

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

А.В. Древаль

ОСТЕОПОРОЗ, ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Остеопороз: эпидемиология, диагностика,
лечение и связь с другими заболеваниями

Гиперпаратиреоз и другие метаболические
болезни костей

Дефицит витамина D: механизм развития,
клиническая картина и способы устранения



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

2. ОСНОВЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОСТИ

2.1. ФУНКЦИИ СКЕЛЕТА

Скелет человека (от греч. *σκελετο* — высушенный) — совокупность костей организма, пассивная часть опорно-двигательного аппарата. Скелет служит опорой мягким тканям, точкой приложения мышц (рычажная система), вместилищем и защитой для внутренних органов.

Механические функции скелета

- *Опора* — формирование жёсткого костно-хрящевого остова тела, к которому прикрепляются мышцы, фасции и многие внутренние органы.
- *Движение* — благодаря наличию подвижных соединений между костями последние работают как рычаги, приводимые в движение мышцами.
- *Защита внутренних органов* — формирование костных вместилищ для головного мозга и органов чувств (череп), для спинного мозга (позвоночный канал).
- *Рессорная (амортизирующая) функция* — благодаря наличию специальных анатомических образований, уменьшающих и смягчающих сотрясения при движениях: арочная конструкция стопы, хрящевые прослойки между костями и др.

Биологические функции скелета

- *Кроветворная (гемопоэтическая) функция* (в костном мозге происходит гемопоэз — образование новых клеток крови), в том числе иммунная.
- *Участие в кальциевом обмене* — служит хранилищем большей части кальция и фосфора организма, которое регулируется ПТГ и витамином D.

2.2. ТИПЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

Выделяют два типа костной ткани — *кортикальную* (компактную) и *трабекулярную* (губчатую). Трабекулярная кость по виду похожа на губку и располагается в теле позвонков, а также в

концах длинных трубчатых костей. Трабекулярная кость составляет лишь 20% всей массы костей, но её поверхность благодаря губчатой структуре составляет 80% поверхности всех костей, и она обновляется на 25% ежегодно. Кортикальная (компактная) кость — плотная ткань, из которой состоят все наружные слои костей. Она по массе составляет 80% массы всех костей, но только 20% их поверхности, а обновляется лишь на 3% в год.

2.3. МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТИ И КОСТНЫЙ МАТРИКС

Костный матрикс — межклеточное вещество костной ткани с высокой концентрацией солей кальция. Выделяют неорганический (минеральный) и органический компоненты матрикса.

Минеральный компонент костного матрикса составляет до 70% массы кости, состоит главным образом из фосфата кальция в виде сложной соли — минерала гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Кроме гидроксиапатита, в состав минерального компонента матрикса входит аморфный фосфат кальция. Это пластинчатые нанокристаллы кальция, которые откладываются вдоль коллагеновых волокон. В гораздо меньшем количестве в матриксе содержатся карбонат, магний и фтор.

Органический компонент матрикса составляет около 30% массы кости. При этом 95% приходится на коллаген I типа, остальные 5% представлены протеогликанами и белками, специфическими для кости (остеонектином и остеокальцином). Коллаген I типа представляет собой тройную спираль, внутримолекулярные и межмолекулярные связи которой образуют ложе для костных минералов.

В компактной кости 70% костного матрикса составляют минеральные вещества, 20% — органические компоненты, 10% — вода. *В губчатой кости* содержание воды также около 10%, а содержание органических компонентов выше и составляет около 50%.

Строение костной ткани можно сравнить с усиленным цементом, где коллаген (подобно арматуре) обеспечивает устойчивость на сгибание, а минералы (подобно цементу) — устойчивость к сдавливанию. Нарушение количества, качества и баланса между этими компонентами приводит к снижению прочности кости и повышает риск переломов.

2.4. КОСТНЫЕ КЛЕТКИ

2.4.1. Остеокласты

Остеокласты — гигантские многоядерные клетки, удаляющие костную ткань посредством растворения минеральной составляющей и разрушения коллагена. Диаметр остеокласта составляет около 40 мкм, и он содержит 15–20 близкорасположенных ядер.

