



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41728 (13) A

(51) 7 G01N33/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

1

(21) 2001021251

(22) 21.02.2001

(24) 17.09.2001

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Климовицький Володимир Гарійович, Дончен-
ко Людмила Іванівна(73) Климовицький Володимир Гарійович, Дончен-
ко Людмила Іванівна(57) Спосіб діагностики резорбції кісткової тканини,
що включає визначення біохімічних показників,

2

який відрізняється тим, що як біохімічні показни-
ки визначають вміст креатиніну та активність кис-
лої фосфатази в сироватці крові, розраховують
коефіцієнт їхнього співвідношення і при значенні
коефіцієнта менше 25 діагностують дистрофічно-
резорбтивні процеси в кістковій тканині, при кое-
фіцієнті більше 25 - розвиток дистрофічно-
резорбтивних процесів виключають.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
ортопедії. Можна застосовувати для ранньої діаг-
ностики сколіозу, постменузального остеопорозу,
ранніх стадій хвороби Легг-Кальве-Пертеса у ді-
тей, коксартрозу у дорослих, ранньої діагностики
посттравматичних ускладнень дистрофічного ха-
рактеру та інших захворювань, обумовлених резо-
рбтивними процесами в кістковій тканині. Методи-
чна простота у виконанні засобу дозволяє вико-
ристовувати його при скринінгових дослідженнях в
умовах біохімічних лабораторій практичної охоро-
ни здоров'я.

В структурі ортопедичної патології, як серед
дітей, так і серед дорослих, найбільшу питому вагу
мають дегенеративно-дистрофічні захворювання
суглобів кінцівок та хребта.

Остеохондропатії у дітей (хвороба Легг-
Кальве-Пертеса, Келлера та ін.), сколіоз та дис-
трофічні захворювання суглобів у дорослих (асеп-
тичний некроз, деформуючий остеоартроз, остео-
хондроз, деформуючий спондиліоз) мають різно-
манітну етіологію і патогенез, але загальною їх
ознакою є порушення процесів остеогенезу, що
супроводжуються резорбцією кісткової тканини
(В.Ф. Трубников. Травматология и ортопедия. Ки-
єв: Вища школа, 1986 - С. 580). Незважаючи на
вдосконалення способів лікування, багато хворих
залишаються тяжкими інвалідами і потребують
сторонньої допомоги.

Ефективність лікування дегенеративно-
дистрофічних захворювань кісток, суглобів, кінці-
вок і хребта в значній мірі залежить від термінів
їхньої діагностики. Чим раніше встановлено діаг-

ноз, тим ефективнішим буде лікування. Тому ран-
ня діагностика дистрофічно-резорбтивних проце-
сів в кістковій тканині має важливе практичне зна-
чення.

Все більше визнання одержує той факт, що
патологічні зміни кісткового метаболізму зумовлені
процесами кісткової резорбції.

Відомі методи діагностики процесів резорбції
кісткової тканини за допомогою рентгенологічних
способів дослідження, які дозволяють виявити
порушення цілісності кісткової тканини (А.А. Корж,
В.П. Черных, В.А. Филиппенко и др. Диагностика и
консервативное лечение заболеваний и повреж-
дений опорно-двигательной системы. Кн. П-
Остеоартроз - Харьков: Основа, 1997. - С. 18).

Недоліком відомого способу є несприятливий
вплив на організм хворого рентгеновського випро-
мінювання, внаслідок чого доводиться обмежувати
(особливо для дітей) кратність обстеження хворо-
го з метою контролю ефективності проведеного
лікування. Крім того, цей спосіб дозволяє діагнос-
тувати ті або інші зміни в кістковій тканині після
проведеного лікування не раніше, ніж через 1-2
місяці.

