

Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогеновой болезни

Е.А. Васильева¹, профессор Т.В. Строкова^{1,2}, к.м.н. А.Г. Сурков¹, к.м.н. М.Э. Багаева^{1,2}, к.м.н. Е.В. Павловская¹, к.м.н. А.И. Зубович¹, И.В. Прохорова¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка биомаркеров костного ремоделирования у детей с печеночными формами гликогеновой болезни (ГБ).

Материал и методы: в исследование включили 72 ребенка с ГБ (от 7 мес. до 16 лет). В 1-ю группу вошло 16 детей с I типом ГБ, во 2-ю группу — 14 детей с III типом ГБ, в 3-ю группу — 42 ребенка с VI и IX типами. Всем детям при росте не ниже 100 см оценивали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника. У всех пациентов определяли маркеры метаболизма костной ткани и остеопороза и уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови.

Результаты исследования: у 23 (51%) детей в возрасте от 3 до 16 лет отмечали снижение МПКТ различной степени выраженности: у 38% пациентов выявили остеопению, у 6 (12%) детей — остеопороз. Медиана показателей МПКТ в зависимости от типа ГБ достоверно не различалась ($p=0,51$). Остеопения зарегистрирована при всех типах ГБ, кроме Ia типа. Наибольшая частота остеопороза выявлена у пациентов с Ib типом ГБ (42%). У детей со сниженным ИФР-1 чаще отмечали снижение МПКТ ($p<0,05$). Авторы выявили корреляцию содержания в крови ИФР-1 с остеокальцином и C-концевым телопептидом коллагена, что подтверждало влияние ИФР-1 на интенсификацию процессов костного обмена. Данный показатель может использоваться как ранний маркер остеопении и остеопороза. У детей с Ib и III типом ГБ зарегистрировали снижение сывороточных маркеров формирования и резорбции костной ткани, о чем свидетельствовало снижение уровня остеокальцина и C-концевого телопептида при отсутствии существенных различий по содержанию в сыворотке крови N-терминального пропептида проколлагена I типа.

Вывод: диагностика маркеров костного обмена у пациентов с ГБ позволяет определить выраженность процесса резорбции костной ткани и скорость ремоделирования без проведения инструментального исследования.

Ключевые слова: гликогеновая болезнь, костное ремоделирование, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, остеопороз, остеопения, P1NP, остеокальцин, b-CrossLaps, ИФР-1.

Для цитирования: Васильева Е.А., Строкова Т.В., Сурков А.Г. и др. Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. РМЖ. 2019;7:34–38.

ABSTRACT

Bone remodeling in children with hepatic forms of glycogen storage disease

Е.А. Vasilieva¹, Т.В. Strokovaya^{1,2}, А.Г. Surkov¹, М.Э. Bagaeva^{1,2}, Е.В. Pavlovskaya¹, А.И. Zubovich¹, I.V. Prokhorova¹

¹Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim: to evaluate bone remodeling biomarkers in children with hepatic forms of glycogen storage disease (GSD).

Patients and Methods: the study included 72 children (aged 7 months to 16 years). Group 1 included 16 children with type I GSD, group 2 — 14 children with type III GSD, group 3 — 42 children with VI and IX types. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine was assessed in all children with a height of not less than 100 cm. Markers of bone tissue metabolism and osteoporosis and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level in the blood were determined in all patients.

Results: in 23 (51%) children aged 3 to 16 years, there was a decrease in BMD of varying severity: osteopenia was detected in 38% of patients and osteoporosis — in 6 (12%) children. The median BMD values, depending on the GSD type, did not significantly differ ($p = 0.51$). Osteopenia was registered in all GSD types, except type Ia. The osteoporosis highest incidence was found in patients with type Ib GSD (42%). Children with reduced IGF-1 were more likely to have decreased BMD ($p<0.05$). The authors found IGF-1 correlation in the blood with osteocalcin and collagen C-terminal telopeptide, which confirmed the IGF-1 effect on the processes intensification of bone metabolism. This indicator can be used as an early marker of osteopenia and osteoporosis. In children with type Ib and type III GSD, a decrease in serum markers of bone tissue formation and resorption was registered. It was evidenced by a decrease in the level of osteocalcin and C-terminal telopeptide in the absence of significant differences in serum levels of type I procollagen N-terminal propeptide.

