

## Метаболические болезни костей

Перевод: О. Хабиб

Термин “метаболические болезни костей” обычно используют для обозначения генерализованного поражения скелета, чаще на фоне нарушений гомеостаза кальция. Нарушения обмена коллагена и других белков кости обычно объединяют в группу скелетных дисплазий. Нарушения костного метаболизма часто проявляются болевым синдромом, деформацией и переломами костей, поэтому большинство больных обращаются к ревматологам и ортопедам. Однако врачи практически всех специальностей сталкиваются со многими аспектами нарушений костного метаболизма.

Основные типы метаболических заболеваний костей:

- остеопороз (см. разделы “Главная тема номера” и “Гинекология”);
- остеомалация (рахит);
- почечная остеодистрофия;
- гиперкальциемия (см. разделы “Диагностический алгоритм” и “Алгоритмы лечения острых состояний”);
- гипокальциемия.

### Основные понятия остеологии

Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом и минеральными веществами. Органический матрикс (или остеоид) на 90% состоит из коллагена. Фибриллы коллагена формируют пластины, которые расположены либо параллельно друг другу вдоль трабекул или периостеума, либо концентрически вокруг кровеносных сосудов, образуя при этом гаверсовы каналы, соединенные между собой поперечными (фолькманновскими) каналами. При ускоренном метаболизме указанная геометрия костной ткани нарушается. Неколлагеновая часть матрикса представлена витамин К-зависимыми глутамилпротеинами (остеокальцином), матричными протеинами, протеином S, остеопontiном, остеонектином, фибронектином, а также фосфопротеидами, сиалопротеидами и белками сывороточного происхождения. Белки неколлагеновой группы также связаны с минерализацией кости.

Минеральная часть кости представлена преимущественно кальцием и фосфатом. Для нормальной минерализации костей необходимо поддержание определенных концентраций  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  во внеклеточной и периостальной жидкости.

**Ремоделирование кости** (образование и резорбция) - динамический процесс, при котором неорганические вещества (минералы) откладываются в органический матрикс. Кость формируют клетки мезенхимального происхождения - **остеобласты**, которые синтезируют и секретируют органический матрикс. Остеобласты снабжены большим количеством рецепторов паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, простагландинов, интерлейкинов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ). В остеобластах локализуется основное количество щелочной фосфатазы кости. Сразу после секреции матрикса начинается его минерализация, которая заканчивается через несколько недель. В процессе минерализации остеобласты превращаются в **остеоциты** - полностью интегрированные в кость и имеющие очень низкую метаболическую активность клетки. Резорбцию кости осуществляют **остеокласты** (многоядерные клетки, образующиеся при слиянии клеток-предшественников макрофагального/моноцитарного ряда), активно синтезируя и секретируя во внеклеточное пространство лизосомальные ферменты.

### Гормональная регуляция процесса ремоделирования

- *Паратиреоидный гормон*: стимулирует резорбцию кости, опосредованно воздействуя на остеокласты.
- *Кальцитонин*: ингибирует резорбцию кости, непосредственно воздействуя на остеокласты.
- *Инсулин*: стимулирует синтез матрикса и формирование хряща, необходим для нормальной минерализации кости.
- Действует отчасти посредством увеличения концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1).
- *Гормон роста*: поддерживает в пределах нормы общую костную массу посредством регуляции синтеза ИФР-1 в печени; стимулирует синтез 1,25 дигидроксин-витамина D, который в свою очередь увеличивает всасывание  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике.
- *Витамин D*: отвечает за минерализацию костей, стимулируя синтез остеокальцина остеобластами и увеличивая концентрацию ИФР-связывающих белков (другие механизмы пока точно не установлены).

- *Глюкокортикоиды*: стимулируют резорбцию кости путем снижения всасывания  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике, что сопровождается снижением секреции ПТГ.
- *Эстрогены*: опосредованно - подавляя продукцию интерлейкинов (ИЛ-1/ИЛ-6) - уменьшают резорбцию кости; поддерживают массу кости за счет регуляции активности гена ТФР $\beta$ , который действует на эстрогеновые рецепторы костной ткани (но не эндометрия).
- *Андрогены*: оказывают анаболическое действие на костную ткань.
- *Гормоны щитовидной железы*: стимулируют резорбцию кости, действуя на остеокласты через остеобласты.

