

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ФІБРОЗНУ ДИСПЛАЗІЮ

Гук Ю.М., Кінча-Поліщук Т.А., Олійник Ю.В., Зима А.М.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Резюме. У роботі представлені результати досліджень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з фіброзною дисплазією шляхом вивчення денситометричних показників (15 пацієнтів) та маркерів кісткового обміну (12 пацієнтів) у віці від 9 до 29 років. Встановлено наявність змін у структурі кісткової тканини в 33,4% хворих. Зміни показників кісткового обміну виявлені в 91,6% хворих, а ступінь виявлених змін залежав від форми захворювання. При поліосальній формі фіброзної дисплазії відзначено підвищення показників кісткоутворення (P1NP), кісткової резорбції (β -СТх) та ремоделювання (остеокальцин) у порівнянні з моноосальною формою фіброзної дисплазії. Показники кісткоутворення були значно збільшені при поліосальній формі захворювання. Показники остеорезорбції були також підвищені, але однаковою мірою як при моноосальній, так і при поліосальній формі захворювання. Виявлені порушення в структурно-функціональному стані кісткової тканини в пацієнтів з фіброзною дисплазією відображають системну відповідь організму на локальні зміни біохімічних процесів в осередках фіброзної дисплазії, які пов'язані з підвищеною проліферацією клітин остеобластичної лінії носіїв GNAS мутації та «бажанням» організму позбутися патологічної фіброзної тканини в кістці й замінити її на нормальну кісткову тканину. Дані процеси призводять до підвищення циклу ремоделювання, показники якого значною мірою були підвищені у хворих з більшою кількістю осередків диспластичної «кісткової» тканини (поліосальна форма).

Ключові слова: фіброзна дисплазія, кісткова тканина, двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія, маркери кісткового метаболізму.

Вступ

Фіброзна дисплазія (ФД) як вада розвитку кісток скелета, вперше описана Lichtestein (1938), який запропонував виділити дане захворювання в окрему нозологічну одиницю [8]. За більш ніж півсторічну історію досліджень та нестабільність терміну, на теперішній час дана назва залишається загально визнаною у усьому світі, незважаючи на невідповідність цього терміну морфологічним змінам, які спостерігаються в осередках ураження кісток скелета [1].

За МКХ 10, фіброзна дисплазія відноситься до остеохондродисплазій (Q78.1), а саме до розділу вроджених аномалій (вад розвитку) кістково-м'язової системи (Q65-79). Захворювання має вроджений, неспадковий характер.

Генетичні та молекулярні дослідження останніх років дозволили встановити деякі етіопатогенетичні ланки розвитку фіброзної дисплазії. Так достеменно відомо, що причиною виникнення даного захворювання є мутації в гені GNAS локалізованого в 20 хромосомі [6]. Мутації, які призводять до заміни аргініну чи глутаміну в альфа-субодиниці білка GS (мембранного білка клітин, який є універсальним посередником при передачі гормональних сигналів від рецепторів клітинної мембрани до ефекторних білків), призводять до порушення ГТФазної активності цього білка й, як наслідок, до постійної стимуляції

аденілат-циклази (навіть за відсутності ліганду) та збільшення рівня синтезу цАМФ у клітині, що у свою чергу запускає механізм автономної проліферації (ділення) клітин – носіїв GNAS мутації [9]. Збільшена проліферація мутуваних остеогенних клітин в осередках ФД пояснює прогресуючий характер захворювання.

Фіброзна дисплазія може вражати тільки одну кістку (моноосальна форма) або декілька кісток скелета (поліосальна форма); за розповсюдженням у кістці може бути осередковою чи дифузною [1]. Поєднання фіброзної дисплазії кісток скелета з ендокринопатією та гіперпігментацією шкіри виділено в окремий синдром, який визначений у літературі як синдром Олбрайта [7].

