

ВЛАСНИЙ ДОСВІД ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ЕЛЕРСА-ДАНЛОСА

Дем'ян Ю.Ю., Гук Ю.М., Магомедов О.М., Зима А.М., Чеверда А.І., Кінча-Поліщук Т.А., Балацька Н.І.¹

*ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ
1 ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ*

Резюме. Мета дослідження – шляхом дослідження показників маркерів кісткового метаболізму та вітаміну 25(OH)D у хворих з синдромом Елерса-Данлоса (СЕД) вивчити особливості метаболізму кісткової тканини та обґрунтувати створення системи медикаментозної корекції порушень.

Матеріали і методи. В основу роботи покладений аналіз результатів обстеження 12 пацієнтів з різними типами синдрому Елерса-Данлоса віком від 3 до 10 років (чоловічої статі – 8, жіночої – 4 пацієнта), які знаходились на лікуванні в ДУ «ІТО НАМНУ» від 2005 до 2015 року.

Для визначення типу СЕД використовували класифікацію Beighton, 1998 [3]: з гіпермобільним типом було 10 пацієнтів, з класичним – 2. Кістковий метаболізм вивчали шляхом дослідження маркерів кісткового обміну згідно рекомендацій Міжнародної організації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) з використанням імуноферментного аналізу на аналізаторі «ELECSYS» фірми ROCHE (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест систем cobas в умовах біохімічної лабораторії ДУ «ІТО НАМНУ» та лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України». Серед маркерів кісткоутворення визначали рівень пропептидів проколагену I типу (PINP); стан остеорезорбції відображав рівень β -СТх у сироватці крові; рівень остеокальцину (OC) – швидкість ремоделювання кісткової тканини.

Результати. Зміни рівня кісткових маркерів IV покоління та вітаміну 25(OH)D у більшості пацієнтів свідчать про порушення метаболізму кісткової тканини при СЕД, у тому числі синтезу та розпаду колагену I типу, дисбаланс процесів кісткоутворення та остеорезорбції; різнонаправленість змін кісткоутворення, підвищення рівня остеорезорбції у більшості пацієнтів, прискорення швидкості ремоделювання при обох типах СЕД, зниження концентрації вітаміну 25(OH)D, яке негативно впливає на процеси формування та мінералізації кісткової тканини. Таким чином все вище викладене вказує на потребу та доцільність розробки системи медикаментозної корекції метаболізму кісткової тканини.

Висновки. Зміни показників кісткових маркерів IV покоління та вітаміну 25(OH)D свідчать про порушення метаболізму кісткової тканини при СЕД, синтез та розпад колагену I типу, дисбаланс процесів кісткоутворення та остеорезорбції.

Вступ

Синдром Елерса-Данлоса (СЕД) є розповсюдженим спадковим захворюванням сполучної тканини з наступними клінічними проявами: гіпереластичність шкіри, гіпермобільність суглобів, утворення синців на шкірі та розвиток різної ортопедичної патології. Характерними проявами з боку опорно-рухового апарату є сколіоз, килеподібна деформація грудної клітки, дисплазія кульшових суглобів, вісьові деформації нижніх кінцівок та деформації стоп, а також можливості поєднання декількох вищеперерахованих ортопедичних проявів у одного хворого, що призводить до порушення функції ходи, опори та, в деяких випадках, до інвалідизації хворого [3, 9, 10].

Згідно класифікації Beighton виділяють 6 основних типів СЕД: класичний, гіпермобільний, судинний, кіфосколіотичний, артрохалазійний, дерматоспараксичний [6, 7, 8]. Згідно сучасних уявлень, всі типи СЕД відносяться до колагенопатій.

Фенотипові ознаки синдрому Елерса-Данлоса подібні до інших колагенопатій, таких як недосконалий остеогенез. Проте при СЕД рідко зустрічаються патологічні переломи кісток та їх вісьові деформації [3, 11, 15].

Гіпермобільний та класичний типи синдрому Елерса-Данлоса є найчастішими його різновидами у групі спадкових захворювань сполучної тканини і характеризуються гіпермобільністю суглобів, слабко вираженою гіпереластичністю шкіри, крихкістю тканин і додатковими скелетно-м'язовими проявами – ці типи складають 90% усіх випадків [17]. Чітких даних щодо поширеності та щорічної захворюваності СЕД невідомо, але теоретично діапазон поширеності становить від 1:5000 до 1:20000 [5].

