

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМОБИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Санеева Г.А.

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

У 80 пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС) изучены уровни гормонов, оказывающих влияние на костное и хрящевое ремоделирование и показатели костного минерального обмена. Среди пациентов с СГМС отмечена достоверно высокая по сравнению с контролем распространенность гипокальциемии и гиповитаминоза D. Исследование продемонстрировало повышенную частоту аутоиммунного тиреоидита при СГМС и достоверно более частое носительство антитиреоидных антител. Выявленные отклонения в микроэлементном гомеостазе и уровнях облигатных и перmissive гормонов обуславливают необходимость исследования показателей костного метаболизма у пациентов с СГМС для своевременного выявления недостаточности витамина D и кальция с адекватным восполнением. Также в группе больных с гипермобильным синдромом представляется целесообразным проведение скрининга тиреоидной дисфункции.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, костное ремоделирование

FEATURES OF HORMONAL REGULATION OF BONE AND CARTILAGE REMODELING IN PATIENTS WITH HYPERMOBILITY SYNDROME

Saneeva G.A.

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

We have studied the levels of bone and cartilage remodeling hormones and indicators of bone mineral metabolism in 80 patients with joint hypermobility syndrome (JHS). The prevalence of hypocalcaemia and hypovitaminosis D was significantly higher in patients with JHS compared to control. The study has demonstrated the increasing of incidence of autoimmune thyroiditis in patients with JHS and significantly more frequent existence of antithyroid antibodies. Identified deviations in mineral homeostasis and levels of obligate and permissive hormonal regulators are requiring the investigating of indicators of bone metabolism in patients with JHS. It is necessary for early detection of vitamin D and calcium insufficiency with adequate replenishment of. It also seems appropriate the screening of thyroid dysfunction in group of patients with hypermobility syndrome.

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

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани представляют важную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью среди лиц трудоспособного возраста, занимая одно из ведущих мест в структуре общей и первичной заболеваемости населения Российской Федерации и других стран мира [10].

Одним из наиболее часто встречающихся в общетерапевтической и ревматологической практике вариантов наследственных нарушений соединительной ткани является синдром гипермобильности суставов (СГМС). По данным различных авторов, генерализованная суставная гипермобильность и СГМС отмечаются в популяции у 6–31,6% с вариабельностью в зависимости от возрастных, гендерных и этнических факторов [1, 5, 7].

Сочетание СГМС с костно-мышечными синдромами обусловлено облигатным вовлечением костной ткани в процесс дисплазии с разнообразием и полиморфизмом

клинических проявлений. Более того, идентифицированные локомоторные симптомы относятся к согласованным критериям диагностики СГМС [5, 9].

При изучении костно-метаболических характеристик нарушения структуры и функции соединительной ткани у пациентов с СГМС особое значение приобретает интегральная оценка системных гормональных влияний, обеспечивающих регуляцию процессов костного и хрящевого ремоделирования.

Динамика противоположных, но взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов костной резорбции и формирования, протекающих на протяжении всей жизни человека, составляет сущность цикла костного ремоделирования. Последовательно сменяющие друг друга фазы резорбции, реверсии и формирования кости генетически детерминированы и находятся под сложным многоуровневым нейрогуморальным контролем. На клеточные системы кости оказывают влияние гормоны, локальные тканевые факторы, сигналы межклеточных взаимодействий, центральные нейрогенные импульсы, обеспечивая постоянную репарацию и адаптацию костной ткани и ее собственную гормонально-метаболическую активность. Нарушение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования способны вызвать остеопению и остеопороз [8].

