеосаркоми. YKL-40 приймає участь у кітковому ремоделюванні, виступає маркером активності деструкції суглоба при ОА, ревматоїдному артриті, цирозі печінки різної етіології, в прогнозуванні виживаності при моніторингу рецидивуючого рака молочної залози та колоректального раку.

Агрекан

Елементами хрящової тканини є сполучнотканинний матрикс і хондроцити. Ді компоненти хрящового матриксу відносять колаген і протеоглікани, біліеце це протеогліканів формується в агрекан. Агрекан складається з білкового ядра, до якого прикріплені кератан сульфат, гіалуронова кислота і хондроїтин сульфат. Структура агрекан забезпечує високу гідрофобність, що в поєднанні з низькою в'язкістю робить агрекан ідеальною молекулою для протидії навантаженню на суглоб. Хондроцити регулюють ремоделювання хрящової тканини, тобто синтез (анаболізм) і деградацію (катаболізм) агрекана та інших компонентів хрящового матриксу. У нормі ці процеси збалансовані між собою. Проте при ОА спостерігається порушення нормального обміну хрящової тканини з боку переважання катаболічних процесів над анаболічними. При цьому агрекан виділяється в синовіальну рідину і кров та служить маркером метаболічних змін хрящової тканини.

Функціональна активність хондроцитів регулюється різноманітними медіаторами багато з яких синтезуються самими хондроцитами. Суттєву роль у розвитку катаболічних процесів у хрящі при ОА відіграють «прозапальні» цитокіни, під дією яких хондроцити синтезують матриксні металопротеїнази, що викликають деградацію колагену і протеогліканів хряща. Визначення рівня агрекану дає можливість оцінити ефекти цитокінів, факторів росту хондропротективних речовин на гомеостаз хряща.

Катепсин К

Катепсин К – основний протеолітичний фермент остеокластів. В результаті дії катепсину К із зони резорбції кістки у кров потрапляють великі фрагменти колагену, що складаються з N-телопептиду і пов'язаних з ними поперечних піридинових зв'язків (NP1). Протеолітична активність катепсину К найбільш висока при низьких значеннях рН. Катепсин К синтезується активними остеокластами і тому є специфічним маркером резорбтивної активності. Катепсин К відіграє ключову роль в тканинній деструкції, ремоделюванні деградації хряща.

Катепсин К доцільно визначати для діагностики:

- первинного ОП;
- при захворюваннях щитоподібної залози, первинному гіперпаратиреоїдизмі, множинній мієломі, злоякісних новоутвореннях;
- запальних захворюваннях кістково-м'язової системи (поліартрит, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета);
- оцінки ефективності остеотропної терапії.

Гіалуронова кислота

Гіалуронова кислота (НА, гіалуронат) – це глікозаміноглікан, високомолекулярний полісахарид з нерозгалуженим основним ланцюгом. НА продукується фібробластами та іншими клітинами сполучної тканини. НА виконує структурну функцію в сполучнотканинному матриксі (протеоглікани) і бере участь в різних міжклітинних взаємодіях. НА широко розповсюджена в організмі і може виявлятися у вільному вигляді у сироватці крові або синовіальній рідині. У сироватці крові час напівжиття молекули НА становить близько 5–6 хвилин.

Визначення НА допомагає оцінити ступінь пошкодження хряща. Рівень НА в сироватці крові може підвищуватися при цирозі печінки.

Матриксні металопротеїнази

Матриксні металопротеїнази (MMPs) відносяться до сімейства цинк- і кальцій-залежних ендопептидаз, що впливають на метаболізм компонентів екстрацелюлярного матриксу. MMP-1 (інтестинальна колагеназа) синтезується фібробластами, хондроцитами,

макрофагами, кератиноцитами, сидотеліальними клітинами і остеобластами. MMP-1 бере участь у деградації колагенових фібрил в процесі ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Якщо катепсин К відщеплює N-кінцеву ділянку колагену, то MMP утворює в зоні резорбції кістки великі фрагменти, що складаються з двох C-телопептидів однієї молекули колагену I типу, спіралеподібного сегмента іншої молекули колагену і поперечної піридинової зшивки між ними. Ці фрагменти, позначені CTx-MMP, потрапляють у кров і потім виводяться із сечею. Проте їх структура нестабільна і руйнується під дією катепсину К, а також протеолітичних ферментів в судинному руслі, в результаті чого в кровотоці циркулюють різні фрагменти C-телопептиду.

