

*Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, гипоксия, сатурация кислорода.*

**Summary**

**FEATURES OF HYPOXIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DUE TO CONCOMITANT DISEASES**

*Kovalevskaya L.A., Gorbenko T.N.*

The results of hypoxic symptoms studies in patients with COPD, depending on the phase of the disease, the stage and concomitant diseases are covered in the article. A long compensatory mechanism of

primary increase of HR and RR was marked. More significant Sa O<sub>2</sub> reduction in patients with concomitant cardiac pathology is described. Strong correlation between CRP levels and the COPD stage and its absence between CRP and Sa O<sub>2</sub> is established.

*Ключові слова: chronic obstructive pulmonary disease, hypoxia, oxygen saturation.*

*Впервые поступила в редакцию 28.01.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616-001.1-06:616.716.4-018.4]-06:616.71-007.234

**ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОЛІТРАВМИ В ЕСПЕРИМЕНТІ**

**Щуцька Г.В.<sup>1</sup>, Гудима А.А.<sup>1,2</sup>, Борис Р.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль

<sup>2</sup>Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса

У відповідь на політравму відмічаються істотні відхилення активності лужної і кислої фосфатаз сироватки крові, які проявляються їх істотним підвищенням на 10, 20 і 30 доби посттравматичного періоду, що більш характерно для тварин з гіпокінетичним остеопорозом. У сироватці крові травмованих тварин істотно зростає вміст кальцію та фосфору. На тлі гіпокінетичного остеопорозу вміст кальцію змінюється коливаючись зі зниженням на 10 добу, нормалізацією на 20 і ще більшим зниженням на 30 добу. Вміст фосфору, навпаки, зростає, проте менш інтенсивно, ніж у тварин без остеопорозу.

*Ключові слова: гіпокінетичний остеопороз, політравма, кальцій, фосфор, кисла і лужна фосфатази.*

**Вступ**

Життя людини в урбанізованому суспільстві створило нові вимоги для всіх систем організму. Адаптація до цих умов, при яких, за розрахунками академіка Берга, людству залишилося лише 1-2 % колишнього обсягу фізичного навантаження, вже призвела до послаблення функцій міокарду та скелету, розвитку та поширення прихованих, донозологічних форм порушення фізіологічних функцій

скелетних м'язів та залоз внутрішньої секреції, зниження рівня здоров'я значної частини населення [2].

Численними клінічними та експериментальними дослідженнями стану КТ показано, що процес деградації ініціюється недостатнім функціональним навантаженням кісток кінцівок та хребта [7]. Одним з перших проявів такої дезадаптації скелету, є зменшення кількості структуроутворюючих одиниць кісткової тканини –

остеонів – та розвиток стану остеопенії [1]. На наступному етапі процес зазвичай виходить за межі донозологічного стану і переходить в клінічні прояви патології з діагнозом “остеопороз”.

Не менш важливою проблемою сьогодення є травматизм, який посідає третє місце серед причин смертності, [3]. У структурі тяжких множинних і поєднаних уражень останніми роками різко зросла частка політравми. Вона проявляється розвитком травматичної хвороби, яка супроводжується синдромом системної реакції організму на запалення, поліорганною дисфункцією і недостатністю [6]. Одна дотепер недостатньо вивчений стан кісткової тканини в умовах політравми та її особливості в умовах гіпокінетичного остеопорозу.

**Мета роботи:** встановити особливості ремоделювання кісткової тканини в умовах гіпокінетичного остеопорозу та політравми в експерименті.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Експерименти виконано на 42 нелінійних білих щурах-самцях масою 200-220 г. У першій серії експериментів у тварин викликали гіпокінетичний остеопороз за методом Z. Kundurovich (1989) шляхом накладання на тіло тварини гіпсового корсета, що суттєво знизило рухову активність тварини з одночасною можливістю вільного доступу до їжі і води [12]. Це зумовлено тим, що іммобілізаційні моделі остеопорозу супроводжуються досить передбачуваною картиною втрати кісткової маси [11].

Через 2 місяці корсет знімали й у тварин моделювали політравму спеціально розробленим способом шляхом пошкодження двох кісткових сегментів: стегна і нижньої щелепи (пріоритетна довідка поданої заявки на корисну модель: “Спосіб моделювання політравми / Федірко Г.В., Гудима А.А.”. Реєстраційний номер заявки и 2012 13575; Заявлено 27.11.2012).

