

МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Крись-Пугач А.П., Гук Ю.М., Магомедов О.М., Зима А.М., Кінча-Поліщук Т.А., Зотя А.В.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ», м. Київ

Резюме. У роботі представлені різні погляди на характер змін кісткового обміну при недосконалому остеогенезі та доведена необхідність подальшого вивчення метаболізму сполучної тканини, зокрема колагену I типу. На основі власних досліджень показників кісткового метаболізму в 22 пацієнтів з різними типами недосконалого остеогенезу автономно встановлено характер порушень, що відбуваються в кістковій тканині, доведено, що при загальному посиленні швидкості кісткового обміну ступінь підвищення кісткоутворення перевищує ступінь підвищення остеорезорбції. Вираженість наявних змін кісткових маркерів напряму залежить від типу захворювання.

Вступ

Одним з найбільш розповсюджених спадкових системних захворювань скелета людини, що відносяться до великої групи колагенопатій, є недосконалий остеогенез (НО), для якого характерні вроджені глибокі зміни метаболізму кісткової тканини та, як наслідок, порушення її структури, розвиток системного остеопорозу, численні патологічні переломи кісток та вісьові деформації кісток кінцівок; втрата пацієнтом функції ходи, опори та самообслуговування.

Відомо, що метаболізм кісткової тканини об'єднується поняттям ремодельовання та характеризується двома різнонаправленими процесами, а саме створенням «нової» кісткової тканини остеобластами та деградацією «старої» остеокластами, а швидкість утворення чи руйнування її матриксу фахівці оцінюють за зміною активності специфічних кісткових ферментів, задіяних у метаболічних процесах, чи шляхом вимірювання компонентів, що потрапляють у кров під час синтезу чи резорбції кістки [1–3].

На сьогоднішній день для вивчення метаболізму кісткової тканини використовують дослідження маркерів синтезу та резорбції кістки за допомогою різноманітних аналізаторів та імунофлюоресцентних методик, проте слід розуміти, що в патологічних умовах, коли процеси перебудови кісткової тканини змінені, кожний з маркерів буде відображати ступінь розбалансованості біохімічних процесів відповідної ланки метаболізму органічної основи [4–7].

Першу спробу дослідити кістковий обмін у пацієнтів на недосконалий остеогенез провели відомі радянські патологи Русаков А.В. та Виноградова Т.П. у 1962 році; вони на підставі своїх патоморфологічних досліджень констатували,

що основною патогенетичною ланкою цієї хвороби є зниження остеобластичної функції кістки при її нормальній резорбції. Інша відома дослідниця Косинська Н.С. у 1966 р. на підставі вивчення рентгенологічної картини захворювання стверджувала, що в пацієнтів з недосконалим остеогенезом переважають процеси остеорезорбції над процесами кісткоутворення, внаслідок чого розвивається остеопороз та тяжкі клініко-ортопедичні прояви. Проте, результати досліджень цих науковців базувались лише на констатації патоморфологічної та рентгенологічної картин.

Починаючи з кінця ХХ сторіччя, в зв'язку з відкриттям нових можливостей у дослідженні колагену I типу шляхом вимірювання речовин, які формуються при його утворенні та деградації, з'явилися нові перспективи в оцінці метаболізму сполучної тканини. Погляди сучасних закордонних дослідників кісткового метаболізму при недосконалому остеогенезі розійшлися: деякі з них (Marini J.C., Bordenick S. et al., 1993) свідчать про зниження рівня кісткоутворення та остеорезорбції, інші (Braga V., Gatti D., Rossini M., 2004) вказують на нормальні показники; проте і ті, й інші вважають, що швидкість кісткового ремодельовання в цієї категорії пацієнтів значно підвищена.

У зв'язку з вищевикладеним, нами вперше на теренах колишнього СРСР проведено комплексне дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини та її метаболізму із застосуванням маркерів IV покоління (PINP, β -СТх, остеокальцин (ОК)) залежно від типу захворювання. На наш погляд, саме дослідження кісткових маркерів метаболізму у хворих на недосконалий остеогенез дозволяє об'єктивно оцінити структурно-функціональний стан кісткової

тканини в них; встановити швидкість обмінних процесів у кістковій тканини, темпи втрати кісткової маси та спрогнозувати ризик виникнення патологічних переломів.