Рентгенологічна картина захворювання залежить від ступеня мінералізації осередка ФД, який може мати вигляд як кистовидного утворення з гомогенною структурою у вигляді «матового скла», так і множинних кістозних утворень різної форми та розмірів, які розташовуються інтрамедулярно та інтракортикально, іноді збільшуючи в об'ємі кістку [3]. Змінена структура кістки в осередках ФД, яка залишається на все життя, призводить до втрати її біомеханічних властивостей, є причиною патологічних переломів та деформацій, частота виникнення яких

складає 30-85% [1, 2], що зумовлює клінічну картину та значно ускладнює перебіг захворювання.

На підставі патоморфологічної картини, а саме волокнистої (колагенової) матриці з безладно орієнтованими примітивними кістковими балочками, кількість та зрілість яких може бути різною [3], остаточно встановлюється діагноз фіброзної дисплазії. У літературних джерелах зустрічаються досить яскраві описи патоморфологічного зображення при даному захворюванні: кістка у вигляді «китайських ієрогліфів», «абеткового супу», «шкіри шарпея» [2, 6].

Таким чином, все вище викладене свідчить про значний прогрес у розумінні етіопатогенетичної суті захворювання, вивченні рентгенологічної та патоморфологічної картини, створенні практичної класифікації, яка дозволяє диференційовано підійти до вибору методики лікування.

Проте нез'ясованими залишаються питання, щодо наявності порушень загального метаболізму та змін у кістковій тканині з точки зору системної відповіді організму при даному розладі ембріогенезу. Аналізуючи літературні дані, ми не знайшли відповіді на запитання: чи будуть виявлені зміни залежати від тяжкості ураження скелета? Чи є необхідність медикаментозної корекції виявлених порушень у даного контингенту хворих? Це спонукало нас до більш ретельного вивчення даного захворювання з позицій дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини та можливої їх корекції.

Відомо, що структурно-функціональний стан кісткової тканини включає в себе показники, що несуть відображення механічних та біохімічних властивостей кістки, а також її динамічні характеристики. Найбільш доступними та інформативними для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини вважаються денситометричний та біохімічний методи дослідження [5].

Мета – дослідити структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з різними формами фіброзної дисплазії методом рентгенівської денситометрії та вивчення маркерів кісткового обміну.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням у ДУ «ІТО НАМНУ» із 2009 по 2014 рік перебували 15 пацієнтів з фіброзною дисплазією (8 хворих чоловічої статі, 7 – жіночої статі). Вік хворих становив від 9 до 29 років. Хворі розподілені за віком на 3 групи (9-15 рр. – 1 хворий; 16-20 рр. – 9 хворих; 21-

28 рр. – 5 хворих). Розподіл хворих за формами ураження: 9 хворих із моноосальною формою, 6 – із поліосальною формою фіброзної дисплазії.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводилось шляхом вивчення рентгенденситометричних показників за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті DXA компанії GE Medikal System, LUNAR. У хворих до 20 років визначався Z-критерій поперекового відділу хребта (відхилення МЩКТ пацієнта від середньої статистичної норми для здорових дітей цього віку та статі). У хворих старше 20 років із ФД визначали Т-критерій проксимального відділу хребта та проксимальних відділів стегнових кісток (відхилення індивідуального показника МЩКТ від пікової кісткової маси у осіб відповідної статі).

Маркери кісткового обміну досліджені в 12 хворих (7 хворих чоловічої статі, 5 – жіночої). Вік хворих становив від 9 до 29 років. 3 моноосальною формою захворювання – 6 хворих; з поліосальною формою – 6 хворих. Дослідження проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Elecsys фірми Roche (Roche Diagnostics, Німеччина) в умовах лабораторії клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» за допомогою тест-систем Cobas.