Судинний тип СЕД є третім у структурі поширеності та вражає 1:250000 осіб [5]. Кіфосколіотичний, артрохалазійний та дерматоспараксичний типи є дуже рідкісними, лише 30 хворих з артрохалазійним типом, 60 з кіфосколіотичним

та 12 з дерматоспараксичним типами захворювання описані у світовій літературі [17].

Класифікація за типами захворювання Beighton базується на наявності так званих великих та малих критеріїв. Великі критерії – ураження шкіри та генералізована гіпермобільність суглобів – є найбільш специфічними, вони рідко зустрічаються у загальній популяції. Малі критерії – періодичні вивихи та хронічні болі у суглобах, позитивний сімейний анамнез – є менш специфічними [6].

Як відомо, метаболізм кісткової тканини, або ремоделювання, характеризується двома різнонаправленими процесами, а саме створенням «нової» кісткової тканини остеобластами та деградацією «старої» остеокластами, анаболізмом та катаболізмом колагену I типу, швидкістю утворення чи руйнування її матриксу [4, 18, 19].

На сьогоднішній день для вивчення метаболізму кісткової тканини використовують дослідження маркерів синтезу та резорбції кістки за допомогою різних аналізаторів та імунофлюоресцентних методик. Проте слід розуміти, що в патологічних умовах, коли процеси перебудови кісткової тканини змінені, кожний з маркерів буде відображати ступінь дисбалансу біохімічних процесів відповідної ланки метаболізму органічної основи [1, 14].

Слід зауважити, що на сьогоднішній день думки провідних дослідників стосовно порушень структурного стану кісткової тканини та її метаболізму відрізняються: одні з них вказують

на відсутність системного остеопорозу та остеопенії у даної категорії пацієнтів [8], проте інші свідчать про наявність остеопенії у хворих з синдромом Елерса-Данлоса [9].

Таким чином враховуючи неоднозначні думки світових науковців, вважаємо необхідним провести вивчення показників маркерів кісткового обміну та дослідити метаболізм кісткової тканини у пацієнтів з різними типами СЕД з метою розробки системи медикаментозної корекції виявлених порушень кісткової тканини.

Матеріал та методи

В основу роботи покладений аналіз результатів обстеження 12 пацієнтів з різними типами СЕД віком від 3 до 10 років (чоловічої статі – 8, жіночої – 4 пацієнта), які знаходились на лікуванні в ДУ «ІТО НАМНУ» від 2005 до 2015 року.

Діагноз синдрому Елерса-Данлоса встановлювали на підставі обстеження пацієнтів: особливостей клінічного перебігу захворювання, рентгенологічного дослідження та консультації генетика.

Для визначення типу СЕД використовували класифікацію Beighton, 1998 [3]: з гіпермобільним типом було 10 пацієнтів, з класичним – 2.

Ступінь гіпермобільності суглобів визначали за шкалою Carter and Wilkinson в модифікації Beighton [3, 4].

Кістковий метаболізм вивчали шляхом дослідження маркерів кісткового обміну згідно рекомендацій Міжнародної асоціації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) з викорис-

Таблиця 1. Показники маркерів кісткового метаболізму у пацієнтів з синдромом Елерса-Данлоса

№	Гіпермобільний тип СЕД				Класичний тип СЕД			
	PINP (N=277-824 ng/ml)	vit D (N=30-50 ng/ml)	OK (N=14,2-34,2 ng/ml)	β -CTX (N=0,146-0,818 ng/ml)	PINP (N=277-824 ng/ml)	vit D (N=30-50 ng/ml)	OK (N=14,2-34,2 ng/ml)	β -CTX (N=0,146-0,818 ng/ml)
1	663,6	5,42	229	2,08	661,5	20,8	140,5	0,980
2	561,3	5,46	141,5	1,91	251,4	22,8	117,9	0,950
3	854,8	12,2	99,68	1,93				
4	1072,0	33,83	159,9	2,02				
5	731,1	28,90	116,8	1,77				
6	944,4	22,99	86,76	1,22				
7	563,0	45,01	72,22	0,989				
8	215,1	33,37	69,82	0,953				
9	254,4	22,2	77,2	1,61				
10	561,2	19,5	110,7	1,8				