## Гомеостаз кальция

Более 90% кальция в организме локализовано в костях, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита. Однако большая часть кости не может свободно обмениваться кальцием с внеклеточной жидкостью (лишь около 2% кальция скелета составляют мобильные запасы).

В плазме крови кальций содержится в трех формах:

- 1) в комплексе с органическими и неорганическими кислотами;
- 2) в связанной с белками (в основном альбуминами) форме;
- 3) в ионизированном виде (несвязанная форма кальция).

Ионизированный кальций, концентрация которого в плазме поддерживается в пределах 1,1 - 1,3 ммоль/л, - это биологически активная форма.

## ПТГ

В основе физиологического механизма поддержания баланса кальция лежат эффекты ПТГ. При снижении сывороточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  усиливается секреция ПТГ.

Функции ПТГ:

1. Повышает скорость резорбции кости, что обеспечивает переход кальция во внеклеточную жидкость
2. Увеличивает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  в почечных канальцах, тем самым повышая его концентрацию во внеклеточной жидкости.
3. Посредством стимуляции образования кальцитриола [или 1,25(ОН)2D3] увеличивает эффективность всасывания  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике.
4. Увеличивает экскрецию фосфата.

Быстрее всего проявляется действие ПТГ на почки, но максимальный эффект он оказывает на кости.

**Недостаток ПТГ** приводит к гипопаратиреозу, который проявляется снижением уровня свободного кальция и повышением уровня фосфата в плазме крови. Клинически это состояние проявляется высокой нейромышечной возбудимостью вплоть до развития судорог и тетанического сокращения мышц. Хроническая гипокальциемия сопровождается изменениями кожи, развитием катаракты и кальцификации базальных ганглиев мозга. Причины гипопаратиреоза - случайное удаление и повреждение паращитовидных желез при операциях на щитовидной железе, реже - аутоиммунное поражение желез.

**Псевдогипопаратиреоз.** При этом наследственном заболевании железа продуцирует биологически активный ПТГ, но органы-мишени к нему резистентны.

**Гиперпаратиреоз** (болезнь Реклингаузена, фиброзная остеодистрофия) возникает, как правило, вследствие аденомы паращитовидных желез, их гиперплазии или эктопической продукции ПТГ злокачественной опухолью.

Критерии гиперпаратиреоза: повышенные уровни свободного кальция и ПТГ и сниженный уровень фосфата в плазме крови. Клинически состояние проявляется резорбцией костей скелета, нефролитиазом и нефрокальцинозом.

Вторичный гиперпаратиреоз, характеризующийся гиперплазией паращитовидных желез и гиперсекрецией ПТГ, наблюдается при хронической почечной недостаточности (ХПН). Развитие гиперпаратиреоза в этом случае связано со снижением синтеза витамина D3 в патологически измененной паренхиме почки, что приводит к вторичному высвобождению ПТГ.

Характерным рентгенологическим признаком гиперпаратиреоза является субпериостальная резорбция фаланг кистей. Кости черепа приобретают просовидную зернистость с очагами просветления, увеличивается объем черепа. Трубоччатые кости истончаются и деформируются, у эпифизов формируются кисты. Позвоночник искривляется. Изменения в костях сопровождаются спонтанными малоблезненными переломами, образование костной мозоли замедлено.

Таблица. Изменения основных показателей костного метаболизма при различных заболеваниях

Заболевание	Сывороточный $Ca^{2+}$	Сывороточный $PO_4^{3-}$	Сывороточная щелочная фосфатаза	Комментарии
Остеопороз	N	N	N	Метаболизм $Ca^{2+}$ не нарушен
Остеомаляция	N или ↓	↓	↑	
Болезнь Педжета	N	N	↑ до ↑↑↑	↑ $Ca^{2+}$ при иммобилизации
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	N или ↑	Повышенный или неадекватно N на фоне ↑ $Ca^{2+}$ уровень ПТГ
Вторичный гиперпаратиреоз	N или ↓	↑ или N	↑ или N	Компенсаторное повышение ПТГ в ответ на ↓ $Ca^{2+}$
Третичный гиперпаратиреоз	↑	↑	↑	↑↑ПТГ-автономная гипертрофия
Гипопаратиреоз	↓	↓	N	↓ПТГ, несмотря на гипокальциемию

**Витамин D** (который представляет собой не витамин, а гормон) продуцируется в коже в виде  $D_3$  (холекальциферола). С возрастом способность кожи синтезировать витамин  $D_3$  снижается (более чем в 2 раза после 70 лет). Именно фотосинтетический  $D_3$  является основным источником метаболитов витамина D в организме, т.е. дефицит солнечного света наносит больший вред, чем алиментарная недостаточность витамина D.

