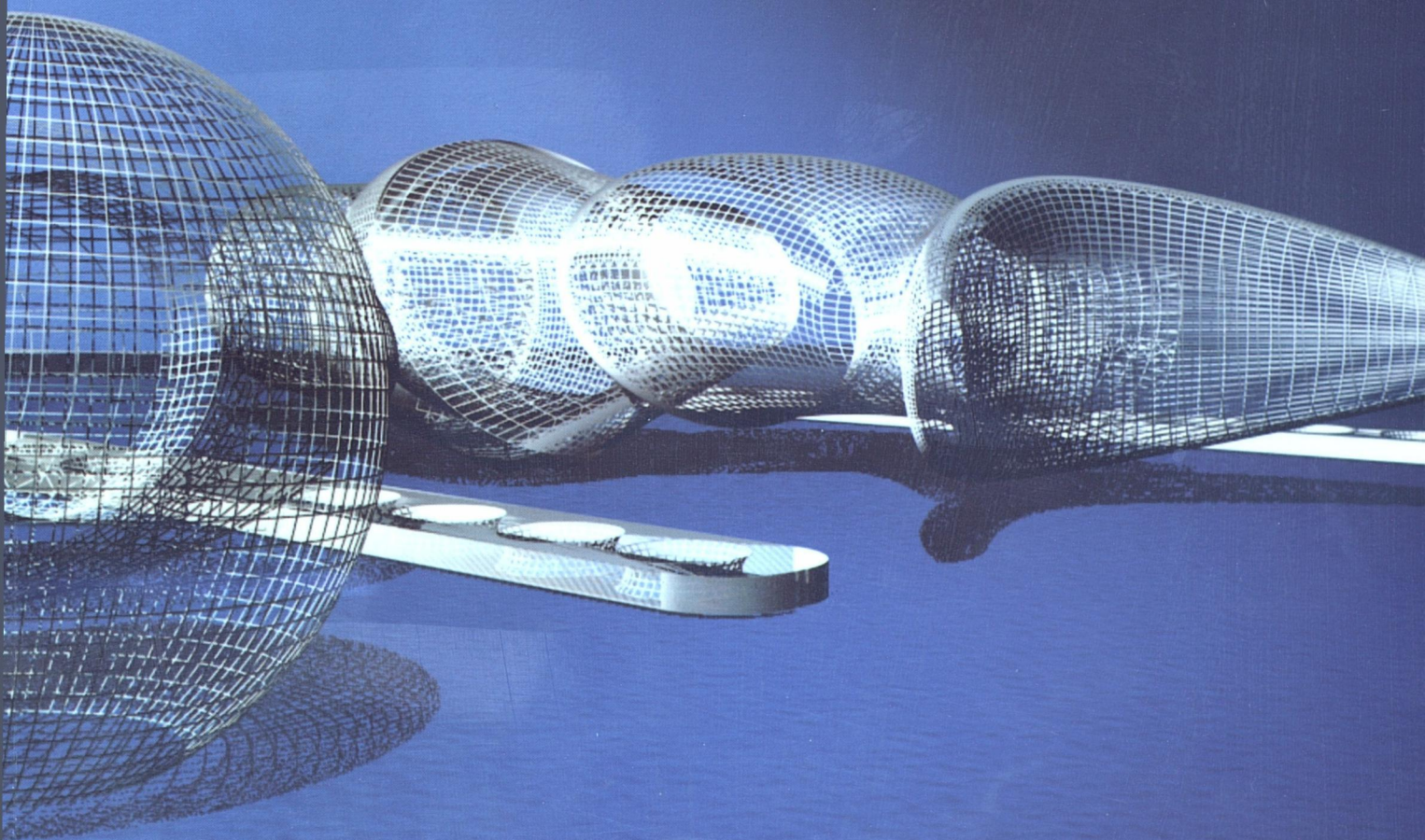


Травматология ЖӘНЕ Ортопедия

Специальный выпуск



2/2003

УДК 628.16.098-612.396.32-655.3.062.12

СҮЙЕК МЕТАБОЛИЗМІНІҢ БИОХИМИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ ЖӘНЕ ДЕНСИТОМЕТРИЯ

С.Т.ӘБИШЕВА, Н.Ж.БАТПЕНОВ, Ж.Х.ХАМЗАБАЕВ, Ш.А.ЕРЖСАНОВА,
А.И.МЕРМУКАНОВА

Қазақ ММА, №1 ішкі аурулар кафедрасы, ТОҒЗИ

Основные биохимические маркеры костного метаболизма: щелочная фосфатаза, остеокальцин крови, оксипролин и тартратрезистентная кислая фосфатаза. Для определения минеральной плотности костной ткани используется денситометрия.