У другій серії аналогічно травмували тварин без остеопорозу. Контрольну

групу склали інтактні тварини. Нанесення травм здійснювалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболення (40 мгЧкг<sup>-1</sup>).

Дослідження проводили через 10, 20 і 30 діб після травмування. В умовах знеболення тварин забивали методом тотального кровопускання із серця. Стан ремоделювання кісткової тканини оцінювали за активністю в сироватці крові кислоти та лужної фосфатази (відповідно КФ і ЛФ) та вмістом кальцію та фосфору, які визначали турбодиметричним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Humalazer 2000” з використанням наборів реактивів фірми “Human” (Німеччина).

Отриманий цифровий матеріал підлягав статистичному аналізу. Достовірність відмінностей встановлювали за критерієм Стьюдента при  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Активність ЛФ сироватки крові під впливом політравми зростала у порівнянні з контрольною групою (табл. 1). У тварин без остеопорозу даний показник ставав статистично достовірно більшим на 20 і 30 доби експерименту (відповідно на 17,8 і 21,4 %,  $p < 0,01$ ), що виявилось також істотно вищим, порівняно із 10 добою спостереження ( $p < 0,05$ ).

На тлі остеопорозу активність ЛФ сироватки крові зростала більш істотно й на 10 добу перевищувала контроль на 51,4 %, на 20 – на 28,6 %, на 30 добу – на 64,0 % ( $p < 0,001$ ). Характерною рисою динаміки даного показника було повторне збільшення активності ЛФ сироватки крові на 30 добу, що виявилось статистично достовірним стосовно попередніх термінів спостереження (відповідно на 8,4,  $p_{10} < 0,05$  і на 27,6 %,  $p_{20} < 0,001$ ).

Порівнюючи величину даного показника між дослідними групами, встановлено, що у всі терміни спостереження активність ЛФ сироватки крові у тварин з гіпокінетичним остеопорозом перевищувала тварин без остеопорозу відповідно на 46,7 % ( $p < 0,001$ ), на 20 добу – на 9,1

Таблиця 1 на 20 добу – у 2,91

Активність кислої та лужної фосфатази, вміст кальцію та фосфору в сироватці крові у тварин з гіпокінетичним остеопорозом в динаміці політравми

Умови експерименту	Контроль (n = 6)	Політравма		
		10 доба (n = 6)	20 доба (n = 6)	30 доба (n = 6)
Лужна фосфатаза, Од·л <sup>-1</sup>				
Без остеопорозу	353,2 ± 15,7	364,5 ± 10,1	416,2 ± 11,7** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,01	428,8 ± 10,8** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,01 <i>p</i> <sub>20</sub> > 0,05
Остеопороз		534,8 ± 15,4***	454,1 ± 10,0*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,01	579,5 ± 8,5*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,05 <i>p</i> <sub>20</sub> < 0,001
<i>p</i>		< 0,001	< 0,05	< 0,001
Кисла фосфатаза, Од·л <sup>-1</sup>				
Без остеопорозу	5,23 ± 0,28	7,90 ± 0,49***	9,72 ± 0,45*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,05	10,48 ± 0,58*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,01 <i>p</i> <sub>20</sub> > 0,05
Остеопороз		12,28 ± 1,23***	15,23 ± 0,68*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,10	15,00 ± 0,63*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,10 <i>p</i> <sub>20</sub> > 0,05
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Кальцій, ммоль·л <sup>-1</sup>				
Без остеопорозу	2,51 ± 0,05	7,73 ± 0,28***	7,39 ± 0,23*** <i>p</i> <sub>10</sub> > 0,05	7,59 ± 0,33*** <i>p</i> <sub>10</sub> > 0,05 <i>p</i> <sub>20</sub> > 0,05
Остеопороз		1,70 ± 0,11***	2,30 ± 0,17 <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,05	1,33 ± 0,06*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,05 <i>p</i> <sub>20</sub> < 0,001
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Фосфор, ммоль·л <sup>-1</sup>				
Без остеопорозу	1,45 ± 0,07	2,78 ± 0,12***	7,23 ± 0,30*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,001	5,43 ± 0,22*** <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>20</sub> < 0,001
Остеопороз		2,79 ± 0,11***	3,08 ± 0,21*** <i>p</i> <sub>10</sub> > 0,05	1,40 ± 0,10 <i>p</i> <sub>10</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>20</sub> < 0,001
<i>p</i>		> 0,05	< 0,001	< 0,001

Примітки:

1. – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* – *p* < 0,05; \*\* – *p* < 0,01; \*\*\* – *p* < 0,001).
2. *p* – достовірність відмінностей між показниками тварин з остеопорозом та без нього.
3. *p*<sub>10</sub>, *p*<sub>20</sub> – достовірність відмінностей стосовно показників відповідно на 10 і 20 доби спостереження.