Системные гормональные воздействия направлены в первую очередь на поддержание гомеостаза остеотропных минералов и их резервирование, что является важной функцией костной ткани. Удержание константы кальция в системной циркуляции, сопряженность его метаболизма в костной ткани, а также баланс внутри- и внеклеточных форм элемента регулируются системой «паратгормон (ПТГ) – кальцитонин – активная форма витамина D (кальцитриол)». При этом биологические эффекты ПТГ направлены на повышение уровня кальциемии за счет стимуляции почечной реабсорбции с одновременным снижением экскреции кальция с мочой. Синергизм ПТГ и кальцитриола по отношению к кальциемии реализуется через стимуляцию последним кишечной абсорбции кальция. Кроме того, кальцитриол стимулирует всасывание фосфора в тонком кишечнике и его канальцевую реабсорбцию в нефронах, тогда как ПТГ оказывает выраженный фосфатурический эффект. Фосфор стимулирует функциональную активность остеобластов, образующих белковые компоненты матрикса костной ткани; без него невозможна минерализация скелета. Модуляция синтеза ключевых гормонов-регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – ПТГ и кальцитриола — происходит реципрокно за счет транскрипции соответствующих генов [2].

На клеточные системы, обеспечивающие костное ремоделирование, помимо кальций-регулирующих, оказывают влияние и другие гормоны эндокринной системы. Гуморальный сигналинг процессов костно-хрящевого роста, репарации и минерализации реализуется через

основные – гормон роста, половые и так называемые перmissive гормоны – тиреоидные, кортикостероиды, инсулин.

Целью нашего исследования явилась оценка состояния некоторых облигатных и перmissive системных гормональных регуляторов костно-хрящевого ремоделирования у пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Материал и методы

Показатели минерального обмена и уровни гормонов, оказывающих влияние на костное и хрящевое ремоделирование, изучены у 80 пациентов (34 мужчин и 46 женщин) с СГМС в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $22,9 \pm 3,8$ лет). Гипермобильный синдром диагностировали по шкале P. Beighton согласно действующим критериям [5, 9]. В исследование не включались больные с классифицируемыми наследственными заболеваниями. Изучали уровни кальция и фосфора в сыворотке крови, показатели суточной экскреции кальция и фосфора с мочой. С помощью иммунохемилюминисцентного анализа определяли уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(ОН) витамина D (25(ОН)D₃), соматотропного гормона (СТГ), гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы: тиреотропного (ТТГ), свободной фракции тироксина (сТ4), трийодтиронина (Т3), а также антитела к тиреоидным антигенам (тиреопероксидазе) – АТ к ТПО.

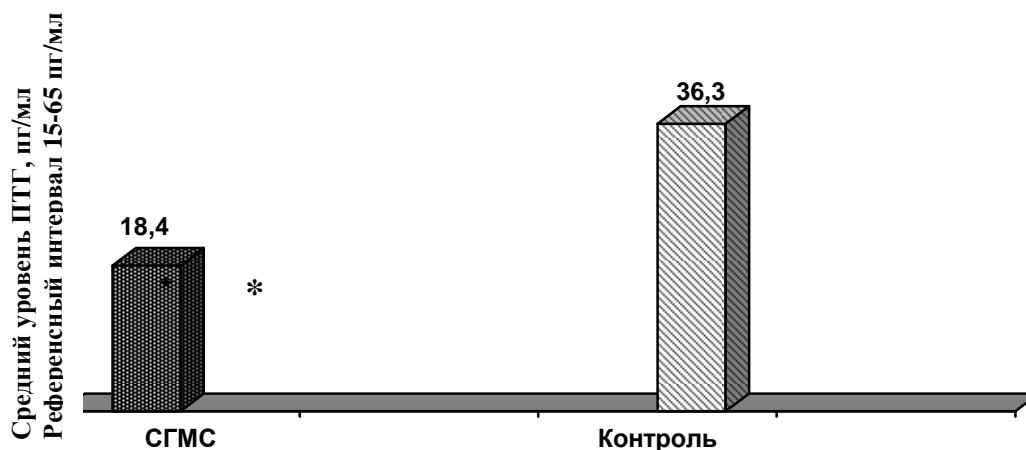
В контрольную группу были включены 25 человек, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $22,3 \pm 3,6$ лет), без внешних признаков дисплазии соединительной ткани, в том числе гипермобильного синдрома.

