

СИСТЕМНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Г. Санеева, кандидат медицинских наук,
А. Ягода, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Гладких, доктор медицинских наук
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: sun-stav@yandex.ru

Выявленные у 80 пациентов с синдромом гипермобильности суставов отклонения в микроэлементном гомеостазе, а также уровне гормональных и цитокиновых регуляторов костного ремоделирования подтверждают необходимость проведения у них лечебно-профилактических коррекционных мероприятий.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, костное ремоделирование.

Актуальность изучения различных аспектов наследственных нарушений соединительной ткани продиктована их широкой распространенностью, преобладанием пациентов молодого возраста, способностью инициировать возникновение ряда заболеваний, оказывать влияние на течение интеркуррентной патологии [1–4].

Костная ткань как одна из основных разновидностей соединительной ткани наиболее часто вовлекается в процесс соединительнотканной дисплазии. Это обуславливает широкий спектр, разнообразие и полиморфизм костно-мышечных клинических проявлений. Одним из наиболее распространенных вариантов наследственных нарушений соединительной ткани с облигатными локомоторными симптомами является синдром гипермобильности суставов (СГМС), имеющий четкие согласованные критерии диагностики и встречающийся у 10,0–31,5% больных разных возрастных, гендерных и этнических групп. Большой интерес в изучении основ нарушения структуры и функции соединительной ткани при СГМС вызывает оценка метаболических характеристик костной ткани.

Костная ткань является динамической системой, в которой на протяжении жизни человека происходят противоположные, но взаимосвязанные процессы деградации и созидания, объединяемые термином «ремоделирование». Цикл ремоделирования кости состоит из фаз резорбции, реверсии и формирования, которые детерминированы генетически и находятся под сложным многоуровневым контролем: гормонов, локальных тканевых факторов, сигналов межклеточных взаимодействий, центральных нейрогенных (β_2 -адренергических) влияний и др. Сопряженность костного ремоделирования обеспечивает замещение устаревшей костной ткани, поддержание прочности, заживление микропереломов, адаптацию к нагрузкам, регуляцию гомеостаза кальция. Нарушение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования способны вызвать остеопению и остеопороз [5].

Резервирование остеотропных минералов и поддержание их гомеостаза является важной функцией костной ткани. Кальций и фосфор – основные микроэлементы, относимые к эссенциальным, обеспечивают структурную целостность и прочность костей скелета. Баланс внутри- и внеклеточного кальция, удержание его константы в системной циркуляции и строгая сопряженность с метаболизмом в костной ткани регулируются системой паратиреоидный гормон (ПТГ) – кальцитонин – активная форма витамина D. Фосфор, без которого невозможна минерализация скелета, также стимулирует функциональную активность остеобластов, образующих белковые компоненты матрикса костной ткани, – коллагеновые волокна I-го типа, остеокальцин (ОК), остеоонектин, морфогенетический костный протеин [6, 7].

Ключевые гормоны-регуляторы фосфорно-кальциевого обмена – ПТГ и активная форма витамина D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], оказывая антагонистическое действие на процессы обмена кальция, реципрокно модулируют синтез друг друга. Так, транскрипция гена ПТГ и усиление его выработки контролируется именно $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с дальнейшим торможением в присутствии высоких концентраций кальцитриола. В свою очередь для активации синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках необходимо повышение уровня ПТГ [8]. Немаловажное гормональное влияние на баланс основных остеотропных минералов и метаболизм витамина D оказывает и сама кость как эндокринный орган. Продукт секреции остеоцитов – фактор роста фибробластов-23 – регулирует почечную реабсорбцию фосфора и контролирует уровень фосфатемии, а также ингибирует гидроксигирование промежуточных метаболитов до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках.

Целью нашего исследования была оценка состояния некоторых системных регуляторов костного ремоделирования у пациентов с СГМС.

Показатели костного минерального обмена (уровень основных кальцийрегулирующих гормонов, маркеры остеорезорбции и костного формирования) изучены у 80 пациентов (34 мужчин и 46 женщин) с СГМС (основная группа) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст – $22,9 \pm 3,8$ года). СГМС диагностировали по шкале P. Beighton в соответствии с действующими критериями [9]. В исследование не включали больных с классифицируемыми наследственными заболеваниями. Изучали уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, показатели суточной экскреции кальция и фосфора с мочой. С помощью иммунохемилюминесцентного анализа определяли уровень ПТГ, $25(\text{OH})$ витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$]. Оценивали сывороточное содержание ОК и активность общей щелочной фосфатазы как маркера костного формирования, уровень С-концевого телопептида коллагена I-го типа в качестве маркеров остеорезорбции (Roche, Швейцария). Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточное содержание интерлейкинов (ИЛ)- 1β , -4, -10, фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерферона- γ (ИФН γ) (ООО «Цитокин», Россия), трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF β_1), основного фактора роста фибробластов (FGF)-b (BioSource, Бельгия).