Conclusion: bone metabolism markers diagnosis in patients with GSD allows determining the process severity of bone resorption and the remodeling rate without instrumental examination.

Keywords: glycogen storage disease, bone remodeling, bone mineral density, BMD, osteoporosis, osteopenia, P1NP, osteocalcin, b-Crosslaps, IGF-1.

For citation: Vasilieva E.A., Strokovaya T.V., Surkov A.G. et al. Bone remodeling in children with hepatic forms of glycogen storage disease. RMJ. 2019;7:34–38.

ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь (ГБ) — тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся гепатомегалией,

метаболическими кризами, задержкой физического развития, остеопатией. С возрастом у детей, страдающих этой болезнью, увеличивается частота остеопении

и остеопороза. Согласно литературным данным, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдается у детей с Ia, Ib, II, III, V, IX типами ГБ [1–5]. В связи с этим требуется своевременная оценка маркеров костного ремоделирования и персонализированная коррекция снижения МПКТ.

Термин «ремоделирование» вошел в медицинскую практику в начале 1980-х гг. Вначале он был отнесен к сердечно-сосудистой системе — «ремоделирование сердца», «ремоделирование сосудов», а затем и к другим структурно-функциональным образованиям. Ремоделирование костной ткани является сложным процессом, контролируемым разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования. Вопросы о костном метаболизме у пациентов с ГБ неоднократно поднимались в зарубежной литературе; несмотря на патогенетические предпосылки к развитию остеопороза у пациентов с ГБ, вопрос о выраженности изменений минерального обмена изучен недостаточно. Стандартным методом оценки МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) на рентгеновском остеоденситометре. В последние годы появилась возможность исследования различных биомаркеров, позволяющих оценить интенсивность костеобразования и резорбции у пациентов различного возраста с различными заболеваниями.

Отсутствие единых подходов к диагностике и лечению ГБ обусловлено тяжелым характером течения патологического процесса, полиморфизмом проявлений, высоким уровнем осложнений, низким качеством жизни пациентов, что указывает на необходимость проведения сравнительных исследований для определения оптимальной тактики ведения больных с данным заболеванием.

Целью данной работы являлась оценка биомаркеров костного ремоделирования у детей с печеночными формами гликогеновой болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 ребенка с установленным диагнозом ГБ (48 мальчиков и 24 девочки) в возрасте от 7 мес. до 16 лет, медиана возраста — 5 [0,7; 16] лет. В зависимости от типа и ферментного дефекта основных процессов гликогеногенеза и гликогенолиза пациенты с ГБ были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошло 16 детей с I типом ГБ (6 человек — с Ia, 10 — с Ib типом ГБ), медиана возраста детей на момент наблюдения — 5 [0,7; 16] лет; 2-ю группу составили 14 детей с III типом ГБ в возрасте 4 [2; 13] лет; 3-ю группу — 42 ребенка с VI и IX типами ГБ в возрасте 6 [1; 16] лет. Пациенты с VI и IX типами ГБ были объединены в одну группу в связи со схожестью клинико-лабораторных проявлений заболевания. Среди детей было 48 (67%) мальчиков и 24 (33%) девочки. Достоверных различий по возрасту между группами не выявлено.

Всем детям при росте не ниже 100 см (n=45) оценивали МПКТ поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄) методом ДЭРА на рентгеновских остеоденситометрах Stratos производства компании DMS (Франция). Определение концентрации минеральных веществ (кальция, фосфора), активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови выполняли на анализаторе KONELAB Prime 60i (Thermo Scientific, Финляндия). О состоянии формирования костной ткани

судили по активности общей щелочной фосфатазы, содержанию N-терминального пропептида проколлагена I типа (procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP) и остеокальцина в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию в сыворотке крови C-терминального телопептида коллагена I типа (b-CrossLaps). Исследование костных маркеров и уровня кальцитонина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) проводили методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Cobas e411. Определение паратиреоидного гормона выполнялось методом ЭХЛА на анализаторе Immulite 2000 Siemens.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 10.0, Stat Soft Inc. (США). Полученные данные имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они описывались в виде медианы, 25-го и 75 перцентилей — Me (Q1; Q2). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 23 (51%) детей в возрасте от 3 до 16 лет с ГБ отмечается снижение МПКТ различной степени выраженности: у 17 (38%) пациентов выявлена остеопения (значения Z-критерия от -1,0 до 2,4), у 6 (12%) детей — остеопороз (значения Z-критерия < -2,5). Медиана показателей МПКТ в зависимости от типа ГБ достоверно не различалась (p=0,51).