Синтезированный в коже витамин доставляется транспортным белком ( $\alpha$ -глобулином) в печень, где холекальциферол превращается в **25-гидроксихолекальциферол** [ $25(OH)D_3$ ] - один из основных циркулирующих активных метаболитов витамина D. Далее  $25(OH)D_3$  доставляется транспортным белком в почки, где под воздействием  $1\alpha$ -гидроксилазы превращается в биологически высокоактивный метаболит **1,25-дигидроксихолекальциферол** [ $1,25(OH)_2D_3$ ] и менее активный 24,25-дигидроксихолекальциферол [ $24,25(OH)_2D_3$ ]. Активность  $1\alpha$ -гидроксилазы регулируется ПТГ, фосфатом и ингибируется по механизму обратной связи  $1,25(OH)_2D_3$ . Без ПТГ  $1,25(OH)_2D_3$  в физиологических концентрациях не влияет на транспорт кальция и фосфата.

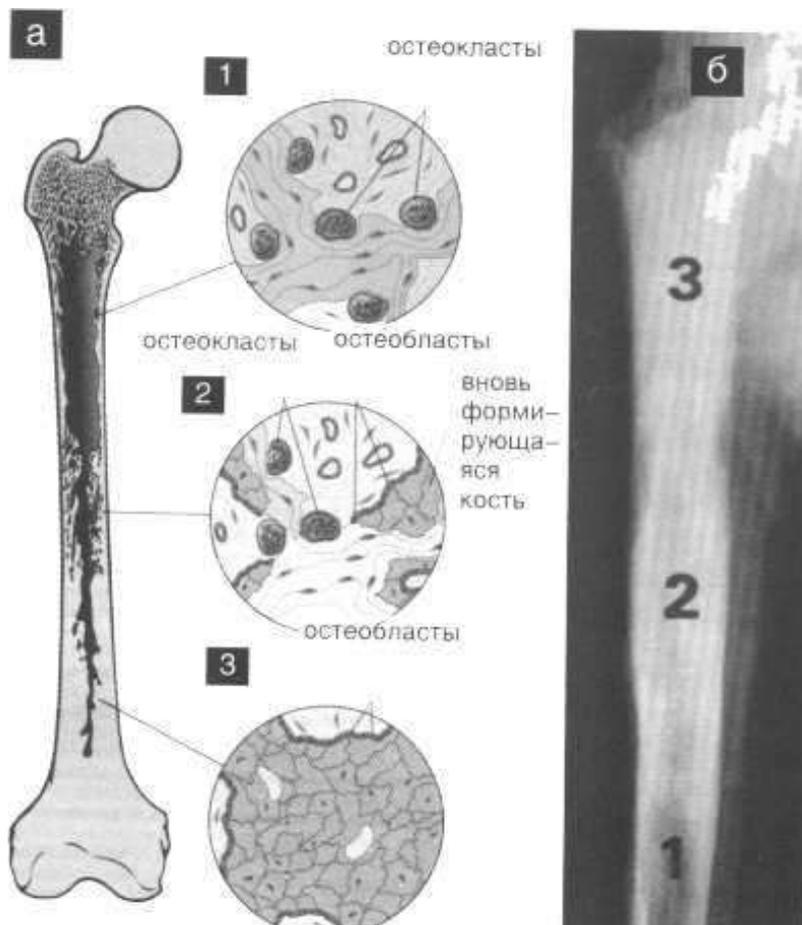


Рис. Изменение кости при болезни Педжета.

(а) - гистологическая схема различных стадий заболевания на примере бедренной кости;  
 (б) - рентгенограмма плечевой кости.

- 1 - остеолитическая фаза,
- 2 - смешанная фаза,
- 3 - остеосклеротическая фаза.