Названих недоліків не мають ультразвукові
способи дослідження, але вони застосовуються
лише для діагностики остеохондропатій у дітей і
не мають поширеного використання у дорослих. Ці
способи ефективні для визначення анатомічних
взаємовідносин і характеристик тазостегнового
суглобу. При цьому переконливу інформацію від-
носно дегенеративно-дистрофічних процесів в
тазостегнових суглобах одержують у дітей віком

(13) A

(11) 41728

(19) UA

до 1 року і, як правило, на пізніх стадіях захворювання (Вестник травматологии и ортопедии им Н Н Приорова - 1994 - №3 - С - 27)

Відомий спосіб раннього виявлення локальних дистрофічних процесів в кістках за допомогою радіонуклідних засобів (Вестник травматологии и ортопедии и Н Н Приорова - 1994 - №3 - С - 27) Комп'ютерна обробка даних остеосцинтиграфії з використанням фосфатних комплексів, мічених ^{99m}Tc , забезпечує раннє виявлення патологічного процесу

Недоліком відомого способу є обмеження для дітей, пов'язані з використанням тільки короткоживучих остеотропних радіофармпрепаратів

Найближчий до запропонованого (прототип) є відомий спосіб діагностики резорбції кісткової тканини, оснований на визначенні в сечі оксипроліну, (С Б Большаков, Л Н Дроздова, Е В Лада Лабораторное дело - 1983 - №9 - С 27-29)

Недоліком відомого способу є, по-перше, його низька точність, пов'язана з віковою варіативністю показників, що визначаються, по-друге, неможливість кількісно визначити ступінь активності процесів резорбції кісткової тканини Ще одним недоліком відомого способу є те, що він дозволяє діагностувати дегенеративно-дистрофічні процеси в кістковій тканині не на ранніх стадіях, а при вже сформованій патології

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалити спосіб ранньої діагностики процесів резорбції кісткової тканини шляхом визначення в сироватці крові хворого біохімічних показників і обчислення коефіцієнту їхнього співвідношення, що дозволяє з одного боку кількісно визначати ступінь активності процесів резорбції кісткової тканини, з іншого боку - нівелювати вікову варіативність біохімічних показників Таким чином, спосіб, що заявляється, є універсальним для всіх вікових груп і дозволяє підвищити точність діагностики

Ця задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики процесів резорбції кісткової тканини, що включає визначення біохімічних показників, новим є те, що визначають вміст в сироватці крові креатиніну і активність кислоти фосфатази, після цього вираховують коефіцієнт їхнього співвідношення і при значенні коефіцієнта менше 25 діагностують дистрофічно-резорбтивні процеси в кістковій тканині, при значенні коефіцієнта більше 25 - розвиток дистрофічно-резорбтивних процесів виключають Чим менша величина коефіцієнта співвідношення, тим активніші процеси резорбції кісткової тканини в організмі хворого

При використанні заявленого способу точність діагностики підвищується до 99% (за способом-прототипом - 64%) Крім того, за допомогою способу, що заявляється, є можливість контролювати процеси резорбції кісткової тканини в процесі лікування хворого При правильно вибраній тактиці лікування коефіцієнт співвідношення креатиніну/кисла фосфатаза буде підвищуватися Відсутність динаміки даного показника або зменшення його в порівнянні з показником до лікування свідчить про неефективність проведеного лікування Таким чином спосіб, що заявляється, дозволяє у випадку неефективного лікування проводити його коррекцію, не очікуючи результатів рентгенографії

Ще однією перевагою способу, що заявляється, є його висока чутливість, що дозволяє об'єктивно оцінювати навіть незначні порушення метаболічних процесів в кістковій тканині

За допомогою способу, що заявляється, можна діагностувати дистрофічні процеси в кістковій тканині незалежно від локалізації патологічного процесу

Між сукупністю істотних ознак винаходу і технічним результатом, що можна отримати при його реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок

