

О.В. Бугайова

*Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр –
центр рідкісних (орфанних) захворювань, кафедра медичної генетики ХНМУ,
Харків, Україна*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ СИНДРОМІ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА

Резюме. У статті «Ефективність використання сучасних методів діагностики остеопорозу при синдромі Шерешевського-Тернера» представлені оцінка та порівняння діагностичної значущості сучасних методів діагностики остеопорозу при синдромі Шерешевського-Тернера з метою раннього виявлення і адекватного прогнозування.

Ключові слова: синдром Шерешевського-Тернера; остеопороз; методи діагностики.

ВСТУП

Проблема вивчення структурно-функціонального стану кісткової системи (СФС КС) при дизгенезії гонад постійно привертає увагу дослідників. Це обумовлено високою частотою виражених змін кісткової системи на фоні гормональної дисфункції (гіпогонадізм, в тому числі гіпоестрогенія, дисфункція щитоподібної залози, підвищений рівень гіпофізарних гонадотропінів, цукровий діабет). За даними низки авторів, у більшості пацієнток з синдромом Шерешевського-Тернера (СШТ) спостерігається затримка росту, порушення накопичення пікової маси кістки, відставання кісткового віку від хронологічного, поява аномалій скелета, порушення процесів кісткового ремодулювання з демінералізацією кісткової тканини і розвитком остеопенії та остеопорозу, дегенеративно-дистрофічні зміни у хребцево-рухових сегментах [1, 4, 5].

За даними зарубіжних досліджень відомо, що розвиток низкорослості при СШТ обумовлений геном – SHOХ (shot stature homeobox), який пригнічує злиття ростової пластинки і дозрівання скелету дистальної частини кінцівок, в той час, як при гапллідній недостатності гена злиття ростової пластинки прискорюється, що може пояснити кісткові диспропорції при СШТ [2, 3, 6], однак до теперішнього часу залишається нез'ясованим питання з якими факторами пов'язано зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при СШТ: тільки як результат гіпоестрогенії або воно обумовлено відсутністю генетичного матеріала Х-хромосоми на фоні гіпоестрогенії [2, 5, 6]. Тому питання вивчення особливостей кісткового метаболізму і стану структури кісток у жінок з різними

цитогенетичними варіантами СШТ (при моносомії Х, мозаїчних формах синдрому, при структурних перебудовах Х-хромосоми), щодо біохімічних показників при СШТ, які лікарі можуть використовувати в своїй практичній роботі, як їх оцінювати, які маркери краще призначати для дослідження кісткової тканини, динаміка змін у віковому аспекті, залишались відкритим і вимагали свого рішення.

Метою нашого дослідження стали оцінка та порівняння діагностичної значущості сучасних методів діагностики остеопорозу при синдромі Шерешевського-Тернера з метою раннього виявлення і адекватного прогнозування.

Матеріали і методи дослідження. Проведено соматогенетичне обстеження з синдромологічним аналізом 83 хворим СШТ з різними цитогенетичними варіантами, які спостерігаються у Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі та у 46 здорових жінок. Біохімічне дослідження кісткового ремодулювання проведено 77 пробандам з СШТ та 46 здоровим жінкам. Ультразвукова денситометрія п'яткової кістки проведена 63 пробандам з СШТ та 46 здоровим жінкам. Використали рентгенографічний, рентгенограмометричний методи у 22 пробандів з СШТ та у 16 здорових жінок. 20 пробандам з СШТ проведено молекулярне дослідження з метою типування колагену.