Остеопения зарегистрирована при всех типах болезни, кроме Ia типа: у 60% детей с III типом ГБ, у 40% детей с VI типом ГБ, у 38% детей с IX типом ГБ и у 29% — с Ib типом ГБ. Наибольший процент случаев остеопороза выявлен среди пациентов с Ib типом ГБ (42%), тогда как у детей с IX типом ГБ остеопороз был выявлен в 12% случаев (рис. 1).

При исследовании минерального и электролитного состава сыворотки крови только у 5% детей наблюдалось снижение уровня ионизированного кальция при нормальной концентрации общего кальция. Содержание в сыворотке крови фосфора, общего и ионизированного кальция

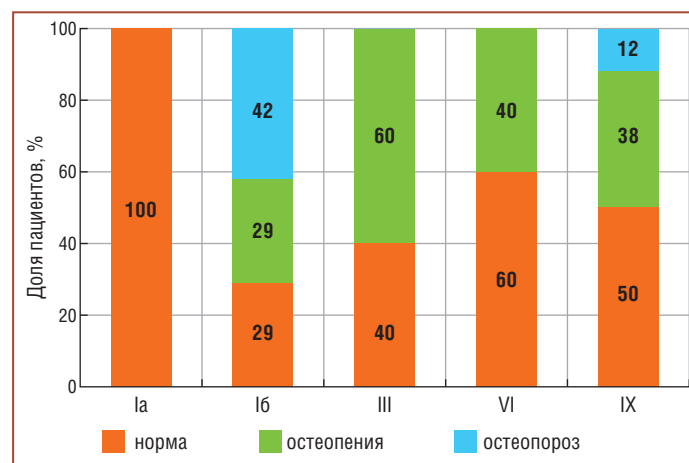


Рис. 1. Частота выявления остеопороза и остеопении при различных типах гликогеновой болезни (%)

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от типа гликогеновой болезни (n=72)

Показатели	I (n=16)	III (n=14)	VI и IX (n=42)	p*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	169,75 [73,9; 261,1]	254,25 [169,1; 511,2]	188,75 [92,1; 791]	p=0,007**
	p ₁₋₂ =0,0002**, p ₁₋₃ =0,11, p ₂₋₃ =0,001**			
Кальций общий, ммоль/л	2,45 [2,31; 2,83]	2,44 [2,30; 2,61]	2,48 [2,12; 2,69]	p=0,726
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,32 [1,28; 1,39]	1,30 [1,21; 1,41]	1,32 [1,17; 1,45]	p=0,827
Фосфор, ммоль/л	1,47 [0,95; 1,94]	1,55 [1,35; 2,03]	1,62 [1,09; 1,92]	p=0,55
Кальцитонин, пг/мл	3,85 [2,0; 18,1]	10,0 [3,0; 28,8]	4,65 [2,0; 28,2]	p=0,0080**
	p ₁₋₂ =0,007**, p ₁₋₃ =0,6, p ₂₋₃ =0,0049**			
Паратгормон, пмоль/л	1,5 [0,7; 3,6]	3,1 [1,0; 5,8]	2,7 [0,32; 26,9]	p=0,053
ИФР-1, нг/мл	77,7 [15,0; 40]	26,9 [15,0; 130]	73,05 [15,0; 447,0]	p=0,031**
	p ₁₋₂ =0,12, p ₁₋₃ =0,74, p ₂₋₃ =0,008**			

Примечание. p₁ – I тип, p₂ – III тип, p₃ – VI и IX типы.

* Критерий Краскела – Уоллиса.

** Значения статистически значимы при p<0,05.

статистически не различалось у детей с разными типами ГБ (табл. 1).

Средние значения уровня щелочной фосфатазы в группах не выходили за границы референсных значений. Следует отметить, что у детей с III типом ГБ уровень щелочной фосфатазы был выше, чем у детей с I и VI–IX типами ГБ (p<0,05). В этой группе наиболее часто определялось снижение МПКТ.