% (*p* < 0,05), на 30 добу – на 35,1 % (*p* < 0,001).

У свою чергу активність КФ сироватки крові в умовах політравми теж зростала порівняно із контрольною групою. У тварин без остеопорозу даний показник на 10 добу був більшим на 51,0 %, на 20 – на 85,8 %, на 30 добу – на 100,4 % (*p* < 0,001). Внаслідок поступового зростання в динаміці посттравматичного періоду його величина на 20 і 30 доби виявилася статистично достовірно більшою, ніж на 10 добу (*p*<sub>10</sub> < 0,05).

В умовах гіпокінетичного остеопорозу на 10 добу активність кислої фосфатази сироватки крові стосовно контрольної групи підвищувалася у 2,35 раза,

на 20 добу – у 2,91 раза, на 30 добу – у 2,87 раза (*p* < 0,001). Даному показнику в цій групі теж характерним було поступове збільшення, яке на 20 і 30 доби мало тенденцію до більшої величини, ніж на 10 добу (*p*<sub>10</sub> < 0,10).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося що в умовах гіпокінетичного остеопорозу активність КФ сироватки крові статистично достовірно була більшою у всі терміни спостереження, ніж у групі без остеопорозу (відповідно на 55,4, 56,6 і 43,1 %, *p* < 0,001).

Вміст кальцію в сироватці крові змінювався під впливом політравми

по-різному в залежності від наявності або відсутності супутнього гіпокінетичного остеопорозу. Стосовно контрольної групи у тварин без остеопорозу вміст кальцію в сироватці крові істотно зростав: на 10 добу – у 3,08 раза, на 20 добу – у 2,94 раза, на 30 добу – у 3,02 раза (*p* < 0,001). Отже даний показник вже на 10 добу досягав максимальної величини й залишався на такому ж рівні впродовж усього терміну спостереження.

У тварин з гіпокінетичним остеопорозом вміст кальцію в сироватці крові змінювався коливально. причому на 10 і 30 доби виявився статистично достовірно меншим, ніж у контрольній групі – відповідно на 19,0 і 47,0 % (*p* < 0,001).

Динаміка зазначеного показника супроводжувалася його статистично достовірним зростанням на 20 добу стосовно 10 (на 35,3 %,  $p_{10} < 0,05$ ) та зниженням на 30 стосовно 10 і 20 діб (відповідно на 21,8 %,  $p_{10} < 0,05$  і 42,2 %,  $p_{20} < 0,001$ ).

Порівнюючи піддослідні групи між собою, з'ясувалося, що у всі терміни спостереження у тварин з гіпокінетичним остеопорозом вміст кальцію в сироватці крові був статистично достовірно меншим (відповідно на 78,0, 68,9 і 82,4 %,  $p < 0,001$ ).

У свою чергу вміст фосфору у сироватці крові змінювався подібно до динаміки вмісту кальцію. У тварин без остеопорозу він зростав: на 10 добу – на 91,2 %, на 20 добу – у 4,99 раза, на 30 добу – у 3,74 раза ( $p < 0,001$ ). Даний показник виявився статистично достовірно більшим на 20 і 30 доби стосовно 10 (відповідно у 2,60 та 1,95 раза,  $p_{10} < 0,001$ ). На 30 добу даний показник був істотно нижчим, ніж на 20 добу (на 24,9 %,  $p_{20} < 0,001$ ).

У тварин з гіпокінетичним остеопорозом вміст фосфору в сироватці крові стосовно контрольної групи підвищувався на 10 і 20 доби (відповідно на 92,4 і 112,4 %,  $p < 0,001$ ). На 30 добу даний показник повертався до рівня контрольної групи, що виявилось істотно меншим, ніж на 10 і 20 доби спостереження ( $p_{10-20} < 0,001$ ).