Результати та їх обговорення. Проведене соматогенетичне дослідження з синдромологічним аналізом показало високу частоту малих аномалій розвитку, порушень оваріально-менструальної функції, вад розвитку внутрішніх органів серед жінок з СШТ (76,5%). Такі ознаки, як коротка шия, шийний птеригіум, низький рівень росту волосся, щитоподібна грудна

клітина вірогідно частіше спостерігались у хворих з моносомією X ($p < 0,01$). Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини (асиметрія грудної клітини, сколіотичні зміни осанки, гіпермобільність дрібних суглобів верхніх кінцівок) частіше зустрічались при мозаїчних СШТ (65,3% порівняно з 43,2% у жінок з СПХХ та 38,4% при моносомії X), але різниця між підгрупами була вірогідна лише за гіпермобільністю суглобів ($p < 0,01$). Гіпоплазія нігтів спостерігалась приблизно з однаковою частотою при моносомії X та СПХХ (52,2% і 57,7% відповідно) та вірогідно частіше, ніж при мозаїчних формах СШТ (5,9%), $p < 0,001$. Виявлена вірогідна різниця в частоті брахідактилії, вкорочення метакарпальних, метатарзальних кісток, вкорочення і клінодактилії 4-5 пальців, *cubitus valgus* серед хворих (78,4% при моносомії X, 56,2% при СПХХ та 36,7% при МФ СШТ, $p < 0,001$). Фенотипові ознаки гіпогонадізму у вигляді гіпоплазії грудних залоз, недорозвинутості статевих органів, бідного вторинного оволосіння, порушень оваріально-менструального циклу вірогідно частіше спостерігались при моносомії X (91,5% порівняно з 54,2% при СПХХ і 43,2% при мозаїчних формах СШТ, $p < 0,01$). Виявлена статистично достовірна різниця в частоті вад розвитку нирок (часткове та повне подвоєння, подковоподібна нирка, гіпоплазія нирок), які спостерігались у 43,5% жінок з моносомією X, в той час як при СПХХ і мозаїчних формах СШТ – у 26,9% і 11,8% жінок відповідно ($p < 0,01$). Вади розвитку внутрішніх жіночих статевих органів (аплазія вагіни, подвоєння матки) були виявлені з однаковою частотою у хворих всіх підгруп.

Антропометричні показники жінок з СШТ були вірогідно нижчими, ніж в контролі ($p < 0,01$). Встановлено достовірне зменшення показників зросту, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у жінок з моносомією X відносно показників хворих з СПХХ і при мозаїчних формах СШТ, тобто вже за антропометричними даними можна передбачати відмінності в каріотипі хворих на СШТ: чим більша доля патологічного клону, тим нижче маса і зріст пацієнток.

За даними ретроспективного дослідження переломи вірогідно частіше відмічались у жінок з СШТ (20,4% проти 6,5% контролю, $p < 0,01$). Значна кількість переломів, невідповідність ступеня травматичних пошкоджень силі дії травмуючого фактору свідчать про неповноцінність кісткової тканини, тобто про зміни її СФС. 26,5% хворих з СШТ пред'являли скарги з боку опорно-рухового апарату: на болі у хребті, переважно у поперековому відділі, зміни осанки по типу сколіозу.

При аналізі біохімічних показників вірогідних розходжень у концентрації кальцію, фосфору в сироватці крові основної групи з контролем не встановлено, $p > 0,05$. Активність ЛФ була вірогідно вищою у жінок основної групи, ніж в групі контролю ($102,5 \pm 12,3$ Од/л порівняно з $77,89 \pm 10,3$ Од/л), $p < 0,01$. Серед жінок 18-25 років вірогідно вищі показники активності ЛФ спостерігались при СПХХ та мозаїчних формах ($p < 0,05$), що говорить про більш високий рівень кісткоутворення порівняно з жінками з моносомією X в цьому віці. Серед жінок 26-35 років вірогідно вищі показники активності ЛФ та підвищення з віком відмічені у хворих з моносомією X та при мозаїчних формах СШТ ($p < 0,05$), в той час, як при СПХХ рівень активності ЛФ з віком істотно не змінюється ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що у жінок з моносомією X та мозаїчними формами СШТ ступінь ремоделювання кістки посилюється з віком (відмічається залежність рівня активності ЛФ від віку), у жінок з СПХХ подібна залежність від віку не спостерігалась.

