

УДК: 616.1/.9-018.2-007.17-008.9

Особенности костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при отдельных формах недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Л.М. Пасиешвили, А.Б. Андруша

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков***Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, костный обмен, метаболизм соединительной ткани, минеральная плотность костной ткани

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — системное заболевание соединительной ткани, генетически гетерогенное и клинически полиморфное патологическое состояние, обусловленное нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах. Характеризуется дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением. Показатели распространенности ДСТ сопоставимы с распространенностью основных социально значимых неинфекционных заболеваний [2].

Известно, что соединительная ткань (СТ) — это комплекс мезенхимных производных, состоящий из клеточных дифферонов и большого количества межклеточного вещества, участвующих в поддержании гомеостаза [2]. Данный вид ткани составляет более 50% массы тела человека. Соединительная ткань участвует в формировании стромы органов, прослоек между другими тканями, дермы кожи, скелета, который представляет собой депо солей кальция и фосфора в организме. СТ выполняет различные функции: трофическую, защитную, опорную (биомеханическую), пластическую, морфогене-

тическую [4]. Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что «состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту» [1]. Всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ: костно-суставные изменения, кожные, мышечные, глазные, сердечно-сосудистые, бронхо-легочные поражения, патология желудочно-кишечного тракта, почек и органов малого таза, внешние малые аномалии развития (дисморфии).

Дисплазии соединительной ткани условно разделяются на дифференцированные формы (с выявленным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой - несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса и др.) и недифференцированные (НДСТ) - набор фенотипических признаков, не укладывающихся ни в одно из известных заболеваний.

В современной литературе имеется достаточное количество работ, доказывающих усугубляющую роль ДСТ в формировании различных видов соматической патологии [5,7,8]. Несмотря на существу-

ющее единство взгляда на остеогенез здоровых людей, до сих пор остаются неизученными отдельные вопросы костного метаболизма разных клинических вариантов недифференцированных дисплазий соединительной ткани.

Цель исследования

Целью нашего исследования было провести сравнительную оценку костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при выбранных вариантах внешних и висцеральных проявлений НДСТ (НДСТ с поражением органов желудочно-кишечного тракта и НДСТ без данной висцеральной патологии).

Материал и методы

Выявление соединительнотканной дисплазии у обследованных пациентов проводили с использованием критериев, представленных в рекомендациях по наследственным нарушениям соединительной ткани [3]. Диагноз НДСТ базировался на основании углубленного анализа анамнестических и антропометрических данных, результатов клинического обследования с учетом количества и выраженности фенотипических признаков и лабораторно-инструментальной верификации висцеральных диспластикозависимых нарушений. НДСТ устанавливали при наличии у пациента шести и более признаков дисплазии соединительной ткани.

Метаболизм соединительной ткани оценивался биохимическим методом по определению уровня маркеров распада коллагена: оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче (уровень общих соединений ГАГ сульфатов и их фракционный состав: I фракция – хондроитин-6-сульфат, II фракция – хондроитин-4-сульфат и III фракция – плохо растворимые высокосульфатированные ГАГс, преимущественно кератансульфаты). Костный обмен изучали биохимическим методом путем определения уровня общего кальция и фосфора в сыворотке крови, активности маркера костного формирования (ЩФ - щелочной фосфатазы и ее костного изофермента - КИЩФ) и маркера костной резорбции (ТРКФ - тартратрезистентной кислой фосфатазы).

При помощи ультразвуковой денситометрии оценивалось состояние костной ткани (пяточный ультразвуковой денситометр LUNAR Achilles express, США, 2008). Определяли следующие параметры: скорость распространения ультразвука (СРУ) - т.е. скорость прохождения ультразвука через кость, выражается в м/с; данная величина зависит от эластичности и плотности кости. Потерю интенсивности ультразвука в среде его распространения - при широкополосном ослаблении ультразвука (ШОУ); выражается в дБ/МГц и отражает количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани, т.е. архитектуру кости. Оценивали индекс прочности костной ткани (ИП), ко-

торый характеризует плотность кости; Т-критерий (отклонение минеральной плотности кости данного пациента от среднего значения этого показателя у здоровых пожилых людей соответствующего пола); Z-критерий (отклонения от показателей в группах людей, одинакового с пациентом возраста, пола, массы тела). Согласно рекомендациям ВОЗ по критериям диагностики остеопороза, полученные денситометрические данные (у обследованных пациентов Т-критерий) оценивались следующим образом: до -1 стандартного отклонения - норма; от -1 до -2,5 - остеопения или доклиническая стадия остеопороза; -2,5 и более - определенный остеопороз; - 2,5 и более в совокупности с остеопоротическим переломом - тяжелая форма остеопороза.