В контрольной группе было 25 обследованных того же пола и возраста (средний возраст $22,3 \pm 3,6$ года), что и в основной группе, без внешних признаков дисплазии соединительной ткани, в том числе гипермобильного синдрома.

Полученные результаты обработаны статистически. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность меж-

групповых различий устанавливали с помощью критерия Ньюмена–Кейлса. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

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. Значительная степень гипермобильности (7 и 9 баллов) выявлена соответственно у 2,5 и 7,5% пациентов. Обнаруженные в группе пациентов с СГМС особенности костно-минерального обмена характеризовались незначительно пониженными или на нижней границе нормы показателями общего кальция крови на фоне сохраненного референсного значения фосфатемии. Гипокальциемия при этом была более чем у 23% обследуемых (рис. 1).

Суточная кальциурия и фосфатурия соответствовали референсным показателям и результатам в группе контроля (соответственно $2,01 \pm 1,28$ и $16,74 \pm 7,74$ против $2,07 \pm 0,84$ и $13,42 \pm 5,93$ ммоль/л), что позволило исключить из причин развития гипокальциемии у пациентов с СГМС повышение почечной экскреции электролитов. В связи с этим можно предположить, что нарушение кальциевого гомеостаза связано преимущественно с недостаточным всасыванием кальция.

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 (соответственно $18,4 \pm 4,5$ против $37,3 \pm 9,4$ пмоль/л в группе контроля; $p < 0,05$), однако значений, выходящих за пределы референсных, в обеих группах не зафиксировано.

Снижение уровня ПТГ в крови пациентов с СГМС может способствовать депривации активности остеобластов с последующим развитием отрицательного костного баланса с низкой скоростью костного обмена. Средние показатели сывороточного уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с СГМС также были понижены (соответственно $42,6 \pm 6,8$ против $56,5 \pm 8,4$ нмоль/л; $p > 0,05$) и соответствовали уровню «недостаточности» при референсном интервале 47,7–144,0 нмоль/л [10].

Особенностью профиля регуляторов минерального обмена у пациентов с СГМС явилась достоверно высокая распространенность гиповитаминоза D ($p \leq 0,05$; рис. 2).

Данные о более 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 [8].

Анализ других маркеров остеорезорбции и костного формирования, в частности ОК, С-концевого телопептида как неотъемлемых компонентов процесса ремоделирования, существенных отклонений от нормы в группе пациентов с СГМС не показал. Уровни С-концевого телопептида и ОК оставались у больных в пределах референсных значений, хотя отмечена тенденция к их повышению по сравнению с контролем: содержание в крови ОК – маркера остеопролиферации и продукта соб-

ственной эндокринной секреции остеоцитов – составило $29,74 \pm 8,8$ нг/мл у пациентов с СГМС и $23,08 \pm 7,08$ нг/мл в контрольной группе ($p > 0,05$), что можно расценить как ответ на отрицательный баланс костной массы при сохраненных компенсаторных возможностях остеогенеза у лиц молодого возраста. Сывороточный уровень С-концевого телопептида, являющегося продуктом деградации коллагена, составил $0,144 \pm 0,109$ нг/мл при СГМС и $0,084 \pm 0,047$ нг/мл – в контроле ($p > 0,05$). Выявленные изменения костного метаболизма у пациентов с СГМС имеют важное прогностическое значение, так как без адекватной и своевременной коррекции возможна прогрессия остеопении в остеопороз.

Сывороточная концентрация ИЛ1 β , -4 и -10 у больных СГМС оценивалась как практически нормальная, содержание ФНО α – как достоверно пониженное, а концентрация ИФН γ в крови – как более низкая, чем у здоровых людей (см. таблицу).

Содержание TGF β 1 и FGF β в крови больных СГМС превышало контрольные величины. Следует отметить, что ФНО α и ИФН γ участвуют в процессах внепочечного синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, стимулируя его выработку кератиноцитами и макрофагами, а TGF β оказывает противоположное ПТГ действие на систему RANK-RANKL/остеопротектин [11].

