

УДК 616.71 - 007.17 - 018.2

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОСТНОЙ ТКАНИ И СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГИПЕРМОБИЛЬНОМ СИНДРОМЕ

Санеева Г.А., Ягода А.В.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: sun-stav@yandex.ru

Проведено изучение минеральной плотности костной ткани, показателей минерального гомеостаза, маркеров костного метаболизма и гормонов-регуляторов у 122 пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС). Остеоденситометрически определена распространённость остеопении с детализацией по степени снижения МПКТ. Отклонения в микроэлементном гомеостазе в виде умеренно выраженной гипокальциемии встречались достоверно чаще при СГМС. Средние показатели сыровоточного уровня 25(ОН)D₃ оказались сниженными и соответствовали критериям «недостаточности». Распространенность гиповитаминоза D среди пациентов с СГМС оказалась достоверно высокой по сравнению с группой контроля. Выявлено снижение средних показателей уровня паратиреоидного гормона, не выходящее за пределы референсных значений. Своевременное выявление низкой костной массы, недостаточности витамина D с модификацией факторов риска целесообразно в профилактической стратегии СГМС.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, минеральная плотность костной ткани, костное ремоделирование.

QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF THE BONE TISSUE AND THE CONDITION OF BONE METABOLISM IN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

Saneeva G.A., Yagoda A.V.

Stavropol State medical University, Stavropol, Russia. (355017, Stavropol, Mira street, 310), e-mail: sun-stav@yandex.ru

We have studied the condition of bone mineral density (BMD), indicators of bone mineral homeostasis, markers of bone metabolism and regulating hormones in 122 patients with joint hypermobility syndrome (JHS). The moderate hypocalcaemia was significantly detected more often at mineral homeostasis of patients with JHS. The average of serum level of 25(OH)D₃ in patients with JHS demonstrated a decrease and met the criteria for "insufficiency". The prevalence of hypovitaminosis D among patients with JHS also was significantly higher vs control group. The average level of parathyroid hormone was reduced, but was determined within the reference values. Thus the timely detection of low bone mass with the modification of risk factors is reasonable in preventive strategy in patients with JHS.

Keywords: joint hypermobility syndrome, bone mineral density, bone remodeling.

В настоящее время метаболическая патология костной ткани находится в сфере интересов врачей различных специальностей, представляя собой актуальную мультидисциплинарную проблему. Это обусловлено повсеместным распространением и высокой социальной и медико-экономической значимостью остеопороза (ОП), который экспертной оценкой ВОЗ отнесен к десяти наиболее важным заболеваниям [5]. Последствия ОП – повышенная инвалидизация и смертность населения и связанный с этим рост затрат системы здравоохранения, обусловлены прежде всего остеопоретическими переломами позвонков и периферических костей скелета [10]. Клиническая манифестация в виде переломов характерна для лиц старшей возрастной группы – пожилого и старческого возраста, однако ОП закладывается в раннем детстве различными нарушениями качественных и количественных характеристик костной ткани. При этом особая

подверженность кости неблагоприятным влияниям отмечается в интенсивные, критические периоды костного ремоделирования, в том числе в период набора максимальной костной плотности в молодом возрасте [2]. Низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ), определяемую с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DEXA), закономерно считают одним из главных немодифицируемых факторов риска их развития и рассматривают как достоверный предиктор остеопоротических переломов [5].

Еще одним фактором риска ОП с высоким уровнем доказательности является недостаточное поступление кальция. Причем оно может быть связано как с неадекватным потреблением микроэлемента с пищевыми продуктами, так и с дефицитом витамина D, необходимого для обеспечения адекватной абсорбции кальция и регуляции обменных процессов в костной ткани. Дефицит витамина D является одним из доказанных модифицируемых факторов нарушений МПКТ и склонности к падениям, суммарно повышающих риск переломов [4]. Как известно, в условиях гиповитаминоза D даже достаточное поступление с пищей не может обеспечить нормального содержания кальция в крови.

Генетические заболевания, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани, такие как синдром Марфана, Элерса-Данло, также относят к предикторам развития вторичного остеопороза [5]. Нарушения костного метаболизма представляют собой облигатные проявления различных наследственных соединительнотканых дисплазий [7], поскольку соединительная ткань, как и одна из ее разновидностей – ткань костная, состоит преимущественно из коллагеновых белков, синтез их контролируется теми же генами [1; 2]. Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике вариантов наследственных соединительнотканых нарушений является синдром гипермобильности суставов (СГМС) [6]. Лежащие в основе СГМС генетически детерминированные изменения в структуре коллагена могут обуславливать вовлечение в патологический процесс как хрящевых, так и костных структур.