У 64,9% жінок з СШТ спостерігалось підвищення рівня екскреції оксипроліну в порівнянні із значеннями контрольної групи, що свідчить про посилення катаболізму колагену при СШТ ($47,6 \pm 2,1$ мг/доб порівняно з $27,2 \pm 2,6$ мг/доб, $p < 0,01$). Серед жінок 18-25 років з СШТ вірогідної різниці між показниками екскреції оксипроліну не встановлено ($p > 0,05$). Серед жінок 26-35 років вірогідно вищі значення екскреції оксипроліна спостерігались при моносомії X та мозаїчних формах СШТ ($53,69 \pm 7,9$ мг/доб і $56,45 \pm 7,61$ мг/доб) порівняно з показниками при СПХХ ($42,96 \pm 3,21$ мг/доб) $p < 0,01$. Високі значення показників екскреції оксипроліну у жінок з СШТ відображають як процеси підвищеного руйнування новосинтезованого колагену у молодших, так і підвищеного руйнування тканевого колагену з віком. Показники екскреції фосфору і кальцію у жінок з моносомією X ($44,6 \pm 2,7$ ммоль/д та $3,22 \pm 0,65$ ммоль/д відповідно) вірогідно вищі, як при порівнянні з групою контролю ($35,9 \pm 3,6$ ммоль/д та $2,23 \pm 0,72$ ммоль/д), так і при порівнянні з показниками жінок з СПХХ ($38,1 \pm 3,2$ ммоль/д та $2,61 \pm 0,54$ ммоль/д) та мозаїчними формами СШТ ($36,4 \pm 2,5$ ммоль/д та $2,38 \pm 0,75$ ммоль/д), $p < 0,05$. Також відмічалось зростання рівня екскреції фосфору і кальцію у старшій віковій групі при моносомії X, що свідчить про наявність метаболічних порушень в органічній основі кісткової тканини у цих хворих та про посилення кісткової резорбції з віком.

Рівень загальних ГАГс у сироватці крові жінок з СШТ був достовірно вищий порівняно з

групою контролю ($13,8 \pm 1,3$ Од/л порівняно з $9,1 \pm 1,8$ Од/л), $p < 0,01$. Серед жінок з СШТ 18-25 років вірогідно вищі показники загальних ГАГс були при моносомії X, а серед 26-35 років – при мозаїчних формах СШТ ($p < 0,05$). Показники жінок з СПХХ також були підвищеними, але статистично від контролю не відрізнялись ($p > 0,05$). Вивчили фракційний склад загальних ГАГс. Досліджено 3 фракції ГАГс: I фракція – хондроїтин-6-сульфат, II фракція – хондроїтин-4-сульфат і III фракція – важкорозчинні, високосульфатовані ГАГс, переважно кератансульфати. Встановлено, що у жінок з СШТ, незалежно від віку, відбуваються різнонаправлені зміни: у хворих з моносомією X частка I фракції, як серед жінок 18-25 років, так і серед 26-35 років, вірогідно нижча, ніж в групі контролю ($p < 0,05$), а частка III фракції вірогідно вища ($p < 0,05$), в той час, як при мозаїчних формах СШТ незалежно від віку спостерігалось вірогідне збільшення частки I фракції ($p < 0,01$) та зниження III фракції ($p < 0,01$). Були розраховані коефіцієнти, які відбивають співвідношення I/II та I+II/III. При моносомії X спостерігалось зниження відношення I/II і I+II/III, при мозаїчних формах СШТ – підвищення коефіцієнтів. У жінок з СПХХ виявлено незначне зниження цих показників, але статистично це не доведено ($p > 0,05$).

Описані зміни співвідношення фракцій, можливо, можна пояснити порушеннями синтезу біглікана, ген якого розташований на X хромосомі і який входить до складу I фракції (містить мономери хондроїтин-6-сульфату), тому при моносомії X відбувається зниження синтезу біглікана і відповідно зменшується частка I фракції. Збільшення частки I фракції, коефіцієнтів I/II та I+II/III характерно для пацієнтів з надлишком біглікана, який обумовлений наявністю XXX-клона, що чітко проглядається у жінок з мозаїчними формами СШТ, серед яких є і ті, що мають клон клітин 45,X/46,XX/47,XXX або 45,X/47,XXX. Підвищення частки III фракції (кератансульфата) при моносомії X свідчить про більше раннє старіння сполучної тканини з деструктивними змінами в тканинах суглобів, хребті.