Відомо, що кісткова тканина являє собою різновидність сполучної тканини, що разом з хрящовою тканиною утворює скелетну систему Однією з метаболічних функцій кісткової тканини є функція ремоделювання, що передбачає підтримання балансу руйнування старої кістки (кісткова резорбція) і утворення нової кісткової тканини (кісткоутворення) У здорових людей ці процеси постійні за часом утворення і знаходяться в динамічній рівновазі В разі патології кісткової тканини ця динамічна рівновага порушується внаслідок активації процесів резорбції кісткової тканини, що приводить до її руйнування Здійснюється цей процес за допомогою остеокластів - клітин, які входять до складу кісткової тканини Головна функція остеокластів - розсмоктування кісткової тканини за рахунок лізосомальних ферментів Основний фермент остеокластів - кисла фосфатаза В кістках остеокласти виробляють кислу фосфатазу у той момент, коли прикріплюються до кісткової поверхні і виділяють декілька лізосомальних ферментів, що розчиняють кістку

Метаболізм кісткової тканини має тісний зв'язок з процесами обміну в м'язах Джерелом енергії, необхідної для скорочення м'язів, є креатинфосфат В процесі роботи м'язів креатинфосфат звільнює енергію і перетворюється в креатин Ця реакція зворотна При обміні частина креатину, втрачаючи молекулу води, перетворюється на креатинін Ця реакція незворотна Концентрація креатиніну в сироватці крові здорових людей відносно постійна в результаті суворого залежності між його утворенням і виділенням Його синтез перебуває в залежності від потреби організму в креатині Якщо порушено синтез креатинфосфату, відповідно не утворюється і креатинін (М А Базарнова, В Т Морозова Руководство по клинической лабораторной диагностике Ч Ш Клиническая биохимия - Киев Вища школа - 1986, с 34-35) Порушення креатин-креатинінового обміну є однією з причин захворювання м'язів (прогресивні мускульні дистрофії, міастенія, міозити та ін)

Порушення процесів обміну в м'язах, як правило, призводять до змін кісткового метаболізму (см В В Поворознюк, О В Фліс, Л М Сторожук Український медичний альманах - 1999 - №2 - С - 13) Так, недолік енергетичного субстрату в м'язах призводить до розвитку м'язової гіпокісії, а згодом і до їхньої дистрофії Відповідно змінюється судинна реакція Кістка не одержує в достатній кількості необхідні речовини для її нормального метаболізму і відбувається швидке старіння кісткового матриксу, в результаті чого превалюють процеси резорбції кісткової тканини Описаний механізм не суперечить клінічним даним У хворих

патологічні зміни в м'язах, як правило, передують деструктивним процесам в кістковій тканині

Таким чином, біохімічні показники сироватки крові - креатинін і кисла фосфатаза є інформативнішими у порівнянні з показниками екскреції з сечею оксипроліну за прототипом

Однак, часто абсолютні значення креатиніну і кислоти фосфатази можуть відповідати узвичаєним нормам, а процес резорбції кісткової тканини вже почався. Терміни лікування при цьому можуть бути пропущені, якщо чекати, доки ці показники почнуть відрізнятися від норми. Для ранньої діагностики неочікувано ефективним виявилось співвідношення цих показників - креатинін/кисла фосфатаза

В способі, що заявляється, співвідношення показників креатинін/кисла фосфатаза відображає взаємобумовленість патологічних процесів в системі м'язи-кістка. Це дозволяє діагностувати дистрофічно-резорбтивні процеси в кістковій тканині на самих ранніх стадіях, коли ще немає визначеної рентгенологічної картини деструкції кісткової тканини. В цьому принципова відмінність від прототипу, де екскреція з сечею оксипроліну відображає порушення, які пов'язані тільки з компонентами кісткового матриксу, в результаті чого діагностика резорбції кісткової тканини можлива лише при виразних дистрофічно-резорбтивних процесах в кістці. Саме тому показники резорбції кісткової тканини за прототипом не інформативні в разі остеопорозу, тоді як чутливість способу, що заявляється, дозволяє діагностувати дистрофічні процеси в кістках, які обумовлені і остеопорозом