MMPs відіграють важливу роль у фізіологічних і патологічних процесах, включаючи ембріогенез, тканинне ремоделювання, загоєння ран, запалення, ревматоїдний артрит, остеоартрит, рак та інші.

Запитання до розділу «Кісткова і рухова система»:

1. Перерахуйте методи досліджень метаболічних захворювань скелета.
2. Опишіть процес кісткового ремоделювання та назвіть механізми його регуляції.
3. Дайте визначення остеопорозу. Які фактори ризику його розвитку?
4. Особливості перебігу остеопорозу у жінок та чоловіків.
5. Які причини розвитку вторинного остеопорозу?
6. Інструментальні методи дослідження кістково-м'язової системи. Перерахуйте переваги та недоліки кожного методу.
7. Назвіть маркери кісткового метаболізму. З якою метою проводяться їх визначення?
8. Перерахуйте маркери формування кісткової тканини.
9. Перерахуйте маркери резорбції кісткової тканини.
10. Охарактеризуйте зміни маркера резорбції кісткової тканини CTx у жінок в період менопаузи.
11. Яке значення має динамічне визначення рівня CTx?
12. Значення системи RANKL/RANK/ OPG у регуляції остеокластогенезу.
13. Дайте визначення таргетної терапії.
14. Від чого залежить маса кістки?
15. Дайте визначення остеоартрозу.
16. Перерахуйте маркери, які доцільно визначати при остеоартрозі.
17. Які гормони регулюють фосфорно-кальцієвий обмін?
18. Фізіологічна роль паратгормону на стан кісткової тканини.
19. Шляхи забезпечення організму вітаміном D.
20. Яку форму вітаміну D рекомендовано визначати для оцінки вітамін-D-статусу?
21. Біологічні ефекти D-гормону.
22. Роль вітаміну D у розвитку структурно-функціональних змін кісткової тканини.
23. Роль вітаміну D в патогенезі розвитку захворювань серцево-судинної, імунної систем, онкологічної патології та ін.
24. Причини виникнення недостатності та дефіциту вітаміну D.
25. Фізіологічна роль кальцитоніну у функціонуванні кістково-м'язової системи.

Тести до розділу «Кісткова і рухова система»:

1. Початковою подією в кістковому ремоделиванні є момент, коли:

- A. Остеокласти, виділяють лізосомальні ферменти
- B. Синтез і секреція протеїнів кісткового матриксу
- C. Мієлінізація матриці кальцій-фосфорними солями
- D. Синтез колагену
- E. Вірної відповіді немає

2. Дефіцит естрогенів сприяє:

- A. Продукції остеобластами фактора, що стимулює активність остеокластів і їх диференціювання
- B. Підвищенню синтезу колагену
- C. Продукції остеокластами фактора, що стимулює активність остеокластів і їх диференціювання
- D. Деформації кісток скелета
- E. Підвищення мінеральної щільності кісток

3. В яких цілях використовують рентгенівську денситометрію?

- A. Для проведення кількісного визначення показників кісткової щільності в різних ділянках скелета
- B. Для скринінгового дослідження осіб з імовірністю кісткової патології
- C. Для оцінки гормонального статусу хворих
- D. Для визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини
- E. Для визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини та оцінки гормонального статусу хворих

4. Визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини не дозволяє:

- A. Оцінити стан кістки
- B. Встановити швидкість обмінних процесів в кістковій тканині
- C. Встановити швидкість темпів спонтанної втрати кісткової маси
- D. Визначити точну причину резорбції кісткової тканини
- E. Вірної відповіді немає

5. Для чого використовують маркери резорбції кістки?