**Кальцитонин** продуцируется С-клетками щитовидной железы, реже - паращитовидной железы и тимуса. Мишенью служит костная ткань, где этот гормон тормозит резорбцию матрикса, снижая высвобождение кальция и фосфата. Этот эффект кальцитонина не зависит от ПТГ. Кальцитонин оказывает также значительный эффект на метаболизм фосфата, способствуя входу фосфата в костную ткань и периостальную жидкость и снижая при этом выход кальция из костей в плазму крови. Это действие кальцитонина вместе с его способностью тормозить вызванную остеокластами резорбцию кости позволяет применять гормон для лечения гиперкальциемии при метастатическом поражении кости. Дефицит кальцитонина клинически не проявляется. Гиперсекреция гормона наблюдается при медуллярной карциноме щитовидной железы, однако это очень редко сопровождается гипокальциемией.

**Гормоны щитовидной железы:** тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) ускоряют обмен костной ткани и вызывают гиперкальциемию, в то время как дефицит этих гормонов вызывает отставание в росте.

**Изменения основных показателей костного метаболизма при различных заболеваниях** (см. таблицу).

Метаболические болезни снижают массу и прочность скелета.

**Остеопения** - собирательное понятие, означающее аномально низкую массу костей. Причины остеопении: остеопороз, остеомалация, первичный гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, мастоцитоз, почечная остеодистрофия.

**Остеопороз** представляет собой снижение массы костей при нормальном соотношении минеральных и органических компонентов кости. Остеомалация характеризуется недостаточной минерализацией костного матрикса (остеоида).

### 1. Остеомалация и рахит

Остеомалация и рахит обусловлены нарушением метаболизма или дефицитом витамина D.

**Рахит** - заболевание детского возраста, которое характеризуется низким уровнем кальция и фосфата в плазме крови и нарушением минерализации костей, ведущим к деформации скелета. Наиболее частыми причинами рахита у детей в развитых странах на сегодняшний день являются почечная остеодистрофия и семейный гипофосфатемический рахит. Тем не менее в мире основной причиной дефицита витамина D является его недостаточное поступление с пищей.

У взрослых недостаточность витамина D вызывает остеомалацию. При этом наблюдается снижение всасывания кальция и фосфата в кишке, а также снижение их уровня во внеклеточной жидкости. Увеличивается относительный объем остеоида: неминерализованный остеоид может составлять до 100% (в норме - не более 27%).

*Причины остеомалации (кроме дефицита витамина D):*

- мальабсорбция (вследствие гастрэктомии, резекции кишечника, целиакии, цирроза печени);
- нарушения метаболизма витамина D (болезни почек с нарушением функции 1 $\alpha$ -гидроксилазы, семейный гиперфосфатемический рахит);
- хроническая гипофосфатемия (X-сцепленная - витамин D-резистентный рахит);
- почечный канальцевый ацидоз, синдром Мильмана, синдром Фанкони (обусловлены фосфатурией);
- ХПН (сопровождается снижением 1 $\alpha$ -гидроксилирования 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в активный метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>);
- противосудорожная терапия (нарушает метаболизм витамина D, влияя на оксидазные ферменты);
- мезенхимальные и гигантоклеточные опухоли (продуцируют фактор "фосфатонин", увеличивающий экскрецию фосфата).

Незрелый скелет реагирует на нарушение минерализации формированием характерных рахитических деформаций: утолщения эпифизарных концов костей, варусных/вальгусных деформаций костей голени, "рахитических четок" в реберно-грудных сочленениях, размягчения костей черепа. У взрослых остеомалация проявляется генерализованной болью в костях, проксимальными миопатиями. Рентгенологически у детей определяются нечеткая граница зоны обызвествления хряща, деформация метафизов, расширение зон роста. Зоны просветления Лузера размером до 1 см обычно видны в корковом слое бедренной кости, тазовых костях, ребрах, лопатке или локтевых костях. Биохимически определяются низкие сывороточные уровни Ca<sup>2+</sup> и PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, а также 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и повышенный уровень сывороточной ЩФ. В случае семейного гипофосфатемического рахита уровень Ca<sup>2+</sup> остается в пределах нормы, но уровень PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> снижен из-за "утечки" фосфора. В случае перелома бедра у взрослого необходимо определение уровней сывороточного Ca<sup>2+</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> и ЩФ для уточнения природы остеопении: переломы на фоне остеомалации лечить значительно сложнее, чем на фоне остеопороза. Биопсия кости подтверждает диагноз.

Лечение остеомалации определяется этиологией: эргокальциферол в физиологических дозах восполнит дефицит поступления витамина D с пищей; при мальабсорбции витамина D требуются гораздо более высокие дозы эргокальциферола без гарантии эффективности; допустимо разовое парентеральное введение по показаниям. Гипофосфатемический рахит лечат препаратами фосфора.