На відміну від прототипу, згідно з яким вікова залежність екскреції оксипроліну впливає на точність відомого методу діагностики (Н.Н. Прозоровская, С.В. Глиняная, А.А. Дельвиг. Вопросы медицинской химии - 1986 - №6 - С - 84-86), спосіб, що заявляється не має такого недоліку, бо вміст креатиніну в сироватці крові і активність кислоти фосфатази не залежать від віку

Спосіб, що заявляється, перевірено на 130 хворих у віці від 4 до 70 років. Діагноз дистрофічно-резорбтивних процесів в кістковій тканині підтвердився в 99% випадків. Ними було апробовано і спосіб-прототип на 32 хворих. Діагноз підтвердився в 64% випадків

Спосіб, що заявляється, здійснюють наступним чином. У хворого з підозрою на дистрофічні процеси в кістковій тканині проводять забір крові з ліктьової вени. Відразу ж центрифугують і відбирають сироватку крові, в якій визначають концентрацію креатиніну і активність кислоти фосфатази

Після цього вираховують коефіцієнт співвідношення цих показників. В разі, коли величина коефіцієнта менша 25, діагностують дистрофічно-резорбтивний процес в кістковій тканині. В разі, коли величина коефіцієнта більша 25, наявність дистрофічно-резорбтивного процесу в кістковій тканині виключають

При здійсненні способу біохімічні показники визначали за допомогою аналізатора марки "Kope progress plus" фірми "Kope" (Фінляндія)

Приклад 1. Дитина Л., 4 років, скаржиться на біль в тазостегновому і колінному суглобах. При клінічному огляді визначається атрофія м'язів стегна і сідничної області, обмеження рухів відведень і ротации. Дитину обстежили за способом-прототипом. Екскреція оксипроліну з сечею відповідала віковій нормі - 29,4 мг/добу. Отже, згідно зі способом-прототипом резорбція кісткової тканини у дитини не визначається. Обстеження дитини у відповідності до способу, що заявляється, показало, що вміст креатиніну - 50,0 ммоль/л і активність кислоти фосфатази - 3,6 од. Е у сироватці крові були в межах норми. Однак, коефіцієнт співвідношення цих показників $50,0/3,6$ дорівнює 14, і вказує на високий ступінь резорбції кісткової тканини. Рентгенологічне обстеження виявило зменшення висоти головки правого стегна до 2 мм, втрату її сферичності, розширення суглобової щілини. Діагноз: Хвороба Легг-Кальве-Пертеса 1 стадії

Приклад 2. Хвора Н., 36 років, скаржиться на біль в області поперечних відростків на рівні грудного відділу хребта. Напруга м'язів спини виражена нерізно. Неврологічна симптоматика відсутня. При лабораторному обстеженні встановлено, що вміст креатиніну і активність кислоти фосфатази у сироватці крові були в межах норми і складали відповідно 74,0 ммоль/л і 3,9 од. Е. Коефіцієнт співвідношення $(74,0/3,9)$ даних показників 19 дозволив діагностувати дистрофічні процеси в кістковій тканині, пов'язані з її резорбцією. За даними рентгенологічного обстеження у хворої діагностували остеохондроз шийно-грудного відділу хребта

Приклад 3. Хворий Ш., 28 років. Скаржиться на біль в паравертебральній області грудного відділу хребта. Неврологічна симптоматика відсутня. Визначається напруга м'язів спини. Біохімічне обстеження встановило нормальні показники вмісту креатиніну 85,0 ммоль/л і активності кислоти фосфатази 3,2 од. Е. Коефіцієнт співвідношення $(85,0/3,2)$ даних показників 26,6 дозволив виключити дистрофічні процеси в кістковій тканині. У хворого було діагностовано міозит м'язів спини