танням імуноферментного аналізу на аналізаторі «Cobas c 411» фірми ROCHE (Roche Diagnostics, Німеччина) діагностика cobas в умовах біохімічної лабораторії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Серед маркерів кісткоутворення визначали пропептиди проколагену I типу (P1NP), стан остеорезорбції відображав рівень β -СТх у сироватці крові. Рівень остеокальцину (ОК) визначали з метою оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини. Отримані результати кісткових маркерів порівнювали з референтними значеннями відповідних вікових норм [1, 12, 13].

Результати та обговорення

Дослідження P1NP виявило відхилення показника у групі з гіпермобільним типом СЕД (10 хворих) у 5 пацієнтів (50,0%); серед них підвищення P1NP встановлено у 3 пацієнтів (33,3%), до того ж його максимум сягав показника 1072,0 ng/ml. Зниження P1NP відмічено у 2 хворих (20,0%), його мінімум сягав рівня 215,1 ng/ml. У групі з класичним типом СЕД (2 хворих) у одного пацієнта рівень P1NP відповідав нижній межі норми (табл. 1; рис. 1).

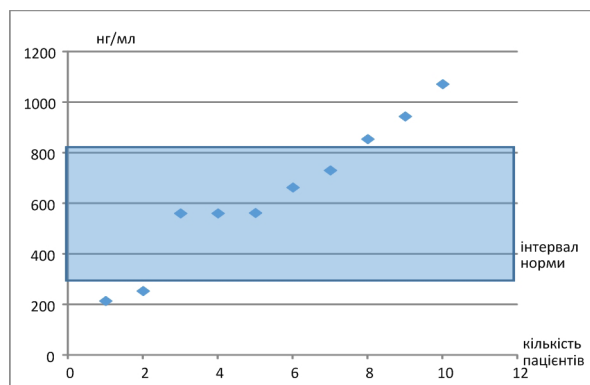


Рис. 1. Рівень маркера кісткоутворення P1NP у хворих на гіпермобільний тип СЕД

На нашу думку, низький рівень P1NP у частини пацієнтів з гіпермобільним типом вказує на зниження у них процесу кісткоутворення. Проте високий рівень P1NP у частини пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД вказує на посилення процесу кісткоутворення.

Серед 10 пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД загальної групи констатовано підвищення β -СТх (b-CrossLaps) у всіх пацієнтів (100%); коливання показника було від 0,953 до 2,08 ng/ml;

у середньому підвищення було на 0,810 ng/ml. У пацієнтів з класичним типом СЕД констатовано підвищення β -СТх у обох пацієнтів у середньому на 0,147 ng/ml та максимально цей показник підвищувався до рівня 0,980 ng/ml (табл. 1; рис. 2).

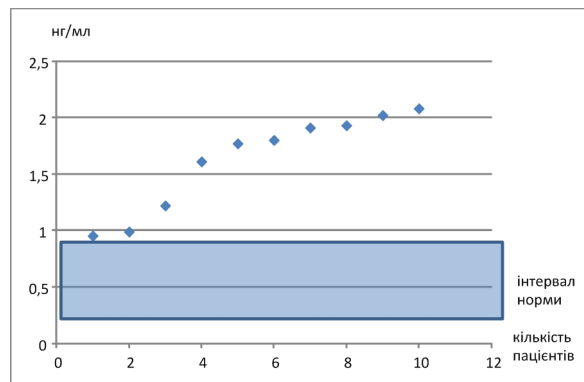


Рис. 2. Рівень показника остеорезорбції β -СТх в сироватці крові у пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД

При порівнянні середніх значень підвищення β -СТх у пацієнтів з гіпермобільним та класичним типом, ми констатували, що підвищення цього показника при гіпермобільному типі було в 2 рази більшим ніж при класичному типі, що вказує на залежність ступеня посилення остеорезорбції від типу захворювання.

Встановлене підвищення β -СТх у всіх пацієнтів з СЕД свідчить про посилення у них процесу кісткової резорбції, що пояснюється, на нашу думку, генетичною детермінованістю захворювання.