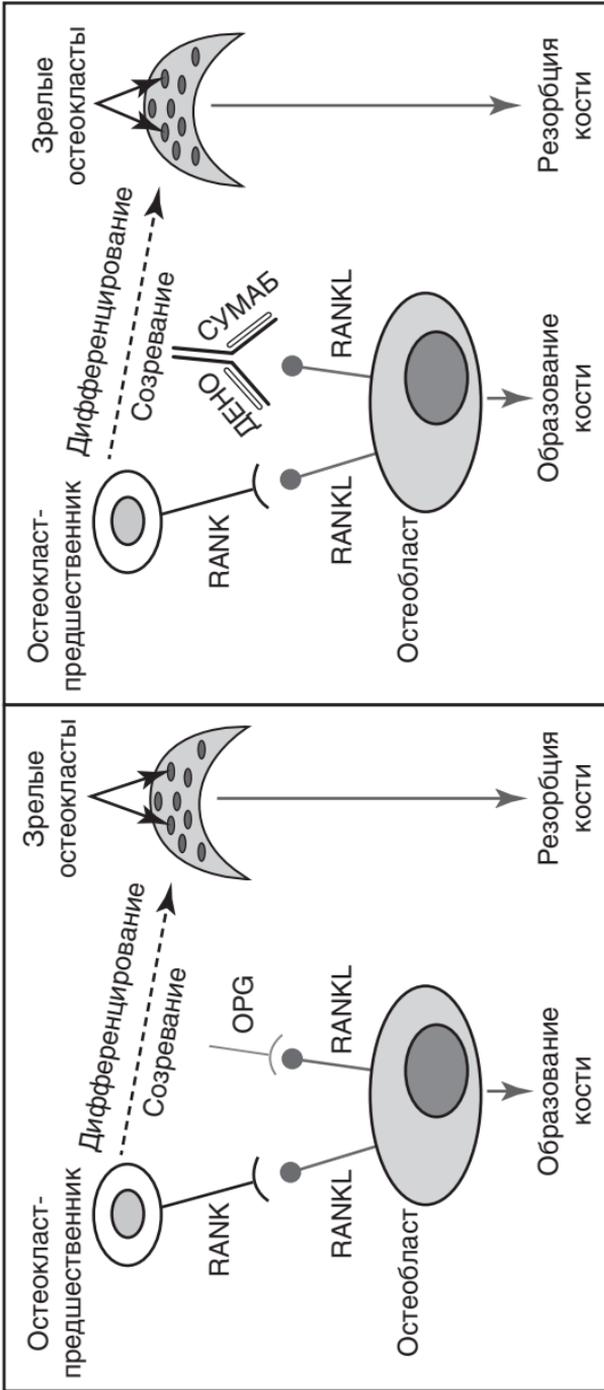
Остеокласт образуется из гемопоэтической стволовой клетки. Процесс дифференцирования, активности и выживания остеокласта регулируется лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа β (RANKL — от англ. *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*, или TNFSF11 — от англ. *Tumor Necrosis Factor ligand SuperFamily member 11*). RANKL — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, продукт гена человека *TNFSF11*, который вырабатывается *остеобластами* и другими клетками. Воздействие RANKL на преостеокласты и зрелые остеокласты осуществляется через поверхностный мембранный рецептор этих клеток (RANK — от англ. *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B*) — связывание RANKL с RANK стимулирует образование остеокластов, их активность и выживание.

Остеопротогерин — растворимый рецептор, который вырабатывается, так же как и RANKL, *остеобластами* и служит своеобразной «ловушкой» для RANKL. В частности, остеопротогерин, связываясь с RANKL, снижает его доступность для рецепторов RANK на остеокластах, вследствие чего снижается активность остеокластов (рис. 2.1). Баланс между RANKL и остеопротогерином — ключевой фактор, определяющий скорость костной резорбции.

Остеокласты резорбируют минерализованную кость. При активизации этих клеток появляется функциональная зона «гофрированного края», или «щёточной каёмки». Гофрированный край представляет собой спирально скрученную мембрану клетки с множественными цитоплазматическими складками. Этот край обращён в сторону развивающегося процесса резорбции и является местом активного окисления тканей. Разрушение кости начинается с прикрепления остеокласта к минерализованной костной поверхности гофрированным краем, через который выделяются гидролитические ферменты и протоны, а также различные интегрины, участвующие в растворении кости. Прикрепление остеокласта к костной ткани — очень важная часть процесса резорбции, она опосредуется адгезионными молекулами на цитоплазматических мембранах, которые связаны с молекулами костного матрикса специфическими аминокислотными последовательностями. К этим связывающим белкам относятся остеопонтин, фибронектин, коллаген и костный сиалопротеин.