Результаты и их обсуждение

Обследованы 41 пациент (17 мужчин и 24 женщины) с НДСТ в возрасте от 42 до 57 лет. Все больные были разделены на 2 группы: 19 пациентов с преимущественно висцеральными симптомами НДСТ со стороны ЖКТ (дивертикулез кишечника, долихосигма, недостаточность илеоцекального запирающего аппарата, колоптоз, дуодено-гастральный рефлюкс) и 22 больных без аномалий со стороны органов ЖКТ, с преимущественными фенотипическими признаками, имевшими внешние кожные проявления (повышенная растяжимость кожи, тонкая, легко ранимая кожа, обилие пушковых волос, широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги), костно-суставные (сколиоз/кифоз, остеохондроз позвоночника, нестабильность, межпозвонковые грыжи, спондилез, спондилолистез, килевидная/воронкообразная деформация грудной клетки), пролапс митрального клапана. Для получения нормативных показателей было обследовано 20 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

Костный обмен изучался по показателям минерального гомеостаза и определения маркеров костного ремоделирования. Так, в обеих группах пациентов отмечались однотипные изменения в показателях макроэлементов сыворотки крови - нормальный уровень кальция крови в сочетании с гиперфосфатемией. Причем уровень сывороточного фосфора был достоверно выше у больных без проявлений аномалий со стороны пищеварительного тракта - на 29,2% против 12,5% у пациентов 1-й группы.

Изучение маркеров костного метаболизма осуществлялось в двух направлениях - оценивалось образование новой костной ткани и резорбция старой кости. В норме интенсивность этих двух процессов у взрослых людей сбалансирована, а их соотношение лежит в основе развития остеопороза. У всех обследованных пациентов было отмечено повышение уровня общей ЩФ, однако статистически достоверные изменения регистрировались в группе пациентов с НДСТ и желудочно-кишечны-

ми аномалиями (повышение показателя на 15,3% в сравнении с группой практически здоровых лиц). В то же время активность костного изофермента ЩФ оказалась выше в 1,2 раза (на 18,3%) в группе пациентов с НДСТ без проявлений со стороны ЖКТ. Интенсивность резорбтивных процессов в костной ткани оказалась выше нормы у всех пациентов с НДСТ, причем во второй группе больных активность ТРКФ была повышена в 2,2 раза, в то время, как в первой - в 1,9 раз. Таким образом, у пациентов с НДСТ без фенотипических проявлений со стороны органов ЖКТ выявлено разобщение процессов костного ремоделирования - усиление костной резорбции на фоне умеренного повышения костного формирования.

Исследование костного обмена базировалось на изучении минерального гомеостаза и определения маркеров костного ремоделирования. Нами выявлены следующие особенности фосфорно-кальциевого обмена у обследуемых больных. В обеих группах пациентов отмечались однотипные изменения - нормальный уровень кальция крови в сочетании с гиперфосфатемией, причем уровень повышения

которое было более существенно и статистически достоверно в группе пациентов с НДСТ с желудочно-кишечными аномалиями (повышение показателя на 15,3% в сравнении с группой практически здоровых лиц). В то же время активность костного изофермента ЩФ оказалась выше в 1,2 раза (на 18,3%) в группе пациентов с НДСТ без проявлений со стороны ЖКТ. Интенсивность резорбтивных процессов в костной ткани оказалась выше нормы у всех пациентов с НДСТ, причем активность ТРКФ была повышена в 2,2 раза во второй группе больных, в то время, как в первой отмечалось повышение в 1,9 раза. Таким образом, у пациентов с НДСТ выявлено разобщение процессов костного ремоделирования - повышение костной резорбции на фоне умеренного повышения костного формирования в группе пациентов без фенотипических проявлений со стороны органов ЖКТ.

Оксипролин — одна из основных аминокислот коллагена, определяя его количество в моче, мы оценивали распад и выведение из организма этого белка. О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани мы судили по величине экс-

Табл. 1

Показатели минерального гомеостаза и костного ремоделирования в сыворотке крови обследуемых пациентов

Изучаемые показатели	Группа контроля, n=20	I группа пациентов, n=19	II группа пациентов, n=22
Общий кальций, ммоль/л	2,62±0,03	2,58±0,02	2,60±0,03
Фосфор, ммоль/л	1,44±0,07	1,62±0,05**)	1,86±0,06*
ЩФ общая, Ед/л	112,63±5,97	129,82±4,91*	124,74±5,21
ЩФ костная фракция, Ед/л	84,31±4,45	89,20±3,91	99,76±4,52*
ТРКФ, нмоль/(с·л).	12,74±0,36	23,51±0,63**)	28,6±0,69*

Примечание: * - различия достоверны (P<0,05) по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы, II и III групп, ** - различия достоверны (P<0,05) по сравнению с аналогичными показателями лиц II группы.