Полученные результаты статистически обработаны. Количественные данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). 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 суставной гипермобильности по шкале Beighton в 43,8% случаев соответствовала 5 баллам, у 20% обследуемых данный показатель составил 3 балла, у 26,2% – 4 балла. Значительные степени гипермобильности – 7 и 9 баллов — выявлены соответственно у 2,5% и 7,5% пациентов.

Оценка функции системы основных кальцийрегулирующих гормонов установила в группе пациентов с СГМС достоверное снижение среднего уровня ПТГ, однако значений, выходящих за пределы референсных, в обеих группах обследованных не отмечено (рис. 1).



$*p < 0,05$

Рис. 1. Сывороточный уровень ПТГ у пациентов с СГМС

Другой особенностью профиля регуляторов костного минерального обмена у пациентов с СГМС явилась достоверно высокая распространенность гиповитаминоза D – 22,2% против 4% в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Следует отметить, что активные метаболиты витамина D (D-гормон) наряду с ПТГ осуществляют интегральную модулирующую роль в гомеостазе кальция и цикле костного ремоделирования.

Средние показатели сывороточного уровня 25(OH)D₃ у пациентов с СГМС при этом также были снижены (рис. 2).

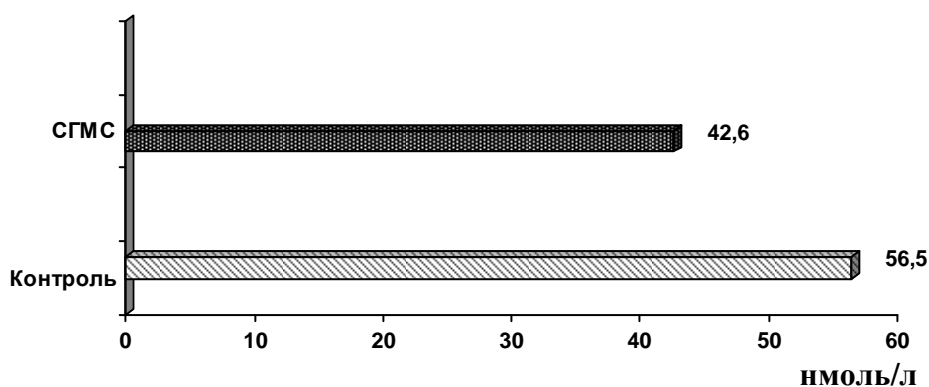


Рис. 2. Среднее содержание 25(OH)D₃ у пациентов с СГМС

При отсутствии статистически достоверных различий в сывороточных показателях 25(OH)D₃ у больных СГМС и в контрольной группе ($p > 0,05$) в среднем результаты исследуемой группы соответствовали уровню «недостаточности» витамина D при референсном интервале 47,7–144,0 нмоль/л [2].

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.

Гипокальциемия при этом отмечена у 23,8% обследуемых – достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в контрольной группе. Суточная кальцийурия и фосфатурия соответствовали референсным показателям и результатам группы контроля ($2,01 \pm 1,28$ и $16,74 \pm 7,74$ ммоль/л/сутки vs $2,07 \pm 0,84$ и $13,42 \pm 5,93$ соответственно), что позволило исключить из причин развития гипокальциемии у пациентов с СГМС повышение почечной экскреции электролитов. Таким образом, нарушение кальциевого гомеостаза связано преимущественно с недостаточной кишечной и почечной абсорбцией на фоне гиповитаминоза D и депривации ПТГ.

Недостаточное поступление кальция и длительно существующая некомпенсированная гипокальциемия могут приводить к снижению минеральной плотности костной ткани и ухудшению качества кости, являясь фактором риска остеопороза с высоким уровнем доказательности [4]. Дефицит витамина D также относится к доказанным модифицируемым факторам нарушения костной минеральной плотности и склонности к падениям, суммарно повышающим риск переломов [3].