**Хирургическое лечение** переломов на фоне остеомалации: следует отдать предпочтение наружным методам фиксации, поскольку внутрикостные фиксаторы обычно не удерживаются в размягченной кости. Деформации вследствие гипофосфатемии обычно требуют остеотомической коррекции.

## 2. Почечная остеоидистрофия

Почечная остеоидистрофия: развивается на фоне ХПН. Патогенез в основном обусловлен снижением синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  вследствие дефицита фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы и вторичного гиперпаратиреоза. Основными клиническими проявлениями почечной остеоидистрофии являются боль в костях и переломы (особенно при повышенном содержании алюминия в питьевой воде). При рентгенологическом и биохимическом обследовании определяются признаки остеомаляции и гиперпаратиреоза. Уровень  $\text{PO}_4^{3-}$  - обычно повышен, а уровень  $\text{Ca}^{2+}$  - снижен; может быть повышен уровень ЩФ, сывороточная концентрация ПТГ повышена у больных с фиброзно-кистозным остеоитом. Назначение фосфорсвязывающих препаратов (невсасывающихся антацидов) снижает количество всасываемого фосфата. Диализная деионизация предотвращает развитие токсической (алюминиевой) остеомаляции.

Симптомы остеомаляции и остеоита регрессируют при лечении  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  или  $\alpha$ -кальцитриолом. При сохранении гиперпаратиреоза на фоне нормализации уровня сывороточного  $\text{Ca}^{2+}$  возможна субтотальная резекция паращитовидных желез.

## 3. Болезнь Педжета

Болезнь Педжета (osteitis deformans, деформирующий остеоиз; описана в 1877 г.) обусловлена нарушением ремоделирования кости.

В начале заболевания кость чрезмерно резорбируется остеокластами. Новая кость характеризуется структурной и функциональной неполноценностью: усиленной васкуляризацией и/или чрезмерным развитием фиброзной ткани. Заболевание развивается в возрасте старше 40 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин, к 90 годам рентгенологические признаки болезни Педжета определяются у 10%. В 60-80% случаев заболевание протекает без какой-либо клинической симптоматики. Чаще всего поражаются кости черепа, таза, позвоночника.

**Этиология** неизвестна. Данных об эндокринных нарушениях, воспалительном и сосудистом генезе болезни нет. Обнаружение включений в ядрах остеокластов привело к предположению (неподтвержденному) о медленной вирусной инфекции (парамиксовирусы, респираторные вирусы).

**Патофизиология.** Характерной особенностью заболевания является усиление резорбции кости, сопровождающееся ускоренным костеобразованием, которое, как правило, компенсирует резорбцию. На ранних стадиях болезни преобладают процессы резорбции, кость избыточно васкуляризуется (остеолитическая или деструктивная фаза). При этом баланс кальция может быть отрицательным. В смешанной фазе заболевания скорость костеобразования полностью соответствует скорости резорбции. По мере прогрессирования заболевания доминировать начинают процессы костеобразования (остеопластическая или остеоэсклеротическая фаза). При этом баланс кальция становится положительным.

**Клинические проявления.** У большинства пациентов с болезнью Педжета (60-80%) клинических проявлений заболевания нет. Заболевание может протекать с поражением одной кости или нескольких костей. Наиболее часто поражаются бедренная кость, таз, большеберцовая кость, череп и пояснично-крестцовый отдел позвоночника. Бессимптомная форма болезни Педжета диагностируется при рутинном биохимическом анализе (повышение уровня щелочной фосфатазы) или рентгенологическом исследовании.

Внешний вид пациента с ярко выраженной болезнью Педжета достаточно типичен: большая голова, увеличенная за счет мозговой части черепа, незначительные изменения костей лица. Позвоночник искривлен кпереди (лордоз), преимущественно в грудном отделе, бедренные и большеберцовые кости искривлены кпереди и латерально (саблевидные ноги), походка "утиная". Иногда заметно деформируется таз. Шейка бедра отклоняется горизонтально и может составлять прямой угол с телом бедренной кости, что приводит к варусной деформации.