При анализе маркеров костного метаболизма концентрация остеокальцина была повышена у 42% детей в общей группе ГБ, из них у 38% детей с I типом ГБ, у 36% – с III типом ГБ и у 45% – с VI–IX типами заболевания. Концентрация b-CrossLaps была повышена у 79% детей в общей группе пациентов с ГБ, из них у 63% детей с I типом ГБ, у 79% – с III типом ГБ, у 85% – с VI–IX типами ГБ. Содержание P1NP было повышено у всех пациентов, кроме 2 (3%) с Ib типом ГБ.

Наименьшая медиана уровня b-CrossLaps отмечалась у детей с Ib и III типами ГБ по сравнению с данными показателями у пациентов с Ia, VI, IX типами ГБ (p<0,05) (табл. 2). Достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке крови выявлен у детей с Ib типом в сравнении с данными показателями у детей с Ia, VI, IX типами ГБ (p<0,05), а также у детей с III типом ГБ в сравнении с данным показателем у детей с VI и IX типами ГБ (p<0,05).

Показатель, характеризующий соотношение процессов костного ремоделирования P1NP/b-CrossLaps, оказался в 1,5 раза ниже у детей с Ib типом ГБ, чем у детей с другими формами заболевания, но достоверных различий не выявлено (p=0,22).

Концентрация остеокальцина прямо коррелировала с P1NP (r=0,60, p=0,0000), b-CrossLaps (r=0,79, p=0,0000), на основании чего можно судить о скорости костного ремоделирования. Таким образом, у детей с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, в т. ч. метаболическими, – с Ib и III типами ГБ определялась низкая интенсивность процессов костного ремоделирования.

Дефицит витамина D выявлен у 82% участников исследования, причем выраженность дефицита была примерно одинаковой во всех группах исследования. В ряде исследований показано, что даже при адекватном приеме витамина D сохраняется его дефицит. У пациентов с Ib типом ГБ недостаточность витамина D может быть связана не только с ограничительным характером диеты, но и с нарушением обмена веществ, мальабсорбцией в кишечнике на фоне воспалительных изменений [6, 7].

В общей группе пациентов с ГБ снижение уровня паратгормона было выявлено у 29,1% пациентов. Уровень паратгормона был снижен у 50% детей с Ia типом ГБ, у 60% детей с Ib типом ГБ, у 7% детей с III ГБ и у 37% детей с IX типом ГБ,

Таблица 2. Показатели костного метаболизма у пациентов в зависимости от типа гликогеновой болезни (n=72)

Показатели	Ia (n=6)	Ib (n=10)	III (n=14)	VI (n=5)	IX (n=37)	p*
Остеокальцин, нг/мл	58,12 [9,28; 119,3]	35,78 [16,23; 73,75]	41,88 [169,1; 511,2]	81,36 [44,72; 112,2]	62,46 [9,28; 119,3]	p=0,0087**
	p ₁₋₂ =0,011**, p ₁₋₃ =0,03, p ₁₋₄ =0,83, p ₁₋₅ =0,130, p ₂₋₃ =0,28, p ₂₋₄ =0,007**, p ₂₋₅ =0,0039**, p ₃₋₄ =0,023**, p ₃₋₅ =0,017**, p ₄₋₅ =0,28					
b-CrossLaps, нг/мл	1,16 [0,34; 2,62]	0,67 [0,34; 1,29]	0,96 [0,51; 1,53]	1,43 [0,68; 2,62]	1,20 [0,44; 2,42]	p=0,018**
	p ₁₋₂ =0,038**, p ₁₋₃ =0,43, p ₁₋₄ =0,40, p ₁₋₅ =0,44, p ₂₋₃ =0,10, p ₂₋₄ =0,013**, p ₂₋₅ =0,00063**, p ₃₋₄ =0,048**, p ₃₋₅ =0,013**, p ₄₋₅ =0,35					
P1NP, нг/мл	481,5 [39; 1056]	220 [39; 634,5]	446,6 [254,2; 836,6]	695,9 [189,8; 756,2]	496,3 [209,5; 1056]	p=0,136
25-OH витамин D, нг/мл	16,8 [4,8; 65,0]	15,6 [7,7; 60,1]	14,9 [8; 65]	18,7 [4,8; 25]	18,6 [5,2; 47,8]	p=0,21

Примечание. p₁ – Ia тип, p₂ – Ib тип, p₃ – III тип, p₄ – VI тип, p₅ – IX тип.