сывороточного фосфора существенно отличался между группами пациентов с преобладанием более высоких цифр во второй группе больных. Концентрация данного элемента в крови была повышена на 12,5% в первой и на 29,2% во второй группе больных в сравнении с группой практически здоровых лиц (табл. 1).

Изучение маркеров костного метаболизма осуществлялось в двух направлениях – оценивалось образование новой костной ткани и резорбция старой кости (табл. 1). В норме интенсивность этих двух процессов у взрослых людей сбалансирована, а разобщение их лежит в основе развития остеопороза. У всех обследованных пациентов мы отмечали незначительное повышение уровня общей ЩФ,

креции гликозаминогликанов (в виде соединений с сульфатами) в суточной моче. При исследовании данных показателей, у пациентов обеих групп изменения были однотипные - увеличение экскреции оксипролина, а также увеличение концентрации ГАГ сульфатов в сыворотке крови, указывающие на гиперкатаболизм соединительной ткани. Уровни повышения показателей существенно отличались между группами пациентов: концентрация ГАГ сульфатов увеличилась в 1,4 и 1,8 раза, а экскреция оксипролина с мочой - в 1,6 и 2 раза в I и II группе пациентов соответственно в сравнении с группой контроля. Повышения уровня ГАГ отмечалось преимущественно за счет третьей фракции у обеих групп пациентов, но доля данной фракции во

Табл. 2

Показатели метаболизма соединительной ткани у больных с НДСТ

Исследуемые показатели	I группа пациентов, n=19	II группа пациентов, n=22	Группа контроля, n=20
ГАГ сульфаты крови, Ед/л	15,76±1,4**)	19,92±1,2*	11,07±1,1
Оксипролин мочи, мг/сут	30,24±2,1**)	37,35±2,2*	18,3±1,91

Примечание: * - различия достоверны (P<0,05) по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы, II и III групп, ** - различия достоверны (P<0,05) по сравнению с аналогичными показателями лиц II группы.

Основные показатели структурно-функционального состояния костной ткани у больных с НДСТ

Изучаемые показатели	I группа пациентов, n=19	II группа пациентов, n=22	Группа контроля, n=20
T-критерий, SD	-1,24±0,08*	-1,36±0,1*	0,64±0,05
Z-критерий, SD	-0,73±0,09*	-0,91±0,08*	0,36±0,09
ИП, %	85,4±3,1*	81,5±2,8*	96,2±4,2
СРУ, м/с	1570±10,2**	1542±9,1*	1589±13,6
ШОУ, дБ/МГц	99,4±2,6*	104,8±3,2	107,3±2,8

Примечание: * - различия достоверны ($P<0,05$) по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы, II и III групп, ** - различия достоверны ($P<0,05$) по сравнению с аналогичными показателями лиц II группы.

II группе больных была достоверно выше, чем в I группе (табл. 2).

Оценивая структурно-функциональное состояние костной ткани обследованных больных, мы выявили снижение минеральной плотности костной ткани и нарушение архитектоники кости (табл. 3). Как в первой, так и во второй группе пациентов нами была зафиксирована остеопения 1 степени. При детальном анализе показателей ультразвуковой денситометрии пациентов первой и второй групп была замечена статистически достоверная разница в показателе скорости распространения ультразвука, который в большей степени, чем показатель ШОУ отражает степень минерализации костной ткани. Снижение показателя СРУ во второй группе пациентов составило 3%, в то время как в первой группе больных - 1% в сравнении с группой практически здоровых людей.

Дефицит кальция лежит в основе практически любого типа остеопороза. Нарушения гомеостаза кальция приводят к привлечению в процесс костной ткани, которая является основным депо кальция в организме. Обеднение костных запасов кальция приводит к возникновению остеопороза. Но описанный механизм развития остеопороза актуален для патологии ЖКТ, не связанной с ДСТ. Отсутствие изменений кальциевого гомеостаза в группах больных с НДСТ указывает на иной механизм нарушений костного обмена. Данную особенность минерального метаболизма, в сочетании с умеренным повышением активности костного формирования, существенной активацией костной резорбции и одновременным существованием остеопении (со значительным снижением денситометрического показателя, отражающего степень минерализации костной ткани), возможно, можно объяснить следующим. У пациентов с НДСТ имеются дефекты минерализации скелета, причина которых кроется не в дефиците содержания кальция в организме, а в генетически детерминированной коллагенопатии, степень выраженности которой более существенна у пациентов с НДСТ без аномалий со стороны ЖКТ, но с преобладанием внешних кожных и костно-суставных проявлений. Увеличение экскреции свободного оксипролина у лиц с ДСТ отражает интенсивность катаболизма коллагена, а в сочетании с увеличением концентрации в сыворотке крови ГАГ - наличие структурного дефекта экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Повышение ГАГ пре-

имущественно за счет доли III фракции свидетельствует о более раннем старении соединительной ткани с деструктивными изменениями в тканях суставов и позвоночника. Выявленные изменения более ярко проявляют себя во II группе больных (без аномалий ЖКТ).