Дослідження остеокальцину встановило підвищення його рівня у всіх пацієнтів з СЕД загальної групи; максимальний його рівень у сироватці крові становив 229 ng/ml. Підвищення середнього значення цього показника при гіпермобільному типі СЕД було на 116,4 ng/ml (у 3,4 рази), при класичному типі захворювання – на 129,2 ng/ml (у 3,7 рази). Значне підвищення рівня остеокальцину в сироватці крові вказує на різке прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини у хворих на СЕД. Зміна рівня остеокальцину вказує на залученість неколагенових білків у процесах порушення метаболізму кісткової тканини при СЕД (табл. 1; рис. 3).

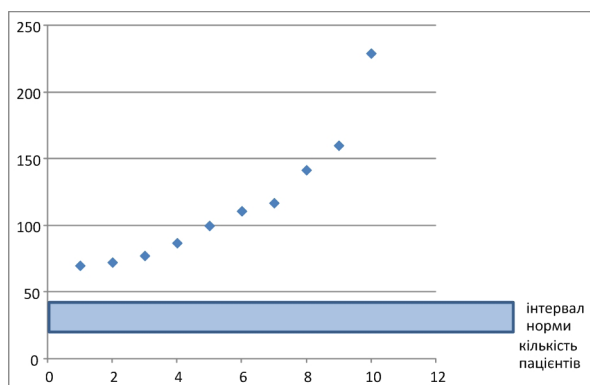


Рис. 3. Рівень маркера швидкості ремоделювання остеокальцину у пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД

Таким чином, компенсаторні механізми організму дитини, хворої на СЕД, сприяють формуванню «неповноцінної» кісткової тканини, що викликає посилення процесу остеорезорбції та прискорення ремоделювання кісткової тканини; результатом зміни усіх цих процесів є порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

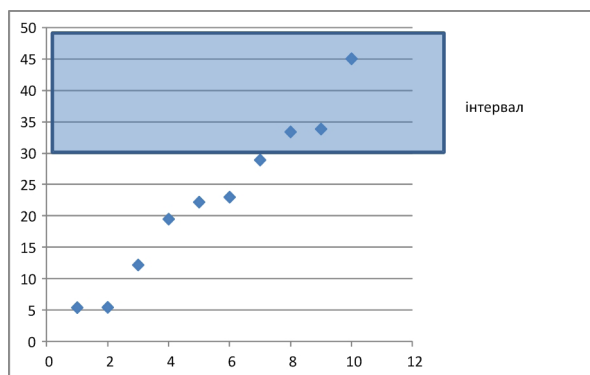


Рис. 4. Рівень вітаміну 25(OH)D у пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД

Встановлено, що концентрація вітаміну 25(OH)D у сироватці крові у загальній групі пацієнтів на СЕД знижена у 9 хворих (75%), мінімальний його рівень відповідав 5,42 ng/ml, в інших 3 (25%) пацієнтів він був у нормі. Серед пацієнтів, у яких відзначено зниження рівня вітаміну 25(OH)D, більшість хворих була представлена пацієнтами з класичним типом (100%). Серед 10 хворих з гіпермобільним типом зниження цього показника відзначено у 7 пацієнтів (70%) (табл. 1; рис. 4). На наш погляд, зниження концентрації вітаміну 25(OH)D негативно впливає на формування кісткової тканини та її мінералізацію у хворих на СЕД, що посилює розвиток остеопенії.

Таким чином, зміни рівня кісткових маркерів IV покоління та вітаміну 25(OH)D у більшості пацієнтів свідчать про порушення метаболізму кісткової тканини при СЕД, у тому числі синтезу та розпаду колагену I типу; дисбаланс процесів кісткоутворення та остеорезорбції; різнонаправленість змін кісткоутворення, підвищення рівня остеорезорбції у більшості пацієнтів, прискорення швидкості ремоделювання при обох типах СЕД, зниження концентрації вітаміну 25(OH)D, що негативно впливає на процеси формування та мінералізації кісткової тканини. Таким чином все вище викладене вказує на потребу та доцільність розробки системи медикаментозної корекції метаболізму кісткової тканини.