Целью исследования явилась комплексная оценка количественных характеристик минеральной плотности костной ткани, маркеров костного метаболизма и ключевых регулирующих его гормонов у пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Материал и методы. Показатели минеральной плотности костной ткани, костного минерального обмена и уровни основных кальцийрегулирующих гормонов, маркеры остеорезорбции и костного формирования изучены у 122 пациентов (64 мужчин и 58 женщин) с СГМС в возрасте от 18 до 34 лет (средний возраст $23,07 \pm 2,4$ года). Гипермобильный синдром диагностировали по шкале P. Beighton согласно действующим критериям [6].

В исследование не включались больные с классифицируемыми моногенными наследственными заболеваниями (синдромами Элерса-Данло, Марфана, несовершенным остеогенезом и др.). Была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) с определением МПКТ периферического отдела скелета – предплечья недоминирующей руки. Интерпретацию полученных данных осуществляли согласно критериям ВОЗ [5] с использованием Z-критерия. При этом за нормальные показатели МПКТ принималось значение Z-критерия от $-1,0$ до $+2,5$ SD, отклонение в интервале от $-1,0$ до $-2,0$ расценивалось как остеопения, а значения Z-критерия менее $-2,0$ SD соответствовали диагностическому показателю «костной массы ниже возрастной нормы». Изучали уровни кальция и фосфора в сыворотке крови. С помощью иммунохемилюминисцентного анализа определяли уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(OH) витамина D (25(OH)D₃). Оценивали сывороточное содержание остеокальцина (ОК) и активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) как маркеров костного формирования, уровень С-концевого телопептида коллагена I типа в качестве маркера остеорезорбции (Roche, Швейцария). В контрольную группу были включены 25 человек, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $22,3 \pm 3,6$ года), без внешних признаков дисплазии соединительной ткани, в том числе гипермобильного синдрома. Z-критерий в контрольной группе был не менее $-1,3$ SD.

Результаты статистически обработаны. Количественные данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней. Достоверность межгрупповых различий устанавливали с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Выраженность гипермобильности в суставах по шкале Beighton чаще всего (45,9%) соответствовала 5 баллам. У 16,4% пациентов данный показатель составил 3 балла, у 25,4% – 4 балла. Крайние степени гипермобильности – 7 и 9 баллов – выявлены соответственно у 4,9 и 7,4% пациентов.

Остеоденситометрическое исследование выявило высокую распространенность остеопенического синдрома в группе пациентов с СГМС, превышающую показатели контрольной группы (рис. 1).

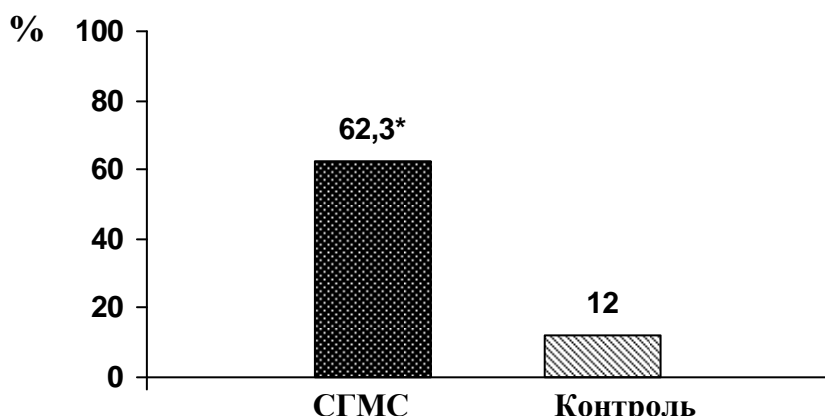


Рис. 1. Распространенность остеопении у пациентов с СГМС

Среди молодых мужчин с СГМС абнормальные значения Z-критерия выявлены у 48,4%, тогда как в группе женщин с СГМС аналогичного возраста низкая МПКТ обнаружена у 77,6% обследованных.

При детализации степени снижения минеральной костной плотности по отношению к пиковой костной массе у 23,7% пациентов с СГМС Z-критерий оказался менее $-2,0$ SD, т.е. соответствовал диагностическому понятию «костной массы ниже возрастной нормы». Такая частота низкой минеральной костной плотности практически сопоставима с распространенностью остеопороза в популяции менопаузальных женщин [5; 10]. У 6 пациентов с СГМС (4,9%) отмечено значительное снижение МПКТ: ≤ -3 SD, причем в подавляющем большинстве случаев (5 из 6) в анамнезе имелись указания на переломы длинных трубчатых костей, что соответствует диагностическим критериям остеопороза. У четырех больных этой группы степень гипермобильности суставов составила 5 баллов, по одному случаю – 7 и 9 баллов. Наименьшее значение Z-критерия, равного $-3,8$ SD, отмечено у пациента с суставной гиперподвижностью в 7 баллов.