- A. Для діагностики та моніторингу лікування
- B. Для оцінки гормонального статусу хворих
- C. Для виявлення факторів ризику
- D. Правильної відповіді немає
- E. Все перераховане правильно

6. Де визначаються маркери резорбції кістки?

- A. В сечі або в сироватці крові
- B. В синовіальній рідині
- C. В лікворі
- D. Все перераховане вірно
- E. В спинномозковій рідині

7. Чим супроводжується первинний ОП?

- A. Підвищенням рівня С-телопептиду колагену I типу.
- B. Зниженням рівня спірального пептиду (Helical peptide)
- C. Підвищенням остеокальцину

D. Все перерахованя

E. Вірно А та С

8. Яку назву має активна форма вітаміну D:

- A. 7-дегідрохолестерол
- B. 25-гідроксихолекальциферол
- C. Ергокальциферол
- D. 1,25-дигідроксихолекальциферол
- E. Холекальциферол

9. Яке значення рівня вітаміну D у сироватці крові визначається як недостатність вітаміну D:

- A. Нижче 20 нг/мл
- B. Нижче 10 нг/мл
- C. 20–30 нг/мл
- D. Більше 30 нг/мл
- E. Більше 150 нг/мл

10. Яке значення рівня вітаміну D у сироватці крові визначається як важкий дефіцит вітаміну D:

- A. Нижче 20 нг/мл
- B. Нижче 10 нг/мл
- C. 20–30 нг/мл
- D. Більше 30 нг/мл
- E. Більше 150 нг/мл

11. У разі недостатності та дефіциту вітаміну D підвищується синтез та секреція:

- A. Паратгормону
- B. Інсуліну
- C. Реніну
- D. Кортизолу
- E. Адреналіну

12. Яку форму вітаміну D необхідно визначити у сироватці крові для оцінки вітамін-D-статусу:

- A. 7-дегідрохолестерол
- B. 25-гідроксихолекальциферол
- C. Ергокальциферол
- D. 1,25-дигідроксихолекальциферол
- E. Холекальциферол

Відповіді до тестів до розділу «Кісткова і рухова система»

- 1 - А,
- 2 - А,
- 3 - А,
- 4 - D,
- 5 - А,
- 6 - А,
- 7 - А,
- 8 - D,
- 9 - А,
- 10 - В,
- 11 - А,
- 12 - В.

Ситуаційна задача до розділу «Кісткова і рухова система»:

Пацієнтка К. 56 років скаржиться на наявність постійного болю у попереку, та в обох кистках, м'язову слабкість, зниження зросту більш як на 3 см протягом останніх 4 з років. З анамнезу відомо, що 2 роки тому пацієнтка мала перелом дистального відділу правої променевої кістки, початок менопаузи у 46 років, у зв'язку з оперативним втручанням (екстирпація матки з придатками з приводу злоякісного новоутворення). Із сімейного анамнезу мати жінки мала перелом стегнової кістки. ІМТ – 32,7 кг/м².

1. Попередній діагноз.
2. План обстеження.
3. Назвіть найбільш ймовірні клінічні фактори ризику, які можуть спричинити зниження міцності кісток.

Відповідь до ситуаційної задачі:

1. Постменопаузальний остеопороз, що обумовлений хірургічною менопаузою (екстирпація матки з придатками). Перелом променевої кістки в анамнезі. Компресійні переломи поперекових хребців?

2. План обстеження:
- визначення рівня загального та іонізованого кальцію, фосфору, паратгормону, рівня 25(OH)D, СТх та остеокальцину;
 - визначення мінеральної щільності кісткової тканини (рентгенівська або ультразвукова денситометрія);
 - рентгеніське дослідження або компютерна томографія поперекового відділу хребців

3. Фактори ризику:

- зниження зросту більше 3 см;
- наявність перелому променевої кістки в анамнезі;
- наявність перелому стегнової кістки у матері;
- рання, хірургічно обумовлена менопауза (екстирпація матки з придатками);
- ожиріння (32,7 кг/м²).