Реклама

«ОСТЕО-ВИТ» и «ОСТЕОМЕД ФОРТЕ» для нормализации метаболизма в костной ткани

Метаболизм в костной ткани – один из **наиважнейших процессов в организме**. Правильное протекание данного процесса обеспечивает нашему организму необходимую прочность костей.

Главная составляющая метаболизма – **активная форма витамина D**. Данная форма витамина D в большом количестве **содержится в трутневом расплоде**, превышая его содержание в рыбьем жире почти в 2 раза.

Состав «ОСТЕО-ВИТа»: витамин D₃ и трутневый расплод (гомогенат) с витамином B₆.

Состав «ОСТЕОМЕДа ФОРТЕ»: цитрат кальция, витамин D₃ и трутневый расплод (гомогенат) с витамином B₆.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Полученные данные могут свидетельствовать о дисгармонизации цитокинового сигналинга в регуляции и сопряжении фаз цикла костного ремоделирования у пациентов с СГМС с возможным опосредованием через остеопротегерин-цитокиновую систему и требуют дальнейшего изучения с целью определения диагностического и прогностического значения в отношении динамики и прогноза СГМС.

Таким образом, у пациентов с СГМС выявлены отклонения в микроэлементном гомеостазе, системе ключевых

гормональных и цитокиновых регуляторов костного ремоделирования.

Снижение уровня ПТГ при СГМС может вносить свой вклад в нарушение регуляции кальциевого гомеостаза, ухудшение качества кости. Физиологически ПТГ оказывает выраженный анаболический эффект на костную ткань, стимулирует костеобразование, запускает моделирование и ускоряет ремоделирование. Через рецептор к ПТГ увеличивается экспрессия генов, способствующих дифференцировке остеобластов, что повышает остеобластогенез и их выживаемость. Также ПТГ стимулирует продукцию остеобластами компонентов органического матрикса. Анаболический эффект ПТГ, как показали недавние исследования, реализуется и с помощью других сигнальных путей, в том числе через активацию канонического Wnt-сигнала и увеличение продукции FGF2 [12].

Отмеченная в исследовании высокая распространенность гиповитаминоза D имеет особое значение для пациентов с СГМС. Как известно, классические эффекты активной формы витамина D (D-гормона) направлены на поддержание кальций-фосфорного гомеостаза через взаимодействие с ПТГ. Однако неблагоприятное влияние дефицита витамина D на состояние и функцию суставов обусловлено его облигатным участием в метаболизме не только костной, но и хрящевой ткани [11]. Витамин D и ряд его метаболитов стимулируют синтез протеогликана хондроцитами, снижают продукцию и активность металлопротеиназ, вызывающих деструкцию хряща. Витамин D-зависимое нарушение метаболизма хряща сопровождается ремоделированием, утолщением субхондральной кости, что снижает ее амортизационную способность и ускоряет дегенеративные изменения в хряще.

Представляют интерес выявленные у пациентов с СГМС отклонения в уровне медиаторов межклеточных взаимодействий и их влияние на баланс костной ткани. Различные классы цитокинов, синтезируемые костными клетками и необходимые для нормального коллагенового обмена [13] и минерализации костного вещества, могут участвовать в регуляции и сопряжении фаз ремоделирования через изменения активности процессов остеокластогенеза, костной резорбции и локальной репарации [5]. Так, ИЛ1 и TGF α стимулируют, наряду с ПТГ, активность остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань, тогда как TGF β и ИФН γ ингибируют ее. TGF β , FGF и ряд других цитокинов совместно с инсулиноподобным фактором роста регулируют функции фибробластов, усиливая в том числе продукцию ими остеопротегерина как важнейшего участника костной реконструкции [14, 15].

Установленные особенности системной регуляции костного ремоделирования диктуют необходимость включения в алгоритм обследования пациентов с СГМС показателей костного метаболизма и последующей возможной коррекции не только дефицита кальция, но и дополнительной лечебно-профилактической болюсной дотации витамина D.