Снижение остеоденситометрических параметров для лиц молодого возраста не является физиологическим состоянием. Максимальные значения плотности костной ткани достигаются к 25-30 годам, а здоровая костная ткань в этом возрасте характеризуется строгой сбалансированностью процессов ремоделирования. Качественные и количественные характеристики кости, сформированные в этот период, во многом определяют дальнейший прогноз индивидуума в плане развития остеопоротических переломов в пожилом возрасте.

Несмотря на большую распространенность остеопении среди женщин с СГМС, в группе пациентов с МПКТ, соответствующей остеопорозу, преобладали мужчины ($p > 0,05$) (рис. 2).

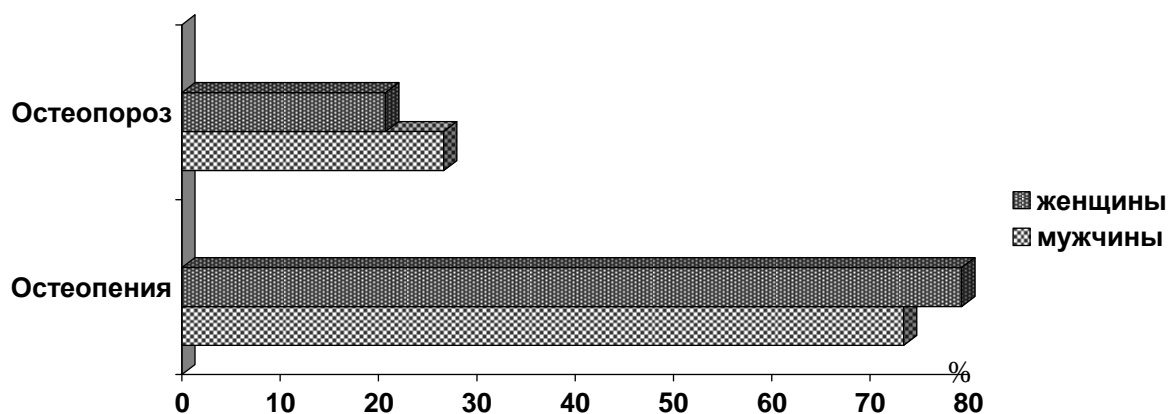


Рис. 2. Распределение пациентов с гипермобильностью суставов по степени снижения МПКТ

Следует отметить, что в структуре распределения денситометрических показателей половых различий не установлено: как у мужчин, так и у женщин более чем в 70% случаев Z-критерий был характерен для остеопении. Каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина по минеральной костной плотности попадали в референтный интервал костной массы ниже возрастной нормы. Вместе с тем в общей популяции женщины, как правило, имеют худшие показатели МПКТ, чем мужчины. Это связано с особенностями их гормонального статуса, меньшими размерами костей и меньшей общей костной массой, а также большими темпами её возраст-ассоциированных потерь [5]. Таким образом, наличие случаев выраженного снижения МПКТ среди молодых мужчин с СГМС придает проблеме особый интерес в связи с возможностью высокого кумулятивного риска остеопороза.

Выявленные в группе пациентов с СГМС особенности костного минерального обмена характеризовались незначительно сниженными или низконормальными показателями общего кальция крови на фоне сохраненного референсного значения фосфатемии. Гипокальциемию при этом имели 23,8% обследуемых с СГМС, тогда как в контрольной группе этот показатель был в 3 раза меньше. Случаи гипокальциемии в исследуемой группе в основном носили характер умеренно выраженных: $2,07 \pm 0,13$ ммоль/л у больных и $2,2 \pm 0,1$ ммоль/л в контроле ($p \leq 0,05$). Различия в уровнях фосфора в крови были минимальными, составив $1,48 \pm 0,12$ ммоль/л в группе СГМС и $1,46 \pm 0,18$ ммоль/л в контрольной.

Анализ маркеров остеорезорбции и костного формирования, в частности остеокальцина, С-концевого телопептида как неотъемлемых компонентов процесса ремоделирования, существенных отклонений от нормы в группе пациентов с СГМС не показал.

Определение ПТГ, наряду с активными метаболитами витамина D, осуществляющего интегральную модулирующую роль в гомеостазе кальция и цикле костного ремоделирования,

продемонстрировало достоверное снижение его уровня у пациентов с СГМС ($18,4 \pm 4,5$ по сравнению с $37,3 \pm 9,4$ в группе контроля; $p < 0,05$), однако значений, выходящих за пределы референсных, в обеих группах обследованных зафиксировано не было.

Средние показатели сывороточного уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с СГМС также были снижены ($42,6 \pm 6,8$ при уровне $56,5 \pm 8,4$ в контрольной группе; $p > 0,05$) и соответствовали уровню «недостаточности» при референсном интервале $47,7-144,0$ нмоль/л [8].