Матеріал та методи

Під нашим спостереженням у ДУ «ІТО НАМНУ» із 2009 по 2013 роки знаходилося 22 пацієнта, яким проводилось дослідження кісткового метаболізму за допомогою маркерів ІV покоління. Розподіл за типами ураження був наступним: 7 хворих – з І типом НО, 13 – із ІІІ типом НО, та 2 – із ІV типом НО за D. Sillence (1982). Кістковий метаболізм вивчався шляхом дослідження маркерів кісткового обміну згідно рекомендацій Міжнародної організації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) шляхом імуноферментного аналізу на аналізаторі «ELECSYS» фірми ROCHE (Roche Diagnostics, Німеччина) в умовах лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України» за допомогою тест-систем Cobas. Серед маркерів кісткоутворення визначали пропептиди проколагену І типу (P1NP), стан остеорезорбції відображав рівень β -СТх у сироватці крові. Рівень остеокальцину (ОК) визначали з метою оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини.

Результати та обговорення

Дослідження маркерів кісткового обміну (табл. 1) довело, що в усіх випадках відзначалось значне підвищення всіх показників кісткового обміну: швидкості ремоделювання – остеокальцину; кісткоутворення – P1NP та кісткової резорбції – β -Cross Laps або β -Стх, проте ступінь збільшення кісткоутворення завжди переважав над збільшенням остеорезорбції. При цьому слід зазначити, що ступінь зростання показників на пряму залежала від типу НО та тяжкості ураження.

Так, нами встановлено, що інтенсивність кісткового обміну була значно підвищена та залежала від типу НО, рівень ОК при І та ІІІ типах був змінений суттєво, його коливання були від 44,49 ng/ml до 285,40 ng/ml та відповідали в середньому при І типі 101,28 ng/ml та при ІІІ – 169,07 ng/ml, що дорівнювало підвищенню в 2,2 та 4,2 рази відповідно (табл. 1, рис. 1). Тільки у хворої 34-х років швидкість кісткового обміну була 34 ng/ml, що пояснюється віковим сповільненням кісткового обміну. Швидкість кісткового обміну при ІV

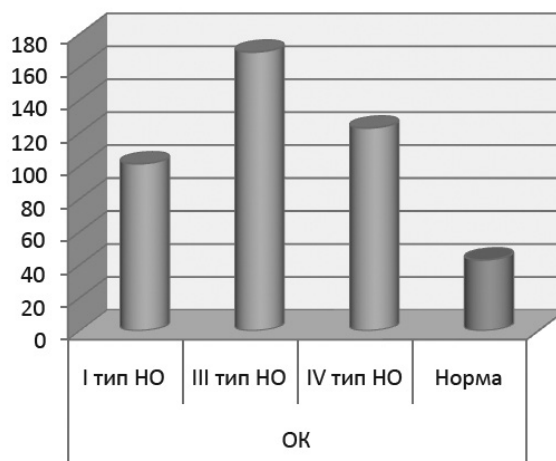


Рис. 1. Зміни остеокальцину в сироватці крові пацієнтів з різними типами недосконалого остеогенезу.

типі підвищувалась до 123,6 ng/ml, що відповідало підвищенню майже в 3 рази.

Також нами встановлено, що при всіх типах НО підвищувався рівень P1NP; при І типі (272,42 ng/ml) – у 2,7 рази, а при ІІІ (442,50 ng/ml) – майже в 5 разів, при ІV (528,95 ng/ml) – більш ніж у 5 раз (табл. 1, рис. 2).

Інтенсивність остеорезорбції за даними рівня β -Стх при І та ІІІ типах НО коливалася від 0,703 ng/ml до 1,02 ng/ml та від 0,985 ng/ml до 2,52 ng/ml та складала в середньому при І типі 1,152 ng/ml та при ІІІ – 1,333 ng/ml (табл. 1, рис. 3). Ці показники відповідали підвищенню рівня β -Стх при І та ІІІ типі майже в 2,5 рази, при ІV типі дані були сумнівні в зв'язку з малою кількістю обстежень, але потрібно зауважити, що в 2 хворих із цим типом, які були обстежені, підвищення рівня резорбції було незначним – у 1,1 раз (табл. 1, рис. 3), що, мабуть, пов'язане з доброякісним варіантом клінічного перебігу цього типу захворювання.