Basic markers of osseous tissue metabolism are alkaline phosphatase, osteocalcin of blood, oxypoline, tartrate-resistant acid phosphatase. Densitometry is used for determination of bone mineral density.

Остеопороз (ОП) сүйек салмағының төмендеуімен және сүйек тінінің микроархитектоникасының бұзылуынан сүйектің әлсіздігі мен сыну қаупінің көбеюіне әкеп соғатын, қаңқаның жүйелі ауру (1-6). Эпидемиологиялық зерттеулер бойынша омыртқа және сан сүйектерінің остеопорозы 50 жастан асқан әйелдерде 30% көп кездеседі. Ал остеопорозға байланысты қаңқа сүйектерінің сынуы 25-30% әйелдерде постменопаузада байқалады. Остеопороздың сынғыштықтың дамуына әкелетін факторлар ішінде, жиі маңызды орынды сүйектің минералды тығыздығының және сүйек тінінің құрылысының төмендеуіне бөледі. Сүйектің минералды тығыздығын (СМТ) сүйектік денситометрия әдісімен анықтау остеопороз диагностикасының негізгі бағыты болып саналады (1-5,9,12-14).

Бәрімізге белгілі, көп жағдайда ОП симптомсыз өтеді, сондықтан бұл оның ерте кезеңдерде диагностикасын қиындатады. Медицинадағы ғылым мен техниканың қазіргі замандағы даму деңгейі осы мәселенің кезеңді шешімін ұсынады. Аспаптық және лабораторлы зерттеу әдістерінің алдында науқастың анамнезін тиянақты жинау керек. Бұл остеопороздың қауіп-қатер тобын және оның асқинуын анықтауға көмектеседі және әрі қарай зерттеу кезеңдеріне көрсеткішті анықтайды, оларға төмендегілер жатады:

кальций-фосфор алмасуының көрсеткіштерін және сүйек тінінің резорбциясы және түзілу маркерлерінің деңгейлерін лабораторлық зерттеу;

сүйек салмағын жоғалтуды сандық бағалау үшін денситометрияны өткізу (денситометрлер болмаған жағдайда алдын-ала диагнозды қою үшін омыртқаның бүйірінен түсірілген рентгенограммаларын визуальды бағалауды қолдануға болады);

анықталған остеопениялық синдром немесе остеопороздың, олардың пайда болу себептерін анықтау үшін терең клиникалық зерттеу, кейбір жағдайларда мықын сүйегінің қырының биопсиясы жүргізу.

СҮЙЕК ТІНІНІҢ РЕЗОРБЦИЯСЫ ЖӘНЕ ТҮЗІЛУ МАРКЕРЛЕРІН ЗЕРТТЕУ

Ұзақ уақыт бойы сілтілік фосфатазаны (СФ) анықтау остеобластар (ОБ) белсенділігін сипаттайтын, қол жетуі қиын биохимиялық әдістердің ішіндегісінің бірі болды. Осы ферменттің қызметі толық зерттелмеген. СФ остеобластар мембранасымен байланысты екендігі белгілі және ол кальций фосфатының шөгуінің белокты ингибиторы - пирофосфаттың клеткадан тыс ыдыруына қатысады деп саналады(1,2,3). СФ сарысудағы деңгейі қарапайым калориметриялық әдіс арқылы анықталады. Бірақ СФ тек қана сүйекте болмайды, сонымен қоса басқа да тіндерде (бауыр, ішек, плацента және т.б.) болады және оның белсенділігі екі изоферментпен - сүйектік СФ және бауырлық СФ анықталады. Сарысудағы СФ -ның жалпы белсенділігі жас өскен сайын, әсіресе әйелдерде менопаузадан кейін артады, бірақ оның

деңгейі сүйектік гистоморфометрия бойынша сүйек тінінің түзілу көрсеткіштерімен аз корреляцияланады (6-8). Қарт науқастарда СФ белсенділігінің орташа өсуі көп дәрежеде сүйек минерализациясының бұзылуын көрсетеді немесе СФ бауырлық изоферменттердің түзілуін күшейтетін кейбір дәрілік препараттардың әсерімен байланысты.