Немаловажное патофизиологическое значение гиповитаминоза D для пациентов с СГМС также обусловлено плейотропными эффектами $25(\text{OH})\text{D}_3$ на хрящевую и мышечную ткани. Мышечная сила и уровень тонуса периартикулярных мышц играют большую роль в поддержании архитектоники, функциональной способности и стабильности сустава. Гипотонус окружающих сустав мышц наряду с чрезмерной растяжимостью связок, снижением проприоцептивного суставно-мышечного чувства и дефектным состоянием костно-хрящевых элементов у пациентов с СГМС обуславливают возникновение подвывихов и вывихов, приобретающих зачастую упорное и рецидивирующее течение. Витамин D является одним из важнейших регуляторов мышечной функции. Его влияние не ограничивается регуляцией метаболизма кальция – основного медиатора в мышечной ткани, обеспечивающего контроль акта сокращения и расслабления мышц. Помимо синхронизации транспорта кальция и фосфора, кальцитриол стимулирует дифференцировку миобластов, мышечных волокон. Стимуляция нейромышечной передачи обеспечивается через собственный рецептор VDR, другие рецепторы, а также внутриклеточный пул кальция. Рецепторы к D-гормону экспрессируются самими скелетными миоцитами. Снижение плотности этих рецепторов, их аффинности, снижение концентрации D-гормона в крови могут приводить к ослаблению мышечной силы и повышать склонность к падениям [3].

Еще одним фактором, определяющим значение оптимального содержания витамина D при СГМС, является участие в метаболизме хрящевой ткани [2]. Так, витамин D и ряд его промежуточных метаболитов стимулируют синтез протеогликана хондроцитами, снижают продукцию и активность металлопротеиназ, вызывающих деструкцию хряща. При недостаточности витамина D наблюдается снижение уровня всех метаболитов в сыворотке,

особенно 25(OH)D и 24,25(OH)2D. Следует отметить, что именно 24,25(OH)2D преимущественно влияет на метаболизм хрящевой ткани. Таким образом, дефицит витамина D сопровождается нарушением метаболизма суставного хряща, его ремоделированием и утолщением субхондральной костной ткани. Это снижает амортизационные способности суставных поверхностей и ускоряет дегенеративные изменения в хрящевых структурах, приводя к формированию осложнений СГМС.

Удержание сбалансированности процессов костного ремоделирования, как известно, не требует непосредственных гормональных воздействий и подчиняется напрямую тканевым пептидным медиаторам [8]. Однако кость как акцептор гормонов находится под влиянием целого ряда системных гуморальных факторов. При этом гормональная регуляция ремоделирующей единицы реализуется через изменение выживаемости и функциональной активности костных клеток и опосредование ответа костной ткани на физические нагрузки.

Облигатными гормонами, непосредственно участвующими в процессах роста и образования костной и хрящевой ткани, являются гормон роста и половые стероиды. Исследование содержания СТГ у пациентов с СГМС не продемонстрировало отклонений относительно референсного диапазона и по сравнению с контрольной группой.

Роль тиреоидных гормонов в регуляции ростовых процессов определяется как перmissive или разрешающая – ростовое действие СТГ осуществляется только при нормальном содержании тиреоидных гормонов. Присутствие их в физиологической концентрации необходимо также для экспрессии генетически запрограммированной способности тканей органов и систем к дифференцировке, росту и созреванию. Тиреоидные гормоны стимулируют рост клеток и тканей, обеспечивают нормальные процессы роста и созревание скелета. В супрафизиологических концентрациях тиреоидные гормоны разобщают процессы костного ремоделирования, усиливая костную резорбцию. Именно поэтому исследование тиреоидного статуса у больных с гипермобильным синдромом представляло особый интерес (рис. 3).

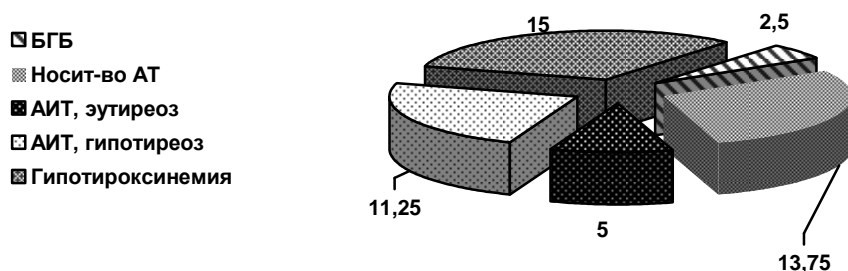


Рис. 3. Тиреоидные гормоны и маркеры иммунных тиреопатий у пациентов с СГМС (%)

С наибольшей частотой у пациентов с СГМС встречались изолированная гипотироксинемия, бессимптомное носительство антител к тиреоидной пероксидазе и гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита ($p > 0,05$).