* Критерий Краскела – Уоллиса.

** p<0,05.

в то же время данный показатель у пациентов с VI типом ГБ соответствовал референсным значениям. Сниженный уровень паратгормона встречался у детей с I типом ГБ чаще (56,2%), чем у детей с III, VI, IX типами заболевания. Медиана уровня паратгормона у детей с разными типами ГБ была сопоставима во всех группах ($p > 0,05$).

Концентрация кальцитонина у 29% детей с ГБ была выше нормы, наиболее часто повышенный уровень определялся у 90% детей с III типом ГБ, у 27% детей с IX типом ГБ, у 20% детей с VI типом ГБ, у 17% детей с Ia типом ГБ. Уровень кальцитонина у детей с III типом ГБ был достоверно выше, чем у пациентов с I и VI–IX типами ГБ ($p < 0,05$).

Ряд клинических исследований показывает важную роль ИФР-1 в процессах костного ремоделирования. Так, например, D. Melis et al. (2016) в исследовании выявили у пациентов с III типом ГБ сниженную концентрацию ИФР-1 [8]. В нашем исследовании сниженный уровень ИФР-1 отмечался у 16,6% детей с Ia типом ГБ, у 70% детей с Ib типом ГБ, у 71% детей с III типом ГБ, у 37% детей с VI–IX типами болезни. Уровень ИФР-1 у детей с III типом ГБ был значимо ниже по сравнению с данным показателем у детей с I, VI–IX типами ГБ ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В ходе проведения остеоденситометрии пациенты были разделены на 2 подгруппы: с нормальной и сниженной МПКТ (при Z-критерии менее -1). Показатели остеокальцина, b-CrossLaps, P1NP, 25-ОН витамина D, кальцитонина, паратгормона между группами значимо не различались ($p < 0,05$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что уровень ИФР-1 у детей со сниженной МПКТ был достоверно ниже (72,0 [15,0; 264,0] нг/мл), чем у детей с нормальной МПКТ (133,0 [30,2; 447,0] нг/мл, $p = 0,01$), в связи с чем данный показатель может быть использован как ранний маркер остеопении и остеопороза.

Повышение содержания остеокальцина было отмечено у 42% детей в общей группе ГБ. Достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке крови выявлен у детей с Ib и с III типами в сравнении с пациентами с VI и IX типами ($p < 0,05$). Проведенный анализ показал наличие прямой корреляционной связи остеокальцина с глюкозой ($r = 0,33$, $p = 0,0047$) и обратной корреляционной связи с рН сыворотки крови ($r = -0,37$, $p = 0,0034$). В ряде исследований демонстрируется обратно пропорциональная связь показателей глюкозы с уровнями циркулирующего остеокальцина. В исследовании 425 человек в возрасте от 19 до 82 лет при проведении перорального глюкозотолерантного теста показано, что плазменный уровень остеокальцина обратно пропорционален уровню глюкозы натощак и через 120 мин после нагрузки [9]. По данным A.G. Pittas et al. (2009), у пациентов общий сывороточный остеокальцин также оказался обратно пропорционален уровню глюкозы и инсулина натощак [10]. В настоящее время выявлена взаимосвязь между остеокальцином и другими звеньями эндокринной системы. Все большее количество исследователей рассматривают остеокальцин как возможного участника поддержания гомеостаза глюкозы через регуляторную ось «кость — поджелудочная железа». Функционирование оси «остеокальцин — инсулин» раскрывает некоторые аспекты метаболизма кальция и энергии. Остеокальцин синтезируется и секретируется остеобластами в поздней стадии их созревания. Инсулин взаимодействует с остеобластами через рецепторы инсулина [8, 11], при этом

вырабатывается остеокальцин — некарбоксилированная форма остеокальцина. Витамин К является важным ко-фактором для получения активной формы остеокальцина, которая обладает наибольшим сродством к костной ткани, практически не выходит за ее пределы и способствует ее минерализации. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Эти формы легко проникают в системный кровоток, оказывая влияние на поджелудочную железу и жировую ткань. Также немаловажную роль играет снижение рН в резорбционной полости, которое стимулирует выработку остеокальцина путем заполнения полости зрелыми остеобластами. Таким образом, остеокласты регулируют выработку остеокальцина. Далее остеокальцин взаимодействует с бета-клетками поджелудочной железы, влияя на энергетический обмен в ней, а также на продукцию и секрецию инсулина [12].