Сонымен, остеопороз кезінде СФ жалпы белсенділігін анықтау сезімталдығы төмен тест ретінде саналады, көп ақпарат бере қоймайды. Бірақ сүйектердің метаболитикалық аурулары кезінде СФ жалпы белсенділігі сүйек тінінің түзілуінің деңгейін толық көрсетеді.

Сүйек тінінің түзілуінің басқа да биохимиялық маркері остеокальцин (ОКЦ) болып табылады, сонымен қоса ол $\alpha_2(\text{I})$ - белок деп те аталады. ОКЦ негізінен ОБ синтезделетін сүйек матриксінің коллагенді емес белогы. Сарысулық ОКЦ ұлғаюу әйелдерде кеш менопаузада байқалады және омыртқаның бел бөліміндегі СМТ төмендеуімен байланысты екені анықталған (1,4). ОКЦ және СФ концентрациясының жоғарылауы постменопаузаны остеопорозда, Педжет ауруында, гипертиреозда, біріншілікті және екіншілікті гипопаратиреозда, сүйектік метастаздарда, ал төмендеуі - гипопаратиреоз, миелом ауруында, глюкокортикоидтармен (ГК) емдеуден кейінгі остеопорозда және антиостеопороздық терапия кезінде байқалады.

Коллагеннің маңызды компоненті осы молекуланың амин қышқылды құрамының шамамен 13% құрайтын гидроксипролин (ГП) болып табылады. Ол пролиннен коллагеннің ОК-шектелген деградация процесіндегі пептидті тізбектердің посттрансуляциялық гидроксильдеу есебінен түзіледі. Адам организміінде коллагеннің шамамен жартысы сүйектерде және онда оның алмасу деңгейі тіндерге қарағанда жоғары болғандықтан, ГП зәрмен экскрециясы сүйек резорбциясын көрсетеді деген пікір бар. Бірақ ГП едәуір мөлшері басқа да белокты молекулаларда болғандықтан (мысалы, комплементтің С-1 компонентінде), зәрдегі ГП-40 сүйектік емес өнімі болуы мүмкін. Қышқыл фосфатаза (ҚФ) - сүйектерде, қуық асты безінде, тромбоциттерде, эритроциттерде және көк бауырда болатын лизосомальды фермент. Басқа изоферменттермен салыстырғанда ҚФ -ның сүйекті спецификалық изоферменті L(+) - тартратқа тұрақтылыққа ие (11).

Жалпы әйелдерде менопаузадан кейін сүйек алмасу маркерлерінің көпшілігінің деңгейінің жоғарлауы көп жағдайда СМТ төмендеуімен байланысты. Мысалы, сарысулық ОКЦ концентрациясы омыртқаның және білектің дистальды бөлімінің минералды құрамын өлшеген кезде сүйек салмағының спонтанды жоғалу деңгейімен корреляцияланады. Сарысулық ОКЦ, зәрдегі ГП және

деоксипиридинолин (Д - ПИР) мөлшері 2 жыл бақылау нәтижесінде ішінде сүйек салмағының жоғалу жылдамдығымен байланысты екені анықталған (4-6).

Сүйектің сынғыштығы остеопорозда тек қана сүйек массасына байланысты емес, сонымен қоса айқындылығы сүйек резорбциясының биохимиялық маркерлері арқылы бағаланатын сүйек тінінің микроархитектоникасының бұзылуымен байланысты. Бұл тұжырым Eridos зерттеулерімен алынған P. Gagheo және авторлармен дәлелденеді(1996). Коллагеннің С-терминальды телопептиді (СТХ) немесе Д - ПИР деңгейінің қалыптыдан біршамаға өсуі сан сүйегінің мойнының сыну қауіптілігінің 1,3 - 1,4 есе өсуімен қабаттасады, яғни холестерин деңгейімен, ер адамдарда орта жасында жүректің ишемиялық ауруының қауіпін де жоғарлатады. Жүргізілген терапияның тиімділігін бағалау үшін антирезорбтивті препараттармен 3 - 6 ай емдегеннен кейін сүйектік алмасудың маркерлерін динамикалық анықтаудың маңызы зор. Соңғы уақытта N- телопептидті (NTx) зерттеуге ерекше мән беріледі.

S.Chesnut және тағы басқа авторлардың (1997) мәліметтері бойынша орнын толтыратын гормонмен терапия алатын әйелдерде, етеккірден кейінгі кезеңде NTx концентрациясы төмендейді, ол СМТ бел омыртқаларында және сан сүйегінде жоғарлауымен байланысты. Осыған ұқсас нәтижелер этидронатпен емделген, ГК остеопорозбен ауыратын науқастардың және Д - ПИР мөлшерін бағалау барысында да алынған (4,5,8,20).