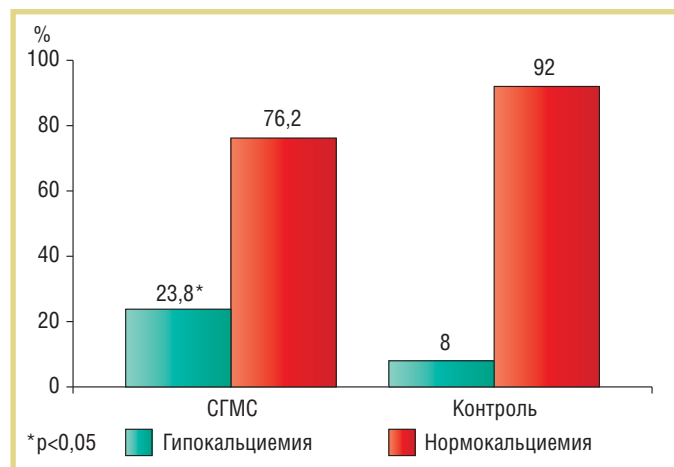


Рис. 1. Профиль кальциемии у пациентов с СГМС

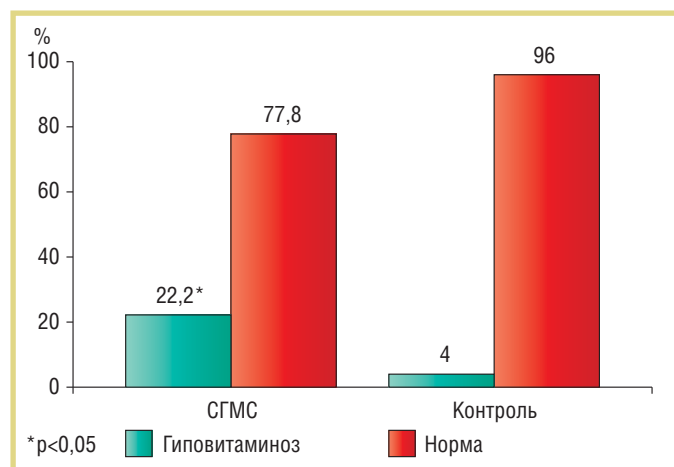


Рис. 2. Распространенность недостаточности 25(OH)D₃ у пациентов с СГМС

Концентрация медиаторов межклеточных взаимодействий, участвующих в костном ремоделировании, у пациентов с СГМС (M \pm m)

Показатель	Пациенты с СГМС (n=19)	Здоровые (n=20)
ФНО α , пг/мл	1,98 \pm 0,19*	4,6 \pm 2,2
ИФН γ , пг/мл	47,7 \pm 40,9	54,33 \pm 27,03
TGF β 1, нг/мл	3,8 \pm 0,5*	0,5 \pm 0,2
FGFb, пг/мл	38,9 \pm 3,1*	15,6 \pm 2,8

Примечание. * – p<0,05 по сравнению со здоровыми (критерий Ньюмена-Кейлса).

Литература

1. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Прогнозирование структурно-функциональных особенностей сердца на основе HLA-фенотипа у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана // Кубанский науч. вестник. – 2009; 6 (111): 35–7.
2. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Состояние эндотелия и агрегация тромбоцитов у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Клини. медицина. – 2009; 5: 52–5.

3. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца / Ставрополь, 2005; 248 с.

4. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца / Ставрополь, 2014; 214 с.

5. Bartl R. Osteoporose / Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008; 287 p.

6. Boivin G., Meunier P. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research // Osteoporosis Int. – 2003; 14: 19–24.

7. Shunichi H., Rondan G., Harada S. Control of osteoblast function and regulation of bone mass // Nature. – 2003; 423: 349–55.

8. Levine M. Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D // Endo Dev. – 2003; 6: 14.

9. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр) // Рос. кардиол. журн. – 2013; 1 (99) (прил. 1): 32.

10. Hollis B. 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.

11. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. / М.: БИНОМ, 2011; 696 с.

12. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения // Остеопороз и остеопатии. – 2013; 2: 32–41.

13. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана // Рос. кардиол. журн. – 2013; 1 (99): 28–32.

14. Boyle W., Simonet W., Lacey D. Osteoclast differentiation and activation // Nature. – 2003; 423: 337–41.

15. Hofbauer L., Kuhne C., Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone disease // J. Musculoskel. Neuron. Interact. – 2004; 4: 268–75.

SYSTEMIC REGULATORS OF BONE REMODELING IN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

G. Saneeva, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Yagoda**, MD;

N. Gladkikh, MD

Stavropol State Medical University

Abnormalities in trace element homeostasis and in the level of hormone and cytokine regulators of bone remodeling, which have been detected in 80 patients with joint hypermobility syndrome, support the need for therapeutic and preventive/corrective measures.

Key words: joint hypermobility syndrome, bone remodeling.