Кістковий метаболізм вивчався шляхом дослідження маркерів кісткоутворення (total P1NP), остеорезорбції (b-CrossLaps (β-CTx)) та циклу ремоделювання (остеокальцин). Також досліджували рівень 25 (ОН) вітаміну D (вітамін D загальний), як маркера гормональної ланки ремоделювання кісткової тканини, та рівень паратгормону сироватки крові.

Результати та обговорення

Дослідження МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки (рекомендації International Osteoporosis Foundation) є «золотим» стандартом при рентгенденситометрії (DEXA) у дорослих пацієнтів. Величина відхилення Т-критерію дозволяє кількісно відрізнити варіант норми ($<(-1,0)$ SD), остеопенію (від $(-1,0)$ SD до $(-2,5)$ SD) та остеопороз ($\leq(-2,5)$ SD). У дітей та підлітків МЩКТ слід оцінювати за показниками Z-критерію поперекового відділу хребта та усього скелета (без урахування показників МЩКТ кісток черепа). Згідно з останніми дослідженнями Міжнародного товариства із клінічної денситометрії (ISCD),

рентгенденситометрія проксимальних відділів стегнових кісток у дітей малоінформативна (на противагу дослідженням МЩКТ у дорослих пацієнтів) у зв'язку зі значною варіабельністю показників даної ділянки скелета та низькою відтворюваністю результатів досліджуваних зон [4].

При аналізі денситометричних показників (Z-критерій або T-критерій залежно від віку пацієнта) коливання були в межах референтних значень у 10 хворих (66,6%). У 4 хворих (26,6%) виявлено зниження T-критерію від (-1,3) до (-1,7) SD (у 2-х хворих з моноосальною формою, у 2-х – із поліосальною формою). У 1 хворого (6,7%) із поліосальною формою ФД та масивними ураженнями кісток нижніх кінцівок виявлено зниження T-критерію до (-2,6) SD.

На сьогоднішній день найбільш чутливими та специфічними маркерами, значення та зміни яких дозволяють отримати безпосередню уяву про стан метаболізму кісткової тканини та процеси її ремоделювання, вважають: пропептиди проколагену I типу – total P1NP (маркер кісткоутворення), b-CrossLaps (β -СТх) (маркер остеорезорбції), остеокальцин (маркер швидкості ремоделювання), рівень яких вивчався у хворих з ФД. Для комплексної оцінки обміну кісткової тканини слід досліджувати рівень 25 (ОН) вітаміну D (вітамін D загальний) як маркера гормональної ланки ремоделювання кісткової тканини та рівень паратгормону сироватки крові.

Дослідження маркерів кісткового обміну довели наявність у 11 хворих (91,6%) порушень процесів кісткоутворення, остеорезорбції та швидкості ремоделювання кісткової тканини. Встановлено, що підвищення інтенсивності кіст-

кового обміну залежало від форми захворювання. У хворих з поліосальною формою ФД спостерігалось значне збільшення показників кісткоутворення (P1NP) від 210,7 ng/ml до 883,9 ng/ml, в середньому вони відповідали 499,4 ng/ml, що перевищувало норму в 1,8 та 15,2 рази відповідно. При моноосальній формі показники P1NP також були збільшені в межах від 61,8 ng/ml до 87,25 ng/ml (у середньому 71,5 ng/ml) у 1,5 рази (рис. 1).

Показники остеорезорбції (β -СТх) у хворих із ФД також були збільшені при поліосальній формі – від 0,62 ng/ml до 1,64 ng/ml (у середньому 1,04 ng/ml), що перевищувало норму від 1,1 до 1,9 разів відповідно; при моноосальній формі – показники остеорезорбції були в межах від 0,46 ng/ml до 0,85 ng/ml (в середньому 0,67 ng/ml), що було вище норми в 1,4 рази (рис. 2).

Показники швидкості ремоделювання (остеокальцин) були значно збільшеними в усіх хворих з поліосальною формою ФД – від 36,04 ng/ml до 132,5 ng/ml (в середньому 124,01 ng/ml), що було вище норми від 1,1 до 4,2 разів. При моноосальній формі показники остеокальцину були в межах нормальних референтних значень (рис. 3).