Остеопороздың биохимиялық маркерлерін анықтау кезінде көптеген факторлар әсер етуі мүмкін. Оларға : науқастың тамақтануы, биологиялық материалды сақтау, тәулік және жыл бойынша сүйектік резорбцияның айқын көрінуінің циркатты ауытқуы, пациенттің жасы және бойы, қосымша аурулары, әйелдерде етеккір циклінің фазалары жатады (14,15).

СҮЙЕК ТІНІНІҢ ТЫҒЫЗДЫҒЫН САНДЫҚ БАҒАЛАУ ӘДІСТЕРІ

Сүйек тінінің минералды тығыздығын (СТМТ) сандық бағалау үшін қазіргі замандағы аспаптардың пайда болуына дейін остеопорозды қарапайым рентгенограммаларда сүйектің мөлдірлігін көрнекті (визуальды) анықтау жолымен диагностикалаған. Сүйектің трабекулярлы құрылысының санын қазіргі күнде де рентгенологиялық жартылай санды зерттеу әдістермен, мысалы Сингх әдісімен бағалайды. Бұл әдістің негізгі жетіспеушілігі - қарапайым рентгенограммаларда остеопороз белгілерінің кеш байқалуы болып табылады, сондықтан сүйек тінінің 30-50% жетіспеушілігінде ғана анықталады (6,7,8,9).

Сүйек тінінің рентгенологиясы бойынша остеопороздың бірнеше кезеңін бөледі: О - өзгерістер жоқ; шекаралық өзгерістер; жеңіл остеопороз; орташа

остеопороз және ауыр остеопороз (сүйектің мөлдірлігі жұмсақ тіндердің қарқындылығынан төмен, омыртқалардың көптеген деформациялары, әр түрлі қаңқа сүйектерінің қаңқадан пайда болған немесе өсіп, бітісіп кеткен сынықтарының белгілері).

Остеопороздың ең нақты критериилері ретінде омыртқаның компрессиялық сынықтары мен оның мөлдірлігінің күрт жоғарылауы болып табылады.

Соңғы он жылдықтар ішінде СТМТ сандық бағалау үшін жаңа аспаптар - остеоденситометрлер ойлап шығарылды. Олардың көмегімен қаңқаның шеткі немесе өстік бөлімдерінде аурудың ерте кезеңдерін анықтауға, сүйектердің тығыздығының бұзылуын және СТМТ дефицитінің түзілу жылдамдығын, сонымен бірге емнің нәтижелілігін бақылауды жүргізуге болады.

1995 жылы болған клиникалық денситометрияға байланысты Америка қоғамының конференциясында, денситометрияның клиникалық тәжірибедегі маңыздылығы туралы бірнеше тұжырымдамалар жасалды (1,3-6,8): а) сүйек тығыздығын өлшеу науқаста сүйектің сыну қаупін алдын-алуға мүмкіндік туғызады; б) науқастың анамнезінде сүйектердің сынықтары жоқ болса да, осы әдіс арқылы, остеопорозды анықтауға болады; в) сүйек салмағын өлшеу басқа әдістермен анықталмайтын, белгілі клиникалық жағдайларда науқасты емдеуге әсер ете алатын ақпаратты береді; г) қаңқаның белгілі аймағында сүйектің тығыздығын өлшеу және сыну қаупін анықтау науқастың нақты клиникалық жағдайына байланысты тағайындалады; д) сүйек салмағын өлшеудің белгілі әдісін нақты клиникалық жағдайда таңдау, әрбір әдістің артықшылықтары мен жетіспеушіліктерін түсінуге негізделуі керек; е) сүйек тығыздығының көрсеткіштері клиникалық жағдаймен үйлестіріліп есептелуі керек (1-5,15,16,20).

Қолданылатын технологияларға байланысты денситометриялық ажыратуының бірнеше түрлері бар:

- фотонды абсорбциометрия; рентгендік абсорбциометрия; сандық ультрадыбыстық денситометрия; сандық компьютерлік томография (СКТ); ядролы -магнитті резонанс (ЯМР); нейтронды - белсенді талдау. Қазіргі кезеңде остеопорозды сапалық және сандық диагностикалау үшін жетілдірілген технологиялар клиникаларда сынаудан өтіп жатыр, бірақ клиникалық тәжірибеде ең жиі келесі түрлері тараған.