Революционным в отношении связи остеокальцина с метаболизмом глюкозы оказалось исследование, проведенное N.K. Lee et al. 2007г. [13], а также исследование M. Ferron et al. (2010), которые показали, что у мышей, лишенных гена остеокальцина или рецептора к инсулину на остеобластах, наблюдался фенотип с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, снижением уровня остеокальцина [14]. Таким образом, инсулин является ключевым не только в регуляции уровня глюкозы, но и в костном обмене. В исследованиях D. Melis et al. (2016) показано, что пониженные уровни инсулина у пациентов с III типом ГБ вызывают снижение секреции остеокальцина, что в дальнейшем может привести к снижению МПКТ [8].

Сниженный уровень паратгормона встречался у детей с I типом ГБ достоверно чаще (56,2%), чем у детей с III, VI, IX типами. Как показано в нашем исследовании, уровень кальцитонина у 29% детей с ГБ был выше нормы в общей группе, преимущественно у 90% детей с III типом. Исследование кислотно-щелочного равновесия выявило наличие ацидоза натощак у 32% пациентов с I типом ГБ (рН (7,26; 7,31), BE (-10; -3)), у 50% — с III типом ГБ (рН (7,24; 7,30), BE (-7; -3)), у 14% — с VI–IX типами ГБ (рН (7,26; 7,30), BE (-6; -3)). Нарушение минерализации костной ткани у пациентов с ГБ также непосредственно связано с особенностями метаболизма. Концентрация ионов Ca^{2+} в плазме крови на нормальном уровне поддерживается за счет постоянной мобилизации ионов Ca^{2+} из неорганических компонентов костей, поэтому мы не выявили снижения этого показателя. Разрушение костной ткани происходит остеокластами, чему могут способствовать уменьшение рН, увеличение концентрации лактатов, цитратов, белков, комплексно связывающих ионы кальция, а также снижение содержания витамина D в рационе. На фоне гипогликемии у детей с ГБ развивается метаболический лактатацидоз [15], в результате чего активируется бикарбонатная буферная система. При прогрессировании метаболических нарушений она истощается и происходит переключение на кальциево-бикарбонатный буфер, что ведет к выходу кальция из депо. J. Green et al. (1991) продемонстрировали, что в результате именно хронического ацидоза активируются остеокласты и ингибируется активность остеобластов, что приводит к увеличению оттока кальция из костной ткани [16]. Выход кальция из депо может объяснить пониженный уровень паратгормона и повышенный уровень кальцитонина

у детей [17]. Таким образом, одним из факторов снижения МПКТ является недостаточный метаболический контроль у детей с ГБ [3, 5, 7].