У 10 хворих (83,3%) відзначене зниження показника 25 (ОН) вітаміну D; з них у 3 хворих (30%) – дефіцит вітаміну D; у 7 хворих (70%) – недостатність вітаміну D (рис. 4). Показники паратгормону (інтактного) не виходили за межі нормальних референтних значень в усіх випадках.

Наші дослідження вказують на наявність порушення метаболізму кісткової тканини у 91,6% хворих з фіброзною дисплазією, ступінь якої залежав від форми ураження. Значне підвищення

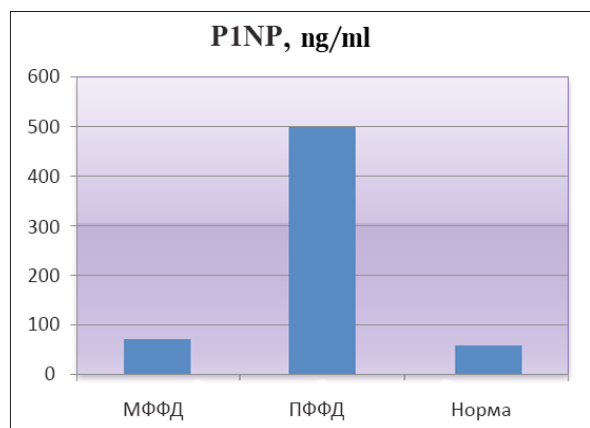


Рис. 1. Рівень P1NP у сироватці крові з різними формами фіброзної дисплазії.

Примітки: МФФД – моноосальна форма ФД; ПФФД – поліосальна форма ФД.

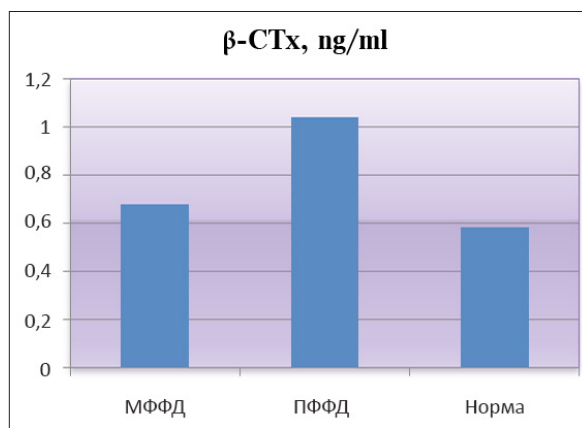


Рис. 2. Рівень β -СТх у сироватці крові з різними формами фіброзної дисплазії.

Примітки: МФФД – моноосальна форма ФД; ПФФД – поліосальна форма ФД.

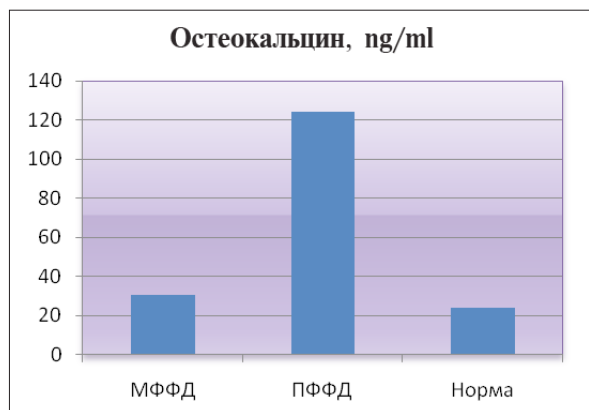


Рис. 3. Рівень остеокальцину в сироватці крові у хворих з різними формами фіброзної дисплазії.

Примітки: МФФД – моноосальна форма ФД; ПФФД – поліосальна форма ФД.