ФОТОНДЫ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ

Әдістің негізінде сүйек тінінің J-125,Am-241 немесе Gd-153 радионуклидтерінің фотондарының энергиясын жұтуы жатыр.

"Жиналу шыңдары" сцинтиляциялық детектормен тіркеледі. Сүйек тініндегі минералды заттардың тығыздығы сүйек және жұмсақ тіндері мен тек қана жұмсақ тіндер арқылы өтетін ?сәулелердің

қарқындылығының айырмашылығымен анықталады. Осы әдістің нақтылығы 2-4% -құрайды. Апарат қаңқаның өстік аймақтары (сан сүйегінің мойыны және омыртқа) мен шеткі аймақтар (өкше сүйегі, білек) үшін қолданылады. Соңғы жылдары фотонды аппаратура екі рентгендік абсорбциометриямен "ЕРА" алмастырылып жатыр. Ол әдістің принципі жоғарыдағы әдіспен бірдей, бірақ ?-сәулеленудің орнына рентгендік генераторлар қолданылады. Қазіргі күні ЕРА әдісі денситометриялық аппараттардың ішінде "алтын стандарт" болып табылады.

САНДЫҚ УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ СҮЙЕКТІК ДЕНСИТОМЕТРИЯ

Сүйектік денситометрияның фотонды және рентгендік абсорбциометрия сияқты кең тараған әдістерінің ішінде сандық компьютерлік томография және ультрадыбыстық диагностиканың бір қатар артықшылықтары бар. Оларға ең негізгісі арзандығы, портативтілігі, иондаушы сәулелердің жоқтығы жатады. Ультрасонометрия көмегімен анықталатын параметрлер тек қана СТМТ туралы ғана емес, сонымен бірге сүйек тінінің серпімділігімен пороздылығы туралы ақпарат береді. Ультрадыбыстық денситометрлердің көмегімен шеткі қаңқаның әртүрлі бөлімдерінде өлшеу жүргізуге болады. Қазіргі кезде өкше сүйегін, тізе қақпағы, үлкен жіліншік сүйегін, қол басының проксимальді фалангаларының дистальді метафиздерінің денситометриясы үшін диагностикалық жүйелер жасалып жатыр. Остеопения мен остеопорозды сандық диагностикалау үшін компьютерлік томография және ядролы магнитті резонанс әдістері тек қана осы аппараттардың сәйкес бағдарламалар пакетімен жинақталған кезде ғана қолдануы мүмкін. Осы әдістер, сүйек тінінің әртүрлі метаболикалық бұзылыстарын сапалы және нақты диагностикалауға, трабекулярлы және кортикальді сүйекті жеке-жеке тестілеуге көмек береді. Нейтронды белсенді талдау изотопты әдістерге жатады. Бұл әдістің қолданылуы күрделілігі және қымбаттылығына байланысты кең таралған жоқ.

Қазіргі кездегі денситометрлер (ЕРА, фотонды, ультрадыбыстық) алынған нәтижелерді тез бағалауға көмек беретін компьютерлік бағдарламалармен жабдықталған. СТМТ өлшеу негізінде Z және T көрсеткіштері есептеледі. Z көрсеткіштері жасқа байланысты. T көрсеткіші жасқа байланысты емес және науқастың СТМТ "сүйек салмағының шегіне" жеткен сау адамдардың СТМТ сәйкес келетін стандарт арасындағы айырмашылықты білдіреді. T көрсеткіштері бойынша келесідей диагноз қоюға болады: қалыпты ,остеопения, остеопороз. Z параметрлері сыну қаупі дәрежесін анықтағанда және жүргізіліп жатқан емдік шаралардың тиімділігін бағалау кезде есептеледі. Дүниежүзілік денсаулық ұйымының (ДДҰ) остеопороз

бойынша сараптаушылар тобы СТМТ T-критерий бойынша есептеу негізінде сүйек тінінің деминерализация айқындылығының дәрежесінің келесі диагностикалық критерилерін ұсынады:- T? -1 және жоғары - клиникалық қалыпты;

- T -1-ден - 2,5 дейін - остеопения;

- T? -2,5 және төмен - остеопороз;

- T?- 2,5 және төмен + сынулар - айқын остеопороз.