Порівнюючи величину даного показника між дослідними групами, встановлено, що на 20 і 30 доби його величина у тварин з гіпокінетичним остеопорозом була статистично достовірно меншою, ніж у тварин без остеопорозу (відповідно на 57,4 та 74,2 %,  $p < 0,001$ ).

Таким чином, у відповідь на поєднане механічне пошкодження стегнової кістки і нижньої щелепи у піддослідних тварин відмічаються істотні відхилення активності ЛФ, КФ сироватки крові та вмісту в ній кальцію та фосфору. Активність КФ і ЛФ підвищується й у всі

терміни спостереження більша у тварин з гіпокінетичним остеопорозом. Збільшення активності КФ свідчить про зростання фізіологічної активності остеокластів і, отже, про посилення резорбції кісткової тканини. Підйом активності ЛФ у кістковій тканині (маркера остеобластів), імовірно, є компенсаторною реакцією на негативну дію досліджуваних патологічних процесів. Вища активність КФ і ЛФ у травмованих тварин з гіпокінетичним остеопорозом, порівняно з аналогічними із самою політравмою, очевидно, вказує на ефект сумачії дії патогенних чинників як остеопорозу, так і політравми. Наведене відхилення в цілому характерне для експериментального остеопорозу, про що свідчать дослідження окремих авторів [4]. Виявлені відхилення також супроводжуються істотним зниженням щільності стегнової кістки щурів, що було показано у наших попередніх роботах [9].

Вміст кальцію і фосфору в сироватці крові у тварин без остеопорозу у посттравматичному періоді зростає й утримується на підвищеному рівні впродовж експерименту (до 30 доби). Отриманий результат додатково вказує на посилення резорбції кісткової тканини, причиною чого може бути стимуляція виділення прозапальних цитокінів, яка має місце на тлі тяжкої травми [5]. Посилення утворення таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-1, тумор-некротичний фактор-альфа, інтерлейкін-6 сприяють підвищеному утворенню остеокластів і призводять до посиленої резорбції кістки [8]. Отже, в умовах політравми створюють передумови гіперкальціємії та розвитку вторинного остеопорозу.

У той же час у тварин з остеопорозом ця закономірність характерна тільки для динаміки вмісту фосфору в сироватці крові, який збільшується на 10 добу й залишається на такому ж рівні на 20 і 30 доби. В цей термін величина даного показника істотно нижча, ніж у тварин без остеопорозу, що ймовірно, пов'язано, зі зниженим пулом солей фосфору у

кістковій тканині, кий сформувався на етапі моделювання гіпокінетичного остеопорозу.

Вміст у сироватці крові кальцію у тварин з остеопорозом на 10 добу – знижується й повертається на 20 добу до рівня контролю. Це, очевидно, вказує на припинення резорбції кальцію й посилення його захоплення остеобластами, що триває до 20 доби експерименту. Можна припустити, що в цих експериментальних умовах реалізується континуум реакцій спрямованих на посилення мінералізації кісткової тканини, які були обмежені гіподинамією тварин внаслідок накладання гіпсового корсета. Разом з тим, на 30 добу вміст кальцію в сироватці крові ще більше знижується, що, очевидно, пов'язане із системними реакціями, які виникають в цей термін на тлі політравми і остеопорозу, зокрема відхилення в імунітеті, які настають після 20 діб посттравматичного періоду [10].

Таким чином, політравма істотно модифікує процеси ремоделювання кісткової тканини, що більш виражено на тлі гіпокінетичного остеопорозу і слід враховувати при розробці лікувальних програм.

#### Висновки

1. У відповідь на політравму відмічаються істотні відхилення активності лужної і кислій фосфатаз сироватки крові, які проявляється їх істотним підвищенням на 10, 20 і 30 доби посттравматичного періоду, що більш характерно для тварин з гіпокінетичним остеопорозом.
2. Політравма супроводжується суттєвим збільшенням у сироватці крові кальцію та фосфору. На тлі гіпокінетичного остеопорозу вміст кальцію змінюється коливально зі зниженням на 10 добу, нормалізацією на 20 і ще більшим зниженням на 30 добу. Вміст фосфору, навпаки, зростає, проте менш інтенсивно, ніж у тварин без остеопорозу.

#### Перспективи подальших досліджень

У перспективі доцільно розробити методичні підходи до корекції виявлених порушень процесів ремоделювання кісткової тканини як в умовах самої політравми, так і її поєднання з гіпокінетичним остеопорозом.