Таким чином, відзначається залежність ступеня підвищення рівня кісткоутворення, остеорезорбції та швидкості ремоделювання кісткової тканини від типу НО; причому, зміни при доброякісних (І та ІV типи) типах НО були менш виражені, ніж при злоякісному типі недосконалого остеогенезу (ІІІ тип). На нашу думку, отримані зміни можливо пояснити «бажанням» організму сформувати більшу кількість кісткової тканини у відповідь на її структурну та функціональну неповноцінність, проте на формування збільшеної кількості «неякісної» кісткової тканини організм відповідає посиленою остеорезорбцією цієї тканини. Зрозуміло, що всі

Таблиця 1. Кісткові маркери в пацієнтів з різними типами недосконалого остеогенезу

I тип НО				III тип НО				IV тип НО			
<i>PINP</i>	<i>vit. D</i>	<i>OK</i>	β -CTx	<i>PINP</i>	<i>vit. D</i>	<i>OK</i>	β -CTx	<i>PINP</i>	<i>vit. D</i>	<i>OK</i>	β -CTx
108,1	24,3	44,5	0,703	53,2	32,8	34,0	0,985	618,7	38,1	102,9	0,974
161,9	16,9	123,6	0,998	440,2	10,1	128,9	1,89	439,2	34,5	143,1	0,892
202,1	49,9	45,3	0,901	1200	10	138,7	0,959				
144,5	45,4	53,8	0,841	283,9	28,2	153,4	1,05				
715,1	36,5	124,5	3,18	236,2	10,9	84,9	0,743				
538,4	119,7	82,1	1,15	507,4	42,4	156,9	0,925				
110,2	70,1	91,2	1,02	1197	64,9	151,8	0,961				
229,8	64,3	160,6	0,741	157,3	60,4	198,6	1,52				
241,7	78,4	186	0,895	179,5	54,8	285,4	2,52				
				432,5	10,0	273,9	1,73				
				180,4	56,3	253,4	1,38				
272,4	56,2	101,3	1,159	442,5	34,6	169,1	1,333	528,9	36,3	123	0,933

Примітки: нормативні значення *PINP* – 20–100 ng/ml; вітамін D – 50–100 нмоль/л; *OK* – 11–43 ng/ml; β -CTx – <0,573 pg/ml.

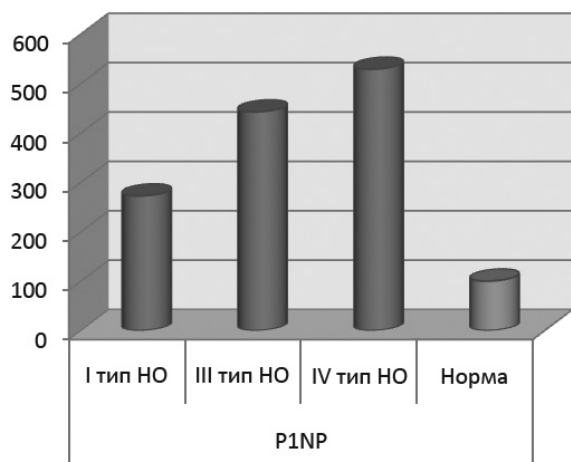


Рис. 2. Зміни рівня P1NP у сироватці крові пацієнтів з різними типами недосконалого остеогенезу.

ці зміни призводять до посилення швидкості ремоделювання кісткової тканини, відображенням якої є підвищення рівня *OK* при всіх типах НО, яке свідчить також і про залученість у патогенез недосконалого остеогенезу неколагенових білків.

Незважаючи на те, що отримані дані дещо суперечать висновкам досліджень деяких закордонних фахівців, ми вважаємо, що в пацієнтів, хворих на НО, присутні значні порушення та розбалансування кісткового метаболізму, а ступінь цих порушень залежить від типу НО;

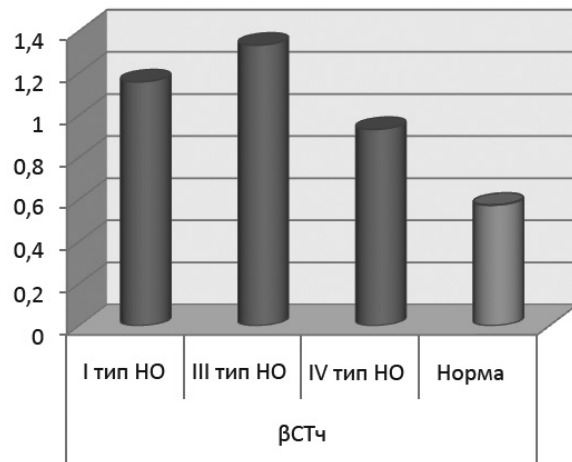


Рис. 3. Зміни рівня β -CTx у сироватці крові пацієнтів з різними типами недосконалого остеогенезу.