### Симптомы болезни Педжета:

- боли в костях, особенно часто в позвоночнике и костях таза;
- боли в суставах;
- деформации костей (особенно большеберцовых), характерные изменения костей черепа;
- компрессия черепных нервов: чаще VIII (глухота), также V (невралгия тройничного нерва), II (снижение зрения, застой на глазном дне), VII (слабость лицевой мускулатуры);
- гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность с высоким выбросом (значительное усиление костного кровотока);
- патологические переломы (особенно характерны проксимальные переломы бедра);
- платибазия, вертебробазиллярная недостаточность, гидроцефалия (инвагинация шейных позвонков в большое затылочное отверстие);
- редко остеогенная саркома (развивается в пораженной кости).

**Биохимические изменения** характерны для ускоренного костного метаболизма. Повышается концентрация сывороточной ЩФ (маркер активности остеобластов) при нормальной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ , а также увеличивается экскреция с мочой гидроксипролина (маркер активности остеокластов). Может быть увеличена концентрация других ферментов остеоцитов (например, кислой фосфатазы). Несмотря на 40-50-кратное ускорение метаболических процессов в кости, уровни сывороточного  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  остаются в пределах нормы. Однако при иммобилизации (лечение переломов) и очень активном и распространенном процессе могут развиваться гиперкальциемия и гиперкальциурия. У 30% больных повышается сывороточный уровень мочевой кислоты, что связывают с ускоренным разрушением нуклеиновых кислот.

**Дифференциальный диагноз:** гистологический - с поражениями костей при гиперпаратиреозе и фиброзной дисплазии. Патогномоничными для болезни Педжета являются включения в остеокластах, обнаруживаемые под электронным микроскопом. Клинически и рентгенологически бывает трудно дифференцировать болезнь Педжета от метастазов (рак простаты) и туберкулезного поражения позвонков. Вопрос можно разрешить исследованием биоптата костей (позвонков и подвздошной кости - при поражении таза).

#### **Лечение:**

- Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты;
- кальцитонин;
- бисфосфонаты;
- ортопедическая коррекция (ортозы, иммобилизация);
- хирургическое лечение переломов, синдрома сдавления спинного мозга и корешков.

## **4. Гипокальциемия**

#### **Этиология:**

- Гиперфосфатемия (обычно отмечается на фоне ХПН, при распаде опухоли, некрозе внутренних органов и мышц, реже - вследствие терапии фосфатами);
- Гипопаратиреоз (постоперационный наблюдается в 1% всех тиреоидэктомий; реже - врожденная недостаточность паращитовидных желез - синдром Ди Георга; идиопатический аутоиммунный гипопаратиреоз; вследствие выраженной гипермагниемии).
- Дефицит витамина D (остеомаляция, витамин D-резистентный рахит).
- Гипомагниемия.
- Псевдогипопаратиреоз (ПТГ-резистентность).
- Ятрогенная (вследствие лечения кальцитонином, бисфосфонатами).
- Другие причины (например, постгипервентиляционный алкалоз, острый панкреатит, массивная гемотрансфузия с использованием цитратной крови).

**Клиническая картина** обусловлена увеличением нервно-мышечной возбудимости: парестезии, мышечные спазмы, ларингоспазм, судороги, тетания. Неврологические и психические симптомы: раздражительность, депрессия, психоз, эпилептиформные приступы.

Характерны: симптом Хвостека (сокращение мышц лица при постукивании по стволу лицевого нерва у места выхода); симптом Труссо (тоническое сокращение мышц кисти или "рука акушера" после перетягивания плеча манжеткой). При выраженной гипокальциемии развивается отек диска зрительного нерва, удлиняется интервал QT на ЭКГ.

**Лечение:** кальций внутривенно (10% кальций глюконат, начальная доза 10 мл, затем 10-40 мл в 1 л физиологического раствора в течение 4-8 ч) - при тетании. Затем переходят на пероральный прием препаратов кальция. Если симптомы гипокальциемии не исчезают, то назначают препараты витамина D. Предпочтение следует отдать  $\alpha$ -гидроксилированному производному витамина D (более эффективен при почечной патологии и имеет короткий период полураспада). Поддерживающая суточная доза  $\alpha$ -кальцидола варьирует в пределах 0,25-2 мг. Во время лечения необходимо следить за сывороточным уровнем кальция.

#### **Литература:**

- P. Kumar, M. Clark. Clinical Medicine, 4-th ed., 1999, p. 501-513.  
R.S. Cotran, V. Kumar, T. Collins. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6-th ed., 1999, p. 1215-1268.