Остеопенія та остеопороз при УЗДМ встановлена у 66,7% жінок з СШТ, показники УЗДМ вірогідно менші, ніж в контрольній групі, незалежно від віку, що вказує на знижену щільність кісткової тканини постійно протягом життя хворих (не відбувається набору належного піку кісткової маси). За показником індекса міцності (ІМ) у 34,9% жінок з СШТ був виявлений остеопороз, у 31,8% – остеопенія, нормальні показники щільності кісткової тканини – у 33,3%

пацієток, в групі порівняння остеопенія – у 13,5% жінок. Найбільша кількість пацієток з остеопорозом спостерігалася при моносомії X (40,0%), серед жінок з СПХХ переважала кількість жінок з остеопенією (42,9%) і тільки серед жінок з мозаїчними формами СШТ вірогідно частіше відмічені нормальні показники кісткової щільності (41,1%).

Визначено, що при змінених біохімічних показниках, які вказують на підвищення обміну кісткової тканини з переважанням її резорбції, ІМ при моносомії X та СПХХ вірогідно менший, ніж у хворих з нормальними значеннями біохімічних показників, а критерії T і Z при моносомії X вказують на наявність остеопорозу, при СПХХ – остеопенії. У жінок з мозаїчними формами СШТ показники УЗДМ не мали вірогідної залежності від біохімічних показників, крім того, навіть при високих рівнях біохімічної активності ІМ вірогідно був вищий, ніж при моносомії X ($p < 0,01$) і вищий ніж при СПХХ. Критерії T і Z при мозаїчних формах СШТ в середньому відповідали рівню остеопенії, але коливання їх різнилися від норми до остеопорозу. Така різниця показників між підгрупами і різна залежність УЗДМ від біохімічних показників потребує додаткових досліджень і вказує на неоднорідність підгрупи з МФ СШТ

Встановлений високий рівень кореляції між підвищеними біохімічними показниками та даними УЗДМ, але зворотного зв'язку $r = -0,73$ при моносомії X та СПХХ, при мозаїчних формах СШТ рівень кореляції значно нижчий і дорівнює $r = -0,19$. При нормальному значенні біохімічних показників кількість хворих з нормальною кістковою структурою складала 41,9% проти 25,0% у хворих з підвищеними біохімічними показниками ($p < 0,01$), кількість хворих на остеопороз навпаки (19,4% і 50,0% відповідно – $p < 0,01$). Кількість випадків остеопенії відрізнялась дещо менше (38,7% і 25,0% відповідно – $p < 0,05$).

При аналізі окремих груп найбільша різниця СФС КС встановлена при моносомії X: у всіх хворих з підвищеними біохімічними показниками визначений або остеопороз (85,7%), або остеопенія (14,3%), причому значно переважав остеопороз, в той час як при нормальних їх значеннях – лише у 50,0% хворих відмічена остеопенія і у 50,0% – нормальний стан кісток ($p < 0,001$). При СПХХ також відмічено вірогідне зменшення хворих на остеопороз при нормальних показниках біохімії (50,0% і 16,7% відповідно – $p < 0,05$), але виявлено збільшення хворих з остеопенією (з 37,5% до 50,0%) і нормальним станом кісток (з 12,5% до 33,3%, $p < 0,05$).

З клінічної практики відомо, що ознаки ураження сполучної тканини зустрічаються при багатьох хромосомних хворобах, в тому числі і при синдромі Шерешевського-Тернера. Успіхи в області молекулярної генетики дозволили досягти значного прогресу у вивченні генетичної природи спадкових колагенопатій. Відомо, що ціла низка захворювань сполучної тканини (недосконалий остеогенез, синдром Елерса-Данлоса 7 типа, синдром Марфана, менопаузальний остеопороз, який має місце при СШТ), обумовлені мутаціями колагену I типу на етапах синтезу колагену. Колаген типу I називають перичелюлярними (клітинно-зв'язаними). Він відкладається навкруги клітин та утворює для них опору по типу екзоцитоскелета.