В зоне резорбции такие ферменты, как катепсин К, разрушают белковый матрикс, а локально создающаяся кислая среда растворяет костные минералы. Концевые пептидные фрагменты коллагена I типа, такие как N-телопептид и C-телопептид и другие, являются маркерами костной резорбции. Они поступают в кровоток, поэтому можно исследовать их содержание в крови и моче как показатели скорости костной резорбции.

Остеокластическая резорбция кости занимает 2–5 нед и заканчивается апоптозом, или запрограммированной смертью остеокластов. Во время переходной фазы к восстановлению



Б

А

Рис. 2.1. Взаимодействие остеобласта и остеокласта через систему регуляции RANK-RANKL-OPG. RANKL остеобластов, взаимодействуя с RANK проостеокластов, стимулирует образование остеокластов. Остеопротегерин (OPG), который продуцируется остеобластами, связывает RANKL, блокируя его взаимодействие с RANK (А). Препарат деносуаб (антитело к RANKL) имитирует действие OPG (Б). RANK — рецептор активатора ядерного фактора каппа β; RANKL — его лиганд

резорбированной кости, которая наступает сразу же после завершения фазы резорбции, остатки коллагена удаляются, и поверхность кости готовится к формированию новой кости. Клетки, участвующие в фазе восстановления, пока плохо изучены, но предполагают, что это мононуклеарные клетки, включая моноциты, образованные остеоциты и преостеобласты.

2.4.2. Остеобласты

Остеобласты — формирующие кость клетки (диаметр 15–20 мкм), которые образуются из мезенхимальных стволовых клеток. Они синтезируют белок костного матрикса (остеоид), главным образом коллаген I типа, который отчасти или полностью заполняет полости, образуемые в кости остеокластами. Остеоид затем минерализуется.

Активный остеобласт секретирует следующие компоненты:

- остеокальцин;
- костно-специфическую щелочную фосфатазу;
- молекулы проколлагена.

Молекулы проколлагена распадаются на допептидные фрагменты — проколлаген I типа N-пропептид и проколлаген I типа C-пропептид, которые поступают в кровь, поэтому их можно исследовать в сыворотке крови как маркёры скорости костеобразования. Вспомогательная функция остеобластов — участие в процессе отложения солей кальция в межклеточном веществе (кальцификация, минерализация матрикса). Первичная минерализация образовавшегося остеоида (моделирование) происходит очень быстро — на 70% за несколько дней, но вторичная минерализация (ремоделирование) может занимать от месяцев до нескольких лет. После завершения процесса формирования кости остеобласты могут подвергаться апоптозу или трансформироваться в покрывающие клетки, а также по мере накопления межклеточного вещества остеобласты замуровываются в нём и становятся остеоцитами (рис. 2.2).

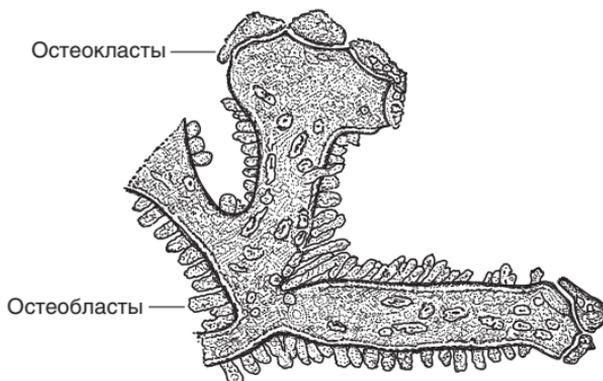


Рис. 2.2. Остеокласты и остеобласты на трабекуле

2.4.3. Остеоциты

Остеоциты — наиболее многочисленные и долго живущие клетки кости, расположены в лакунах на всём протяжении матрикса (рис. 2.3). Они образуются из остеобластов в процессе формирования костной ткани и фактически представляют собой «замурованные» в матриксе остеобласты. Тела остеоцитов располагаются в полостях основного вещества кости, которые называют костными лакунами, а их длинные отростки — в канальцах, отходящих от полостей. Примерный размер остеоицита 10 мкм по короткой оси и 20 мкм — по длинной. Остеоциты связаны друг с другом и покрывающими клетками длинными отростками. Они играют важную роль в реакции кости на механическую нагрузку, реагируя апоптозом на изменение механического напряжения в костной ткани, запускают процессы моделирования и ремоделирования кости, т.е. остеоциты являются механосенсорами кости. Остеоциты продуцируют склеростин, который подавляет процессы образования костной ткани.