Выводы

Костный обмен, метаболизм соединительной ткани и минеральная плотность кости (МПК) у больных с НДСТ претерпевают изменения, степень выраженности которых зависит от клинических вариантов заболевания - наличия/отсутствия висцеральных патологий, вовлечения той либо иной системы. Наличие фенотипических проявлений НДСТ со стороны ЖКТ не является прогностически неблагоприятным маркером, отражающим степень нарушения соединительно-тканного и костного метаболизма, МПК. Более существенные изменения в гомеостазе наблюдаются при доминирующей локализации соединительно-тканых аномалий в костно-суставном аппарате, внешних кожных проявлениях на фоне отсутствия аномалий со стороны ЖКТ.

Перспективы дальнейших исследований - изучение особенностей костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при других вариантах НДСТ.

Литература

1. Богомолец О. О. *Вибрані праці* / О. О. Богомолец; від. ред. Р. Є. Кавецький. - К.: Наукова думка, 1969. - 422 с.
2. *Гистология* / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
3. Земцовский Э.В. *Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций* / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малева, Н.Н. Парфенова. - М., 2008. - 44 с.
4. Земцовский Э.В. *Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце*. — СПб.: Ольга, 2007. - 80 с.
5. Ключникова М.А., Барышев Ю.А., Ключников С.О. *Хронический гастродуоденит - заболевание, ассоциированное с соединительнотканной дисплазией. Возможные пути коррекции с помощью биологически активных добавок* // *Вопросы детской диетологии*. - 2004. - Т.2, №1. - С. 46 - 47.
6. О.Н. Кулешова, А.М. Зайдман, Т.Н. Садовая, Е.Б. Лукша *Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией* // *Хирургия позвоночника* -2008.-№1.-С. 80-85.
7. Мозес К.Б., Осипова И.А., Солдатович А.Г. *Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта* // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - Приложение № 17: *Материалы 8-ой Рос. Гастроэнтерол. Недели, Москва, 18-21 нояб. 2002 г.* - М., 2002. - Т. XII, №5. - С.164.

8. Нестеренко З.В., Нестеренко Е.Ю. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмонолог. журнал. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 65.
9. Нечаева Г.П., Викторова П.В., Друк П.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 116.
10. Нечаева Г.П., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 2-6.
11. Омельченко А.И., Ошлянська О.А., Скибан Г.В., Ніколаско В.Б. До питання про поширеність дисплазій сполучної тканини у дітей // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 80.

Особливості кісткового обміну, метаболізму сполучної тканини і мінеральної щільності кісткової тканини при окремих формах недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Л.М. Пасієшвілі, А.Б. Андруша

Мета дослідження – порівняти кістковий метаболізм, гомеостаз сполучної тканини та мінеральну щільність кісткової тканини при окремих варіантах зовнішніх та вісцеральних проявів НДСТ (НДСТ із ураженням органів шлунково-кишкового тракту та НДСТ без даної вісцеральної патології). В обох групах хворих визначалась нормокальціємія в сполучанні із гіперфосфатемією, збільшення екскреції оксипроліну та концентрації ГАГ сульфатів у сироватці крові, зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Кістковий обмін, метаболізм сполучної тканини та мінеральна щільність кісток у хворих із НДСТ мають зміни, ступінь виразності яких залежить від клінічних варіантів захворювання – наявності / відсутності вісцеральних патологій, залучання той чи іншої системи. Найсуттєвіші зміни в гомеостазі спостерігаються при домінуючій локалізації сполучно-тканинних аномалій у кістково-суглобовому апараті, зовнішніх шкірних проявах за умови відсутності аномалій з боку ШКТ.

Features of bone metabolism, metabolism of connective tissue and bone mineral density in certain forms of undifferentiated connective tissue dysplasia

OA-Pasieshvili, AB Andrusha

The purpose of the study - to conduct a comparative assessment of bone metabolism, metabolism of connective tissue and bone mineral density at the external and visceral manifestations of NDCT (NDCT with lesions of the gastrointestinal tract and without the NDCT). In both groups of patients we have revealed normocalcaemia and hyperphosphatemia, increased excretion of hydroxyproline and GAGsulfate concentrations in serum, decreased bone mineral density. Bone metabolism, metabolism of connective tissue and bone mineral density in patients with NDCT undergo changes, the severity of which depends on the clinical variants of the disease - the presence/absence of visceral abnormalities involving one or another system. More significant changes in the homeostasis observed in the dominant localization of connective tissue abnormalities in the osteoarticular apparatus, the outer skin forms on the background of the absence of anomalies of the gastrointestinal tract.