Особенностью профиля регуляторов минерального обмена у пациентов с СГМС явилась достоверно высокая распространенность гиповитаминоза D ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

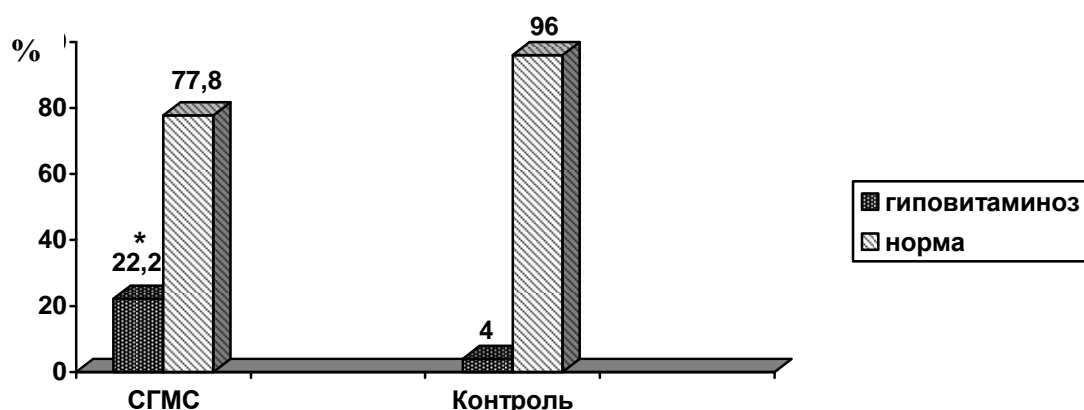


Рис. 3. Распространенность недостаточности $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с СГМС

Данные о высокой распространенности гиповитаминоза D в совокупности со снижением уровня ПТГ у пациентов с СГМС представляют особый интерес, учитывая характер взаимодействия системных регуляторов, их роль в обеспечении кальциевого гомеостаза и минерализации кости [9]. Помимо классического эффекта активной формы витамина D (D-гормона), направленного через взаимодействие с ПТГ на поддержание кальций-фосфорного гомеостаза, для него характерен ряд биологически важных плеiotропных эффектов, реализующихся в мышечной и хрящевой ткани. Так, снижение плотности или аффинности рецепторов к D-гормону на скелетных миоцитах, как и снижение концентрации в крови самого $25(\text{OH})\text{D}_3$, может приводить к ослаблению мышечной силы [4]. Это ухудшает прогноз гипермобильности, поскольку именно гипотонус мышц, окружающих сустав, наряду с чрезмерной растяжимостью связок и снижением проприоцептивного суставно-мышечного чувства обуславливают возникновение подвывихов и вывихов у пациентов с СГМС. Нарушение метаболизма суставного хряща при дефиците витамина D сопровождается его ремоделированием и утолщением субхондральной кости [3], что снижает амортизационные способности суставных поверхностей и ускоряет дегенеративные изменения в хрящевых структурах.

Таким образом, пациенты с СГМС могут рассматриваться в качестве группы риска развития остеопенического синдрома. Для своевременного выявления недостаточности витамина D с адекватным его восполнением и коррекции дефицита кальция представляется целесообразным включение показателей костного метаболизма в алгоритм обследования пациентов с СГМС. Целенаправленное выявление низкой костной массы, создание оптимальных условий для её набора, достижения максимальных значений плотности, включая коррекцию модифицируемых факторов риска, должны стать важнейшей составляющей профилактических мероприятий у лиц с гипермобильным синдромом.

Список литературы

1. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С. и др. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани // Педиатрия. - 2010. - Т. 89. - № 5. - С. 73-77.
2. Асеев М.В., Москаленко М.В., Баранов В.С. Болезни и гены предрасположенности. Остеопороз // Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. - СПб. : Н-Л, 2009. - С. 161-191.
3. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / пер. с англ. - М. : БИНОМ, 2011. - 696 с.
4. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.Н. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? // РМЖ. - 2011. - № 12 (19). – С. 719-724.
5. Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. - 2-е изд. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 272 с.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. - Приложение 1. - № 1 (99). - 32 с.
7. Санеева Г.А., Ягода А.В., Гладких Н.Н. Системные регуляторы костного ремоделирования при синдроме гипермобильности суставов // Врач. - 2015. - № 5. – С. 62-65.
8. Hollis B.W. Circulating 25 hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implication for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D // D. J. Nutr. - 2005; 135: 317.
9. Levine M.A. Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D // Endo Dev. - 2003; 6: 14.
10. Kanis J.A., Compston J., Cooper C. et al. The burden of fractures in the European Union in 2010 // Osteoporos Int. - 2012. - Vol. 23, Suppl. 2. - P. 57.

Рецензенты:

Гладких Н.Н., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь;

Чагай Н.Б., д.м.н., доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.