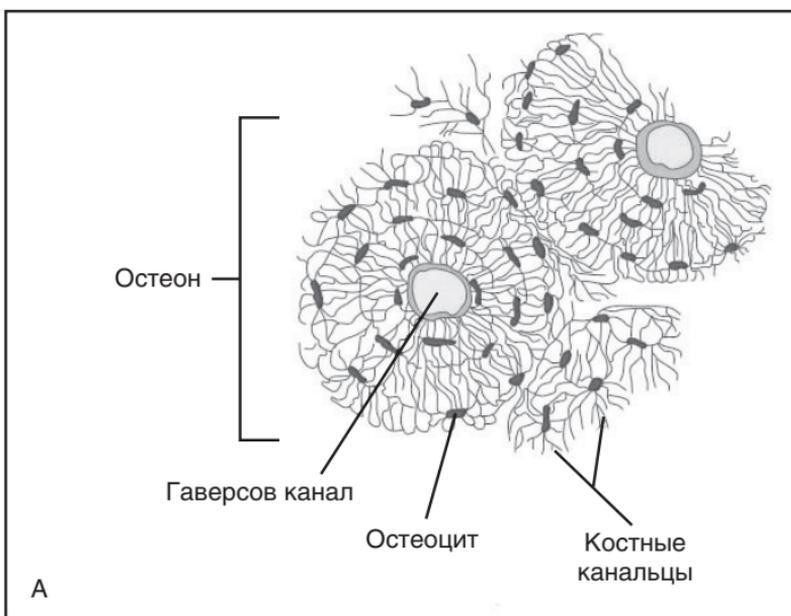


Рис. 2.3. Схема поперечного сечения кости (А) и остеоцит с канальцами (Б)



Рис. 2.3. Окончание

2.5. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ

Ремоделирование — процесс непрерывного обновления костной ткани, который очень важен для поддержания её нормального, здорового состояния.

Ремоделирование происходит в различных локусах кости, они называются **костными многоклеточными единицами**. У взрослых молодого возраста каждый цикл ремоделирования сбалансирован, т.е. масса резорбированной ткани полностью замещается массой вновь образованной костной ткани (рис. 2.4).

После завершения цикла ремоделирования минерализация вновь образованной костной ткани продолжается, что носит название «вторичная минерализация». Степень вторичной минерализации находится в обратной зависимости от скорости обновления костной ткани. В частности, такие мощные ингибиторы обновления костной ткани, как бисфосфонаты, усиливают её минерализацию.

В скелете взрослого человека практически все костные многоклеточные единицы находятся в процессе ремоделирования. Однако в процессе роста и развития скелета, т.е. в детском и подростковом возрасте, многие костные многоклеточные единицы находятся в стадии не ремоделирования, а исключительно моделирования, т.е. прирост костной ткани происходит без фазы резорбции. Это обеспечивает быстрое и значительное увеличение костной массы. Этот процесс «чистого» моделирования идёт главным образом на периостальной поверхности кости и обеспечивает значительный прирост размера костей молодого организма.