Әрине, денситометрия әдісі қазіргі уақытта ОП диагностикасында маңызды орын алады. Ерлер мен әйелдер үшін денситометрияны өткізуге негізгі көрсеткіштерге тоқтала кеткенді жөн деп санаймыз. Оларға келесілер жатады: остеопороз бойынша қауіп-қатер факторларының болуы, анамнезінде жиі сынықтар, гиперпаратиреоз, қалқанша безінің аурулары, гипогонадизм; глюкокортикостероидтарды, антацидтерді, темір препараттарын, тиреоиды гормондарды, цитостатиктерді ұзақ қабылдау; асқорыту жолдарының, бүйректің, қанның созылмалы аурулары; ұзақ уақыт имобилизация; ұзақ аменорея, уақытынан бұрынғы менопауза (соның ішінде операциядан кейінгі), кеш келген етеккір, менопауза келгеннен кейін алғашқы бес жыл, әйелдерде патологиялық климакс; химиотерапия, жамбас мүшелерін сәулелендіру болып табылады.

Сонымен, сүйек метаболизмінің маркерлерін биохимиялық зерттеу остеопороз және қаңқаның басқа да метаболиттік ауруларын диагностикалауда, остеопороздың сыну қаупін болжауда және антиостеопороздық терапияның тиімділігін бағалауда маңызды орын алады. Ал денситометрия әдісі арқылы тексерілген науқастарды клиницистер үш топқа бөліп қарайды: дені сау адамдар, остепения және остеопорозбен науқастар. Соған байланысты алдын-алу және емдеу шаралары қарастырылады.

ӘДЕБИЕТ

1.Беневоленская Л. И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Остеопороз: эпидемиология, диагностика. Кальцитонин в лечении остеопороза. Методич. рекомендации. М., 1997.

2. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.; Стин, 1997.429с.

3.Насонов Е. Л. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: Роль кальция и витамина Д // Клини. медицина. 1997. №9.- С.15.

4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Ревматологические аспекты остеопороза. - М., 1997.

5. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина Д и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза //Русский мед. журнал. 1997:5:978-982.

6. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Лечение глюкокортикоидного остеопороза (часть II) //Клини. медицина. 1997; 11:14-19.

7. Рожинская Л.Я., Родионова С.С, Марова Е.И. Роль активных метаболитов витамина Д в патогенезе и лечении метаболических остеопатий. М. 1997.

8. Lane J. M., Riley E. H., Wirganowicz P. 2 . Osteoporosis:diagnose and treatment // J. Bone and joint surg. 1996, Vol. 78-a, N. 4, P.618-629.

9. Law M. R., Hackshaw A. K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk fracture: recognition of a major effect //BMJ. 1995, Vol. 315, N. 7112. p. 841-845.

10. Lobo R. A. Benefits and risk of estrogen replacement therapy// Suppl. Americ. J. Obstetr. and Gynecol. 1995, Vol. 173, N.3.P.982-989.

11. Love R. R., Barden H. S., Mazess R. B. et al. Effect tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years // Arch. Intern. Med. 1994, Vol. 154, N. 28. P. 2585 - 2588.

12. Marcus R. The nature of bsteoporosis // J. Clin. Endocrin. Metab. 1996, Vol. 81, N. 1. P. 1 - 5.

13. Melton L. J. III. How many women have Osteoporosis now? // J. Bone Miner. Res. 1995, Vol. 10. P. 796 - 802.

14.Gamero P. Somay - Rendu E. Chapuy M. C. Delmas P.D. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis // Ibid. - 1996. - Vol. 11. - P. 337 - 349.

15.Gamero P. Hauserr E. Chapuy M. - C. et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the Epidos prospective study // Ibid. - P. 1531 -1538.

16.Hui S. L. Slemenda C. W. Johnston C. C. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis // Ibid. - 1990. - Vol. 1. - P. 30 - 34

17. Looket A. C. Johnston A. C. Jr. Wahner H. W. et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III // J. Bone Miner. Res. - 1995. - Vol. 10. - P. 796 - 802.

18. Uebelhart D. Gineyts E. Chapuy M. C. Delmas P.D. Effect of menopause and hormonal replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks // J. clin. Endocr. - 1991. - Vol. 72. - P. 367 - 373.

19.Cummings S. R. Black D. M. Rubin S. M. Life time risks of hip Colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women // Arch. Intern. Med. - 1989. Vol. 159. - P. 2445 - 2448.

20.Chesnut C.N., Bell N.H.,Clark G.S. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-Telopeptide of type I collagtn monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density // Ibid. - 1997. - Vol. 102. - P.29-37.