інтенсивності кісткового обміну спостерігалось у хворих з поліосальною формою ФД, при якій показники кісткоуворення значно переважали показники остеорезорбції (від 1,8 до 15,2 разів). У хворих з моноосальною формою ФД було незначне підвищення показників як кісткоутворення, так і остеорезорбції (до 1,4-1,5 разів). Швидкість кісткового обміну була значно вища у хворих з поліосальною формою захворювання (до 4,2 разів), проте була незмінна у хворих з моноосальною формою. Зниження показників віт. D відзначено у 83,3% хворих (з них у 1/3 хворих до рівня дефіциту).

Виявлені зміни кісткового обміну у хворих на фіброзну дисплазію у вигляді посилення процесів кісткоутворення та остеорезорбції були в рази більше при поліосальній, ніж при моноосальній формі, що на нашу думку відображає системну відповідь організму на локальні зміни біохімічних процесів в осередках ФД (збільшена проліферація клітин остеобластичної лінії носіїв GNAS мутації) та «бажання» організму позбавитися від патологічної й замінити її на нормальну кісткову тканину. Зрозуміло, що дані процеси призводять до прискорення ремоделювання, швидкість якого значно більша у хворих з більшою кількістю патологічних осередків диспластичної «кісткової» тканини (поліосальна форма ФД).

Таким чином, на сьогоднішній день фіброзну дисплазію як при моноосальній, так і при поліосальній формі можна охарактеризувати змінами СФСКТ, про що свідчать зміни денситометричних показників Т-критерію в 33,4% та показників маркерів кісткового обміну в 91,6% хворих.

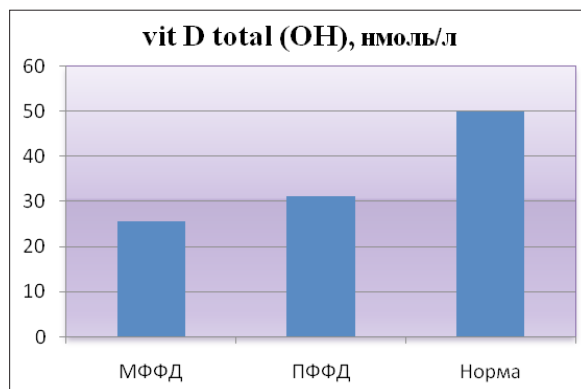


Рис. 4. Рівень 25 (ОН) вітаміну D (вітамін D загальний) у сироватці крові з різними формами фіброзної дисплазії.

Примітки: МФФД – моноосальна форма ФД; ПФФД – поліосальна форма ФД.

Все вище викладене спонукає нас до більш поглибленого вивчення СФСКТ у хворих на ФД та збільшення масиву спостережень з метою можливої медикаментозної корекції виявлених порушень.

Висновки

Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини об'єктивно відображають стан кісткового обміну у хворих на ФД і вказують на наявність змін при обох формах ФД.

За даними рентгенівської денситометрії виявлені незначні порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з моноосальною й більш виражені – з поліосальною формою ФД.

За даними дослідження маркерів кісткового обміну (P1NP, β -СТх, остеокальцин) при моноосальній формі захворювання спостерігалися мінімальні порушення кісткового обміну.

При поліосальній формі відзначено значне підвищення показників кісткового обміну (кісткоутворення та кісткової резорбції) в 91,6% хворих, що вказує на системність ураження кісткової тканини.