об'єднуючими рисами метаболічних змін для всіх типів є прискорення швидкості ремоделювання та підвищення рівня процесів кісткоутворення й остеорезорбції.

Висновки

1. Рівень кісткових маркерів при недосконалому остеогенезі об'єктивно відображає метаболізм кісткової тканини залежно від типу захворювання та є базисним у призначенні антиостеопоротичної терапії в цієї категорії пацієнтів.

2. Підвищення рівня остеокальцину при всіх типах захворювання в декілька разів у сироват-

ці крові свідчить як про прискорення кістково-го ремоделювання, так і про залученість у патогенез недосконалого остеогенезу неколагенових білків.

3. Виявлене при всіх типах недосконалого остеогенезу підвищення рівня P1NP у 5 разів свідчить про посилення процесів кісткоутворення, а підвищення рівня β -Cross Laps у сироватці крові в 2,5 рази – про посилення процесів остеорезорбції.

4. Встановлено, що вираженість змін кісткових маркерів залежить від типу захворювання – при I та III типах вони були значними, при IV типі – незначні, а підсилення процесів кісткоутворення завжди переважає над підсиленням процесів остеорезорбції.

Література

1. Lehman H.W. et al. Osteogenesis imperfecta // Actuaes Therapiekonzept Monatssehr Kinderheild. – 2000. – 148. – P. 1024–1029.
2. Baujat G., Lebre A.S., Cormier-Daire V., Le Merrer M. Osteogenesis imperfecta, diagnosis information (clinical and genetic classification) // Arch Rediart. – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 789–791.
3. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз / Спб.: ЗАО “Издательство БИНОМ”, 2000. – С. 75–77; 85–109.
4. Баранов А.А., Шеплягина Л.А., Баканов М.И. и др. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей // Рос. педиатр. журн. – 2002. – №3. – С. 7–12.
5. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Сывороточные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №1. – С. 24–26.
6. Demers L.M., Costa L., Laption A. Biochemical markers and skeletal metastases // Clin. Orthop. – 2003. – Vol. 415, №7. – P. 138–147.
7. Dempster D.W., Coe F.L., Favus M.J. Bone remodeling // Disorders of bone and mineral metabolism. – NewYork: RavenPress, 1988. – P. 45–93.

МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Крысь-Пугач А.П., Гук Ю.Н., Магомедов А.М., Зима А.М., Кинчая-Полищук Т.А., Зотья А.В.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ», Киев

Резюме. В работе представлены разные взгляды на характер изменений костного обмена при несовершенном остеогенезе и доказана необходимость дальнейшего изучения метаболизма соединительной ткани, в частности коллагена I типа. На основании собственных исследований показателей костного обмена у 22 пациентов с разными типами несовершенного остеогенеза авторами установлен характер нарушений, которые происходят в костной ткани, доказано, что при общем усилении скорости костного обмена степень увеличения костеобразования преобладает над степенью увеличения остеорезорбции. Выраженность изменений костных маркеров напрямую зависит от типа заболевания.

BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS IMPERFECTA

Krys-Pugach A.P., Hooke N., Magomedov A.M., Winter A.M., Kincha-Polishchuk T.A., Zotyia A.V.

«Institute of Traumatology and Orthopedics», Kiev

Summary. The paper presents different views on the nature of changes in bone metabolism in osteogenesis imperfecta and proved the need for further study of the metabolism of connective tissue, particularly collagen type I. On the basis of their own research indicators of bone turnover in 22 patients with different types of osteogenesis imperfecta authors established nature of violations that occur in the bone, it is proved that the overall rate of bone strengthening obmela degree of increase bone formation predominates over the degree of increase of osteorezorbition. Intensity changes in bone markers directly depends on the type of disease.