Саме тому в рамках колабораторного проекту лабораторії молекулярної діагностики Харківського міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру – центру рідкісних (орфанних) захворювань та лабораторії молекулярної генетики із розширеною групою молекулярної кардіології С.-Петербурзької державної медичної педіатричної академії РАМН було проведено молекулярне дослідження колагену I типу 20 пробандам з СШТ.

Результати проведеного дослідження представлені в табл. 1.1.

В результаті дослідження поліморфізм гену колагену I типу (Col 1a1) виявлено у 6 пробандів з СШТ, що складає 30%±5,31 обстежених хворих. У 1 пробанда з СШТ (5%±2,22)

виявлено поліморфізм Col 1a1 в гомозиготному стані, у 5 (25%±4,87) – в гетерозиготному стані. У пробандів з регулярною формою моносомії X поліморфізм гену колагену I типу (Col 1a1) визначено в 2 випадках (10%±3,13), тоді як при мозаїчних формах захворювання – у 4 пробандів (20%±4,38). У табл. 1.2. представлено аналіз за формою патології та віком пробандів, у яких визначений поліморфізм колагену I типу.

Знайдені поліморфізми в гені колагену I типу у пробандів з різними варіантами СШТ дозволяють розцінити їх як сприяючі чинники до розвитку остеопорозу при даній патології.

Рентгенографія проводилась хворим, які скаржилися на болі в хребті і яким не проводилось лікування, тому виявлені зміни можна трактувати, як характерні для СШТ. Зміни хребта у хворих з СШТ були у вигляді дифузного остеопорозу і аномалій розвитку грудного і поперекового відділів, які ускладнились дегенеративно-дистрофічними змінами – остеохондрозом і спондилоартрозом (у 63,6% обстежених). Вірогідних ознак частоти поширеності дистрофічних змін хребта між окремими групами хворих не встановлено. Вираженість таких патологічних станів не залежить від віку і каріотипу хворих, тому їх не можна пов'язувати лише з віковими змінами, а навпаки можна вважати що вони є проявами основного захворювання, тобто СШТ, що співпадає з даними літератури [В.В. Поворознюк, 2000; Б.Л. Риггз, 2000; Л.Я. Ковальчук, 2003].

Таблиця 1.1

Поліморфізм гену колагену у хворих з СШТ

Поліморфізм		45,X		mos 45,X		Частота алеля, %
		Абс.	M±σ	Абс.	M±σ	
Col 1a1	Htzg	2	10±3,13	3	15±3,81	17,5
	Hmzg	0	0	1	5±2,22	
	Norma	3	15±3,81	11	55±6,99	82,5

Таблиця 1.2

Характеристика пробандів з СШТ, у яких визначено поліморфізм Col 1a1

Варіант СШТ	Вік пробанда	Кількість		Col 1a1	
		Абс.	M±σ	Htzg	Hmzg
45,X	14	1	5±2,22	+	
46,X,i(X)(q ter→ cen→q ter)	30	1	5±2,22	+	
mos 45,X/46,XX (30%/70%)	23	1	5±2,22		+
mos 45,X/46,XX (90%/10%)	23	1	5±2,22	+	
mos 45,X/46,XX/47,XXX	45	1	5±2,22	+	
mos 45,X/46,X+mar (derX)	18	1	5±2,22	+	

Крім епіфізарного остеопорозу було відмічено еностози (вогнищевий локальний склероз), вкорочення переважно п'ятої п'ясткової, рідше четвертої кістки у пацієнтів з моносомією X і затримку кісткового віку на 4-6 років у всіх пацієнтів 18-25 років на рівні синостозів кісток. КІ також був вірогідно найменшим при моносомії X ($p < 0,05$) і в 33,3% відповідав рівню остеопенії, тобто був меншим за 50,0%. У пробандів з мозаїчними формами СПТ і СПХХ значення КІ менше 50,0% відмічені лише в поодиноких випадках.