Література

1. Волков М.В. Болезни костей у детей. / М., Медицина, 1985. – С. 212-226.
2. Дольницький О.В., Галаган В.О., Ромадіна О.В. Вроджені вади розвитку. Основи діагностики та лікування. / Київ, 2009. – С. 516-523.
3. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. / СПб., Фолиант, 2007. – С. 243-249.
4. Поворознюк В.В. Роль двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей та підлітків (за рекомендаці-

- ями міжнародного товариства з клінічної денситометрії – ISCD) // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – 5, №1 – С. 55-56.
5. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Спб.: ЗАО «БИНОМ». – 2000. – С. 75-77, 85-109.
6. DiCaprio M.R., Enneking W.F. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment // J Bone Joint Surg Am. – 2005. – 87. – P. 1848-1864.
7. Dumitrescu C.E., Collins M.T. McCune-Albright syndrome // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – 3 (12). – doi: 10.1186/1750-1172-3-12.
8. Lichtenstein L. Poliostotic fibrous dysplasia // Arch Surg. – 1938. – 36. – P. 874-879.
9. Lietman S.A., Schwindinger W.F., Levine M.A. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2007. – 4 (4). – P. 380-385.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Гук Ю.Н., Кинча-Полищук Т.А.,
Олейник Ю.В., Зима А.Н.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ», Киев

Резюме. В работе представлены результаты исследований структурно-функционального состояния костной ткани у больных с фиброзной дисплазией путем определения денситометрических показателей (15 пациентов) и маркеров костного обмена (12 пациентов) в возрасте от 9 до 29 лет. Наличие изменений в костной структуре выявлено у 33,4% пациентов. Изменения показателей костного метаболизма выявлено у 91,6% пациентов, а степень нарушений зависела от формы заболевания. При полиоссальной форме отмечено повышение показателей костеобразования (P1NP), костной резорбции (β -СТх) и цикла ремоделирования (остеокальцин) по сравнению с монооссальной формой фиброзной дисплазии. Показатели костеобразования при полиоссальной форме значительно превышали показатели при монооссальной форме. Показатели остеорезорбции также были повышены, но в одинаковой мере при обеих формах заболевания. Выявленные изменения в структурно-функциональном состоянии костной ткани у пациентов с фиброзной дисплазией отображают системный ответ организма на локальные изменения биохимических процессов в очагах фиброзной дисплазии, связанных с повышенной пролиферацией клеток остеобластической линии носителей GNAS мутации и «желанием» организма заменить патологическую фиброзную ткань в кости на костную. Данные процессы приводят к усилению цикла ремоделирования, показатели которого в большей степени были повышены у пациентов с большим количеством очагов диспластической «костной» ткани (полиоссальная форма).

Ключевые слова: фиброзная дисплазия, костная ткань, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, маркеры костного ремодифицирования.

STRUCTURAL-FUNCTIONAL BONE STATE IN FIBROUS DYSPLASIA

Guk Y.M., Kincha-Polishchuk T.A., Oliynyk Y.V.,
Zima A.M.

*Institute of traumatology and orthopedics NAMS
of Ukraine, Kyiv*

Summary. Structural-functional bone state was studied in fibrous dysplasia patients by the densitometric al data and markers of bone metabolism (15 and 12 patients respectively, 9-29 years). Bone structure changes were found in 33.4% of patients. Changes in bone metabolism were detected in 91.6% of patients, and the degree of impairment depended on the form of a disease. Bone formation (P1NP), resorption (β -CTx) and remodeling cycle (osteocalcin) indexes were shown to be increased in the polyostotic form of the disease in comparison to monoostotic form. Bone formation indicators were significantly higher in the polyostotic form of the fibrous dysplasia than in monostotic. Osteoresorption indicators were also elevated, but equally in both forms of the disease. Detected structural-functional bone tissue state changes in patients with fibrous dysplasia reflect a systemic response of the organism to local biochemical changes in the fibrous dysplasia lesions. Biochemical changes are associated with increased cell proliferation of the osteoblastic GNAS mutation carrier cell line and abnormal fibrous tissue replacement with the normal bone. These processes lead to the increase of the bone remodeling, it's indexes were elevated in patients with a larger number of dysplastic «bone» tissue lesions (polyostotic form).

Key words: fibrous dysplasia, bone tissue, dual-energy X-ray absorptiometry, markers of bone metabolism.