В исследованиях D. Melis et al. (2016) показано наличие корреляций между МПКТ и уровнем ИФР-1, что может способствовать снижению МПКТ у детей с III типом ГБ [8]. В нашем исследовании снижение концентрации ИФР-1 зарегистрировано в 70% случаев у детей с Ib типом и в 71% случаев у детей с III типом. При проведении корреляционного анализа установлена связь ИФР-1 с маркерами костного ремоделирования: ИФР-1 с фосфором ($r=-0,26$ $p=0,04$), щелочной фосфатазой ($r=-0,25$ $p=0,038$), остеокальцином ($r=0,42$, $p=0,0007$), С-концевым телопептидом ($r=0,45$, $p=0,0002$). Кроме того, обнаружена положительная корреляция между ИФР-1 и глюкозой ($r=0,39$, $p=0,00013$), инсулином ($r=0,44$, $p=0,0003$), С-пептидом ($r=0,34$, $p=0,0062$). Известно, что действие на кость соматотропного гормона, играющего важную роль в достижении пика костной массы, осуществляется через стимуляцию продукции ИФР-1 не только печенью. В ходе резорбции костей происходит высвобождение из костного матрикса ИФР-1, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов. Интересным является тот факт, что уровень ИФР-1 сыворотки крови обратно коррелирует с АСТ ($r=-0,38$, $p=0,001$) и АЛТ ($r=-0,35$, $p=0,003$). ИФР-1 вырабатывается в большинстве тканей и действует паракринным или аутокринным путем; с учетом того, что основная доля этого фактора в крови имеет печеночное происхождение, при заболеваниях печени концентрация ИФР-1 в сыворотке крови может снижаться пропорционально степени деструкции этого органа [18]. Полученная зависимость ИФР-1 и маркеров костного ремоделирования подтверждает влияние заболевания на интенсификацию процессов костного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение минерализации костной ткани у детей с ГБ возникает в результате взаимодействия целого ряда факторов. Прогрессирование метаболических нарушений у детей с ГБ ингибирует активность остеобластов и провоцирует остеокластную резорбцию костной ткани, тем самым увеличивая отток кальция и потерю минерального компонента костной ткани. Наиболее выраженные изменения характерны для детей с ГБ Ib и III типов. Снижение у них уровня остеокальцина и наличие корреляционных связей с уровнем глюкозы и рН сыворотки влияет на процессы костного ремоделирования и энергетический обмен. С учетом сниженной секреции инсулина у детей с ГБ по принципу функционирования оси «остеокальцин — инсулин» снижается секреция остеокальцина, что в дальнейшем может привести к снижению МПКТ.

Дети со сниженным ИФР-1 чаще имеют сниженную МПКТ ($p<0,05$). Выявленная корреляция ИФР-1 с остеокальцином и С-концевым телопептидом коллагена подтверждает влияние ИФР-1 на интенсификацию

процессов костного обмена, в связи с чем данный показатель может быть использован как ранний маркер остеопении и остеопороза.

Исследование маркеров костного метаболизма у детей с ГБ выявило, что при Ib и III типах ГБ зафиксировано снижение сывороточных маркеров как формирования, так и резорбции костной ткани, о чем свидетельствует снижение уровня остеокальцина и С-концевого телопептида, при отсутствии существенных различий по содержанию в сыворотке крови P1NP.

Диагностика маркеров костного обмена в практике ведения пациентов с ГБ позволяет определить выраженность процесса резорбции костной ткани, скорость ремоделирования без проведения инструментального исследования, а также использовать их в дальнейшем в качестве контроля эффективности терапии и для проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на своевременную коррекцию выявленных изменений, что позволит снизить частоту остеопатии и риск переломов в дальнейшем.

Литература

- Hodax J.K., Uysal S., Quintos J.B., Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):247–251.
- Lee P.J., Patel J.S., Fewtrell M. et al. Bone mineralization in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 1995;154(6):483–487.
- Schwahn B., Rauch F., Wendel U., Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr.* 2002;141(3):350–356.
- Mundy H.R., Williams J.E., Lee P.J., Fewtrell M.S. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):418–423.
- Wong E.M., Lehman A., Acott P. et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep.* 2017;36:79–84.
- Banugaria S.G., Austin S.L., Boney A. et al. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):434–437.
- Minarich L.A., Kirpich A., Fiske L.M., Weinstein D.A. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737–741.
- Melis D., Rossi A., Pivonello R. et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone.* 2016;86:79–85.
- Hwang Y.C., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1337–1342.
- Pittas A.G., Harris S.S., Eliades M. et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):827–832.
- Fulzele K., Riddle R.C., DiGirolamo D.J. et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell.* 2010;142(2):309–319.
- Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013;10(2):11–18. [Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and their extra-bone effects. *Obesity and metabolism.* 2013;10(2):11–18 (in Russ.)].
- Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007 Aug 10;130(3):456–469.
- Ferron M., Wei J., Yoshizawa T. et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell.* 2010 Jul 23;142(2):296–308.
- Ishnani P.S., Chen Y.T. Disorders of Glycogen Metabolism. In: Kline M.W. editor. *Rudolph's Pediatrics*, 23ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- Green J., Kleeman C.R. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney International.* 1991;39(1):9–26.
- Melis D., Pivonello R., Cozzolino M. et al. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type Ia and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type Ib. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):55–62.
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. М.: Бином; 2015. [Gardner D., Schobeck D. *Basic and clinical endocrinology.* М.: Binom; 2015 (in Russ.)].