Висновки

1) Зміни показників маркерів кісткового метаболізму та вітаміну 25(OH)D свідчать наявності про порушень метаболізму кісткової тканини при СЕД, синтезу та розпаду колагену I типу, дисбаланс процесів кісткоутворення та остеорезорбції, та потребують розробки системи медикаментозної корекції виявлених порушень.

2) Встановлене підвищення рівня β -СТх у всіх пацієнтів з гіпермобільним типом СЕД, з коливанням показника від 0,953 до 2,08 ng/ml; середнє підвищення на 0,810 ng/m (в 3 рази від норми), свідчить про посилення остеорезорбції та пов'язане з генетичною детермінантою захворювання.

3) Виявлене підвищення рівня остеокальцину у всіх пацієнтів з гіпермобільним типом з максимальним його рівнем у сироватці крові 229 ng/ml. Підвищення середнього значення даного показника при гіпермобільному типі СЕД було на 116,4 ng/ml (у 3,4 рази), що свідчить про прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів з СЕД та залученість неколагенових білків у процеси порушення метаболізму кісткової тканини при СЕД.

Література

1. 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.
2. Галатина Т.А., Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Особенности регуляции ремоделирования при врожденной патологии опорно-двигательного аппарата у детей // Клин. лабор. диагност. – 2014. – №4. – С. 17–21.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани // Спб.: Елби-СПб – 2009. – С. 69–91.
4. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз // Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2000. – С. 75–77; 85–109.

5. *Anonymous*. Ehlers-Danlos syndrome. Genetics Home Reference. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/ehlers-danlos-syndrome>. – 2012.
6. *Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J.* Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology // *Am J of Med Genet.* – 1998. – 77. – P. 31–37.
7. *Beighton P.* Ehlers-Danlos syndrome // *Ann Rheum Dis.* – 1970. – 29 (3). – P. 332–333.
8. *Beighton P., Horan F.* Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome // *J Bone Joint Surg.* – 1969. – 51 (B). – P. 444–449.
9. *Beighton P.* The Ehlers-Danlos syndrome. London: William Heinemann (pub.), 1970.
10. *Burrows N.P.* The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 1999. – 24. – P. 99–106.
11. *Coelho P.C., Santos R.A., Gomes J.A.M.* Osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – 53. – P. 212–213.
12. *Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R.H., Holland C.V.* Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age // *Clinical Chemistry.* – 2002. – Vol. 48 (№4). – P. 671–673.
13. *Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R.H., Holland C.V.* Procollagen Type I amino-terminal propeptide: pediatric reference data and relationship with procollagen type I carboxyl-terminal propeptide // *Clinical Chemistry.* – 2004. – Vol. 50 (№11). – P. 2173–2176.
14. *Dempster D.W., Coe F.L., Favus M.J.* Bone remodeling // in *Disorders of bone and mineral metabolism / New York: Raven Press, 1988.* – P. 45–93.
15. *Deodhar A.A., Woolf A.D.* Ehlers-Danlos syndrome and osteoporosis // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – 53. – P. 841–842.
16. *De Paepe A. et al.* Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II // *Am J Hum Genet.* – 1997. – 60. – P. 547–554.
17. *Hagberg C., Berglund B., Korpe L., Andersson-Norinder J.* Ehlers-Danlos syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study // *Orthod Craniofac Res.* – 2004. – 7. – P. 178–185.
18. *Lehman H.W. et al.* Osteogenesis imperfecta // *Actuatae Therapiekonzept Monatssehr Kinderheild.* – 2000. – 148. – P. 1024–1029.
19. *Nuyting L., Freund M., Lagae L. et al.* Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen // *Am J Hum Genet.* – 2000. – 66. – P. 1398–1402.

OWN RESEARCH EXPERIENCE OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH THE EHLERS-DANLOS SYNDROME

Demyan Y., Guk I., Magomedov O., Zyma A., Cheverda A., Kincha-Polishchuk T., Balatska N.¹

Institute of Orthopedics and Traumatology, National Academy of Medical Sciences, Kiev,
¹*Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences, Kiev*

Purpose. To explore the features of bone metabolism and create a system of medical correction of violations in patients with Ehlers-Danlos syndrome.