Література

1. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – 648 с.

2. Домбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. EULAR Publishers. Basle – 1996; 140.

3. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): в 4-х томах / В. В. Поворознюк – К. : ВПЦ «Експрес», 2014.

4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / В. В. Поворознюк, П. Плутовський, Н. І. Балацька [та співавт.] – К. : ВПЦ «Експрес», 2014. – 250 с.

5. Ярмолинская М. И. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение: учеб. пособ. / М. И. Ярмолинская. – М. : Издательство «Серебряные нити», 2014. – 60 с.

6. Лесняк О.М. Остеопороз: руководство для врачей / О.М. Лесняк – М. : Издательство: Эотар-Медиа, 2016. – 464 с.

7. Яблучанский Н. И., Лисенко Н. В. Остеопороз. В помощь практическому врачу, Харьков: ХНУ, 2011. – 172 с.

8. Поворознюк В.В., Григорьева Н. В., Орлик Т. В., Нишкумай О. И., Дзерович Н. И., Шацкая Н. И. // Остеопороз в практике врача-интерниста. – К., 2014.

9. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Jansen R. P., et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1153–1158.

10. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у селення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / П. Плутовські, Поворознюк В. В. та ін // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 7. – С. 113–119.

11. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. – Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013. – 53 p.

12. Лесняк О. М., Баранова И. А., Торощова Н. В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества Ассоциации ревматологов России. – Ярославль: ИПК «Литера», 2013. – 48 с.

13. Лесняк О. М. Остеопороз. Краткое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 19. – 222 с.

13. Kanis J. A., Burlet N., Cooper C. et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women // Osteoporos Int. – 2008. – № 19. – 399–428.

14. Поворознюк В. В. Менопауза и костно-мышечная система / В. В. Поворознюк, В. Григорьева – К. : «ВПЦ Экспрес», 2004. – 347 с.

15. Поворознюк В. В., Бінклі Н., Дзерович Н. І., Поворознюк Р. В. // Саркопенія. – К., Т «Віпол», 2016 – 180.

16. Лелевич С. В. Клиническая лабораторная диагностика. Учебное пособие / С. Лелевич, В. В. Воробьева, Т. Н. Гриневиц – М. : издательство «Лань», 2016. – 168 с.

17. Бауман В. К. Биохимия и физиология витамина D / В. К. Бауман: – Рига «Зинатне», 9. – С. 480.

18. Дедов И. И., Рожинская Л. Я. Мокрышева Н. Г., Васильева Т. О. Этиология, генез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии 2010;1:13–18.

19. Cox G., Einhorn T. Tsioupis A.C., Giannoudis P.V. Boneturnover markers in fracture healing // J. Bone Jnt. Surg – 2010. – V. 92-B, Iss. 3 – P. 329–334.

20. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике / Л. И. Москвиченко, О. С. Бондарук, О. В. Щербина // Лабораторная диагностика. – №1 (59). – 2012. – С. 67–72.

21. Underestimated Fracture Probability in Patients With Unilateral Hip Osteoarthritis as Calculated by FRAX / N. Setty [et al.] // J. Clin. Densitom. – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 447–452.

22. Романов Г. Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний остеоартроз и остеопороз / Г. Н. Романов., Э. В. Руденко // Медицинские новости. № 8. 2012. – С. 26–29.

23. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. (NICE Clinical Guidelines, No. 146.)

24. Fractures (Non-Complex): Assessment and Management, National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb. (NICE Guideline, No. 38.)

25. Falls: Assessment and Prevention of Falls in Older People. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 Jun. (NICE Clinical Guidelines, No. 161.)

26. Ralston S. Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. Practitioner. 2015;259(1788):15–9.

27. Meeta, Harinarayan C V, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. J Midlife Health [Internet]. travanj 2013.

28. Ensrud K. E., Crandall C. J. Osteoporosis /Ann Intern Me// 2017 Aug 1;167(3): ITC17–ITC32. doi: 10.7326/AITC201708010. Review. Erratum in: Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):528.

29. <https://biochemmack.ru/>