#### Література

1. Березовская О.П. Остеогенез в условиях гипокинезии и гипоксии / Березовская О.П., Литовка И.Г. // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – Київ: Луганськ: Харків, 2002. – Вип. 6 (45). – С.19 – 31.
2. Березовський В. Я. Хвороби цивілізації. Остеопороз та можливі шляхи його попередження / 1Березовський В. Я., Літовка І. Г// Медична гідрологія та реабілітація. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 4-23.
3. Дужий І. Д. Особливості лікувально-діагностичної тактики при поєднаній краніоабдомінальній травмі / Дужий І. Д., Шевченко В. П., Шевченко В. В. / / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9. – Вип. 1. – С. 214-215.
4. Левицький А. П., Макаренко О. А. Використання препарату остеовіту для профілактики глюкокортикоїдного остеопорозу // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 92-97.
5. Малыш И. Р. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой. / Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6., № 3. – С 66-78.
6. Об'єктивізація оцінки тяжкості та хірургічної тактики при поєднаних пошкодженнях / [Я. Л. Заруцький, Л. М. Анкін, В. М. Денисенко та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць. — 2006. — Вип. 17. — С. 127–135.

7. Оганов В.С. Костная система, невосомость и остеопороз / Оганов В.С / - М.:Слово, 2003. – 260 с.
8. Чернов Ю. Н. Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции / Ю. Н. Чернов, Л. К. Пешехонова // В мире лекарств. – Москва, 2000. – № 2. – С. 44-50.
9. Изменения минеральной плотности костной ткани и обмен кальция в условиях политравмы у животных с гипокинетическим остеопорозом: материалы XVI международной научно-практической конференции [Проблемы экологии и экологической безопасности Центрально Черноземья РФ ], ( г. Липецк, 12 декабря 2012 года ) / Щуцкая Г.В., Гудима А.А. – 2012. – Т. №1. – С. 134-139.
10. Augat P. Mechanics and mechnobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone / Augat P., Simon U. Liedert A // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 36-43.
11. Jee W.S.S. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis / Jee W.S.S., Yao W. // J. Musculoskel. Neuron. Interact. – 2001. – № 1(3). – P. 193-207.5
12. Kundurovich Z. The effects of gypcin cuff streess provocation on the level of Ca and the body weight in rats/ Kundurovich Z., Hynjicevich M., Causevich A. // Arch. Biol. Yugosl. – 1989. – Vol. 27, № 7. – P. 79-80.

### Резюме

#### ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО ОСТЕОПОРОЗА И ПОЛИТРАВМЫ В ЭКПЕРИМЕНТЕ

Щуцкая Г.В., Гудима А.А., Борис Р.М.

В ответ на политравму отмечаются существенные отклонения активности щелочной и кислой фосфатаз сыворотки крови, которые проявляются их существенным повышением на 10-е, 20-е и 30-е сутки посттравматического перио-

да, что более характерно для животных с гипокинетическим остеопорозом. В сыворотке крови травмированных животных существенно возрастает содержание кальция и фосфора. На фоне гипокинетического остеопороза содержание кальция меняется колебательно со снижением на десятые сутки, нормализацией на двадцатые и ещё большим снижением на тридцатые сутки. Содержание фосфора, напротив, возрастает, однако менее интенсивно, чем у животных без остеопороза.

*Ключевые слова: гипокинетический остеопороз, политравма, кальций, фосфор, кислая и щелочная фосфатазы.*

### Summary

#### FEATURES OF BONE TISSUE REMODELLING IN CONDITIONS OF HYPOKINETIC OSTEOPOROSIS AND POLITRAUMA IN EXPERIMENT

*Schutska H.V., Hudyma A.A., Boris R.M.*

In reply to the polytrauma significant deviations activity of alkaline and acid phosphatase of blood serum are marked, that manifested with their significant increasing on the 10th, the 20th and the 30th days of posttraumatic period, that is more typical for animals with hypokinetic osteoporosis. In blood serum of injured animals the content of calcium and phosphorus significantly increases. On the background of hypokinetic osteoporosis the content of calcium vibrationally varies with decrease on day 10, normalisation on day 20 and much more decrease on day 30. Phosphorus content, however, increases, but less rapidly than in animals without osteoporosis.

*Key words: hypokinetic osteoporosis, polytrauma, calcium, phosphorus, acid and alkaline phosphatase.*

*Впервые поступила в редакцию 14.01.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*