У 81,2% пацієнтів, яким було проведене рентгенологічне дослідження кісток кистей, показник міцності УЗДМ дорівнював в середньому значенню остеопорозу ($65,5\% \pm 6,6\%$), критерій Т коливався від рівня остеопенії (-1,3) до рівня остеопорозу (-2,8). Коефіцієнт кореляції між показниками УЗДМ і візуальною оцінкою епіфізарного остеопорозу кистей склав $r=0,62$, що свідчить про значну подібність змін губчастої тканини в різних відділах скелета (кисть і п'ятова кістка). Між губчастою і кортикальною речовиною кісток подібного відношення не встановлено і коефіцієнт кореляції $r=0,22$ (дуже слабкий рівень кореляції). Виявлені зміни можна пояснити своєчасним формуванням кортикального шару у більшості хворих із СПТ, при відставанні побудови губчастої тканини і більшого впливу гормональних порушень на губчасту речовину кістки.

У пацієнтів 18-25 років на фоні диспластичного остеохондрозу були визначені точки скостеніння апофізів тіл хребців, що свідчить про затримку розвитку локального кісткового віку хребців на 3-4 роки, крім того у таких хворих визначались сколіотичні деформації постави (57,1%).

Коефіцієнт кореляції між показниками УЗДМ і даними рентгенологічного обстеження стосовно виявлення остеопорозу в хребті склав $r=0,78$ – дещо вище, ніж за рентгенограми кистей.

Висновки. Таким чином, за допомогою використаних методів встановлено особливості структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих з синдромом Шерешевського-Тернера при різних його цитогенетичних варіантах. Отримані результати про розповсюдженість порушень кісткової структури у хворих з синдромом Шерешевського-Тернера допоможуть при створенні програм профілактики розвитку остеопорозу при цій патології з використанням досить поширених методів без застосування складних і коштовних приладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гречаніна О. Я. Сучасний погляд на спадково обумовлені форми остеопорозу / О. Я. Гречаніна // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2004. – № 17. – С.82–106.
2. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 144 с.
3. Дедов И. И. Новые технологии в диагностике и лечении низкорослости у детей / И. И. Дедов, В. А. Петеркова // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 70–72.
4. Жуковский М. А. Нарушения полового развития / М. А. Жуковский, Н. Б. Лебедев, Т. В. Семичева. – М. : Медицина, 1989. – 269 с.
5. Ковальчук Л. Я. Проблеми остеопорозу / Л. Я. Ковальчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 446 с.
6. Поворознюк В. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок із синдромом Тернера / В. В. Поворознюк, Л. І. Бондаренко, О. В. Бондаренко // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 4–8.
7. Спадкові захворювання і остеопороз / монографія под ред. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Романенко О.П. – Харків: Видавництво ХНАДУ, 2011. – 610с.

Е.В. Бугайова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Резюме. В статье «Эффективность использования современных методов диагностики остеопороза при синдроме Шерешевского-Тернера» представлены данные по оценке и сравнению диагностической значимости современных методов диагностики остеопороза при синдроме Шерешевского-Тернера с целью раннего выявления и адекватного прогнозирования.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера; остеопороз; методы диагностики.

E.V. Bugaeva

EFFICACY OF USING METHODS OF DIAGNOSING OSTEOPOROSIS IN THE SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME

Summary. In the article «Efficacy of using methods of diagnosing osteoporosis in the Shereshevsky-Turner syndrome» data of estimation and comparison of diagnostic significance of modern diagnostic methods of osteoporosis at the Turner-syndrome are presented in the article with the purpose of early detection and adequate prognosing.

Key words: the Turner-syndrome; osteoporosis; diagnostic methods.

Надійшло до редакції 03.04.2018 р.

Підписано до друку 04.05.2018 р.