Materials and methods. Based on the analysis of the survey results of 12 patients with different types of EDS aged 3 to 10 years (males – 8 patients, female – 4 patients) who were treated in Institute of Orthopedics and Traumatology, National Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine from 2005 to 2015 years. To determine the type of EDS Beighton classification 1998, was used: hypermobility type were 12 patients; classic type – 3, Kyphoscoliosis type – 2.

Bone metabolism was studied by examining markers of bone turnover as recommended by the International Organization of osteoporosis (International Osteoporosis

Foundation) by ELISA on the analyzer «ELECSYS» firm ROCHE (Roche Diagnostics, Germany) using test systems Cobas in terms of biochemical laboratory control «ITO NAMS» and Laboratories of department of physiology and pathology of musculoskeletal of «Institute of gerontology NAMS of Ukraine».

Among the markers of bone formation were: propeptydy procollagen of type I (PINP), state osteoresorption reflect the level of β -CTx in blood serum. The level of osteocalcin (OC) – the rate of bone remodeling.

Results. Changes in bone markers and vitamin 25(OH) D in most patients show the violation in bone metabolism in patients with EDS, including the synthesis and degradation of type I of collagen, imbalance between the processes of bone formation and osteoresorption; differing vectors changes in bone formation, increased bone resorption in most patients, acceleration remodeling at both types of EDS; reducing the concentration of vitamin 25(OH)D, which negatively affects the formation and mineralization of bone. So, all of the above written points to the need and feasibility of developing a system of drug correction of change of bone metabolism.

Conclusion. Indicators of bone markers and vitamin 25 (OH) show the violation in bone metabolism in patients with EDS, synthesis and degradation of collagen type I, imbalance between the processes of bone formation and bone resorption.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЭЛЕРСА- ДАНЛОСА

Демьян Ю.Ю., Гук Ю.М., Магомедов О.М.,
Зима А.М., Чеверда А.И., Кинча-Полищук Т.А.,
Балацкая Н.И.

*ГУ «Институт травматологии
и ортопедии НАМН Украины», Киев
ГУ «Институт геронтологии имени
Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев*

Цель исследования. Путем исследования показателей маркеров костного обмена и витамина 25(OH)D у больных с синдромом Элерса-Данлоса (СЭД) изучить особенности метаболизма костной ткани и обосновать создание системы медикаментозной коррекции нарушений.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ результатов обследования 12 пациентов с различными типами синдрома Элерса-Данлоса в возрасте от 3 до 10 лет (мужского пола – 8, женской – 4 пациента), которые находились на лечении в ГУ «ИТО НАМНУ» с 2005 по 2015 год.

Для определения типа СЭД использовали классификацию Beighton, 1998 [3]: с гипермобильным типом было 10 пациентов, с классическим – 2. Костный метаболизм изучали путем исследования маркеров костного обмена согласно рекомендациям Международной организации остеопороза (International Osteoporosis Foundation) пу-

тем иммуноферментного анализа на анализаторе «Cobas c 411» фирмы ROCHE (Roche Diagnostics, Германия) с помощью тест-систем cobas в условиях биохимической лаборатории ГУ «ИТО НАМНУ» и лаборатории отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины». Среди маркеров костеобразования определяли показатели пропептидов проколлагена I типа (P1NP); состояние остеорезорбции отражал уровень β -СТХ в сыворотке крови; уровень остеокальцина (OC) – скорость ремоделирования костной ткани.

Результаты. Изменения уровня костных маркеров IV поколения и витамина 25(OH)D у большинства пациентов свидетельствуют о нарушении метаболизма костной ткани при СЭД, в том числе синтеза и распада коллагена I типа, дисбаланс процессов костеобразования и остеорезорбции; разнонаправленность изменений костеобразования, повышение уровня остеорезорбции у большинства пациентов, ускорение скорости ремоделирования при обоих типах СЭД, снижение концентрации витамина 25(OH)D, что негативно влияет на процессы формирования и минерализации костной ткани. Таким образом все вышеизложенное указывает на необходимость и целесообразность разработки системы медикаментозной коррекции метаболизма костной ткани.

Выводы. Показатели костных маркеров IV поколения и витамина 25(OH)D свидетельствуют о нарушении метаболизма костной ткани при СЭД, синтеза и распада коллагена I типа, дисбаланс процессов костеобразования и остеорезорбции.