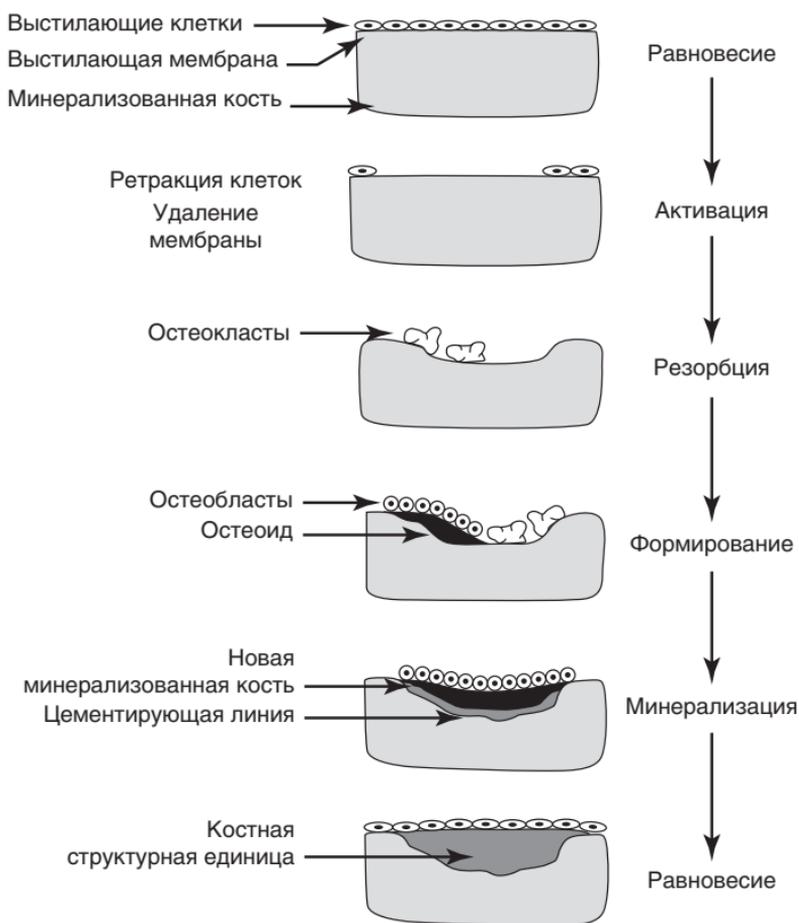


Рис. 2.4. Ремоделирование кости

2.6. ПИК КОСТНОЙ МАССЫ

Пик костной массы (рис. 2.5) служит важным прогностическим фактором риска переломов в период зрелости и старения организма. Увеличение костной массы происходит в основном в детстве и в подростковом возрасте, при этом трабекулярная (губчатая) кость достигает пика массы в 12–16 лет, а кортикальная — в 20–24 года. На величину пика костной массы влияют генетические (на 60–85%) и гормональные (у девочек 50% костной массы набирается за 2 года до наступления менархе и в течение последующих 2 лет) факторы, а также факторы внешней среды (в частности, физическая активность и питание).

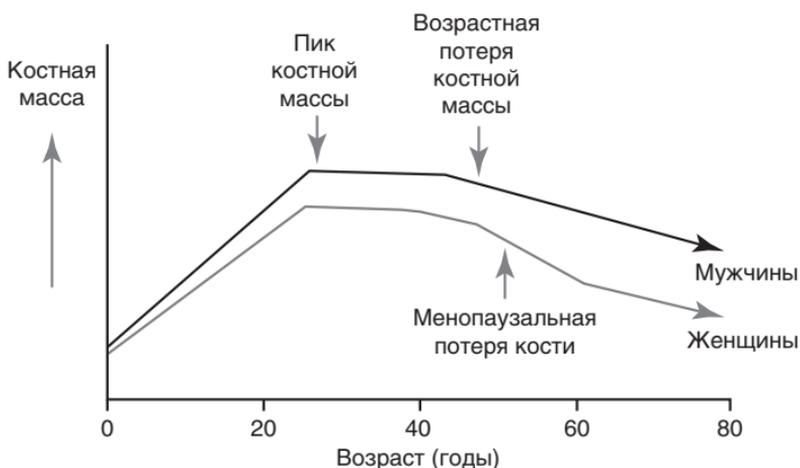


Рис. 2.5. Изменение костной ткани в течение жизни

2.7. ПОТЕРЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Масса костной ткани начинает уменьшаться на 4-й декаде жизни, в частности, МПК уменьшается примерно на 1% в год. Потеря костной массы ускоряется в период менопаузы — в течение первых 5 лет менопаузы МПК может снижаться до 5% в год. В течение жизни женщина теряет до 50% трабекулярной ткани и до 35% кортикальной, в то время как у мужчин эти потери составляют лишь 2/3 по сравнению с женщинами.

Выделяют две причины потери костной ткани.

1. Повышается количество участков ремоделирования, и, поскольку скорость резорбции существенно превышает скорость восстановления кости, баланс нарушается в сторону потери костной ткани.
2. Нарушен баланс между процессом резорбции кости и её восстановлением в процессе ремоделирования, например размеры полости, создаваемой остеокластами в кости, существенно превышают возможности остеобластов полностью их заполнить новой костной тканью.