Случаи изолированной гипотироксинемии в исследуемой группе, вероятно, могут быть расценены как сниженные адаптивно-приспособительные возможности у больных СГМС в условиях легкой йодной эндемии. Это указывает на необходимость применения более активных профилактических стратегий возмещения дефицита йода у молодых пациентов с СГМС.

Изолированное повышение титра антитиреоидных антител без нарушения функции железы и соответствующих ультразвуковых или гистологических феноменов, как известно, самостоятельного клинического значения не имеет и может определяться в 5–10% здоровой популяции, особенно среди женщин [6]. Вместе с тем носительство антител рассматривается как фактор риска аутоиммунных и деструктивных тиреопатий и развития стойкого гипотиреоза с целесообразностью динамического контроля функции щитовидной железы, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Классическая развернутая клиническая картина тиреоидита Хашимото, включающая наличие манифестного или субклинического гипотиреоза у иммунокомпетентных лиц, наблюдалась в 11,25% случаев СГМС ($p > 0,05$). Учитывая молодой возраст обследуемых, во всех случаях, в том числе и при субклиническом гипотиреозе, пациентам назначена заместительная тиреоидная терапия препаратами Левотироксина.

У 4 (5%) больных СГМС наблюдалось сочетание повышенного титра АТ к ТПО и соответствующих ультразвуковых феноменов при сохраненном эутиреоидном статусе, что по существующим клиническим рекомендациям позволило установить диагноз аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции щитовидной железы [6] с необходимостью последующего динамического контроля тиреоидной функции.

Всего же повышенный титр антитиреоидных антител установлен у 24 (30%) пациентов с СГМС, что, безусловно, превышает популяционные показатели ($p \leq 0,05$). Таким образом, лица с гипермобильным синдромом имеют повышенный риск развития аутоиммунных тиреопатий и могут рассматриваться в качестве целевой группы для скрининга нарушений функции щитовидной железы.

Болезнь Грейвса отмечена у 2 (2,5%) пациентов с СГМС: ее распространенность существенно не отличалась от общепопуляционной [6]. Это позволило исключить тиреотоксикоз из числа факторов, приводящих к нарушению метаболических процессов и костного ремоделирования при гипермобильном синдроме.

Установленные особенности в состоянии системных гормональных регуляторов костного метаболизма способствуют пониманию механизмов развития остеопенического синдрома у пациентов с СГМС, расширяя представления о нарушениях костно-хрящевого ремоделирования при гипермобильном синдроме. Для своевременного выявления недостаточности витамина D с адекватным его восполнением и коррекции дефицита кальция необходимо включение показателей костного метаболизма в алгоритм обследования пациентов с СГМС. Также в группе больных с гипермобильным синдромом представляется целесообразным проведение тиреоидного скрининга.

Список литературы

1. Беленький А.Г. Гипермобильный синдром // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 1. — С. 4–7.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2011. — 696 с.
3. 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.
4. Лесняк О.М. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 272 с.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013, приложение 1. № 1 (99). 32 с.
6. Петунина Н.А. Болезни щитовидной железы: рук. / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 216 с.
7. Шостак Н.А. Гипермобильный синдром: клиника, диагностика, подходы к терапии / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Д.Н. Магомедова // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 288–291.
8. Bartl R. Osteoporose. — Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2008. — 287 p.
9. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome / Recognition and management for physiotherapists. — Harley street, 2003. — 234 p.
10. The burden of musculoskeletal diseases at the start of millennium. Report of a WHO scientific group. Geneva. World Health Organisation. 2003 TechnicalReportSeries, № 919.

Рецензенты:

Ягода А.В., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета; г. Ставрополь;

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