



Lecture №5: Disorders of mineral metabolism.

**Lecturer: Aysacheva Maftunabonu
Andijan state medical institute**

План лекции

- Гиперкальциемия
- Гиперкальциемический криз.
- Гипокальциемия
- Метаболические болезни костей
- Остеопения
- Остеомаляция и рахит
- Гипофосфатемия
- Почечная остеодистрофия
- Болезнь Педжета (деформирующий остоз)

Гиперкальциемия

Причины гиперкальциемии многообразны, но тщательно собранный анамнез и несколько простых лабораторных проб позволяют значительно сократить список возможных причин. Чаще всего гиперкальциемия обусловлена гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями, гранулематозами, лекарственными средствами. Разумно классифицировать причины гиперкальциемии в соответствии с механизмами ее патогенеза:

- 1. Усиленное вымывание кальция из костной ткани.
- 2. Усиленное всасывание кальция в кишечнике.
- 3. Пониженная экскреция кальция в почках.
- 4. Пониженное поглощение кальция костной тканью.
- 5. Сочетание перечисленных причин.
- В некоторых случаях причину гиперкальциемии установить не удастся.

Клинические проявления

гиперкальциемии зависят от ее причины, тяжести, длительности и скорости развития, а также от возраста больного и сопутствующих заболеваний. Молодые легко переносят значительную гиперкальциемию, если она развивается постепенно, и очень тяжело переносят легкую или умеренную гиперкальциемию, если она возникает остро. Пожилые чувствительны даже к легкой гиперкальциемии. Клиническая картина при гиперкальциемии определяется поражениями ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек и ЖКТ.

1. ЦНС: слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота; нарушения общего состояния от вялости, депрессии и оглушенности до сопора и комы. Могут нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых больных. При уровне общего кальция в сыворотке $> 3,5—3,75$ ммоль/л нередко отмечается возбуждение, вплоть до психоза.

2. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, аритмии, укорочение интервала QT, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам. При снижении ОЦК может развиваться артериальная гипотония.

3. Почки: снижение СКФ и концентрационной способности, полиурия, жажда, нефрокальциноз и мочекаменная болезнь. В зависимости от причины гиперкальциемии экскреция кальция может колебаться от низкой до значительно повышенной.

4. ЖКТ: язвенная болезнь, желудочно-пищеводный рефлюкс, острый панкреатит, запоры.

Первичный гиперпаратиреоз. Это самая частая причина гиперкальциемии.

- Этиология

1. Аденомы
2. Гиперплазия
3. Рак

Патогенез

При первичном гиперпаратиреозе нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Порог чувствительности гиперпластических или опухолевых клеток к кальцию значительно повышен по сравнению с нормой либо вообще отсутствует. В результате эти клетки секретируют избыточные количества ПТГ. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани и усиливает вымывание кальция из костей, что приводит к гиперкальциемии. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках; в результате возникают фосфатурия и гипофосфатемия. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой увеличивается.

Клиническая картина

Дефицит ПТГ

Послеоперационный гипопаратиреоз

Идиопатический гипопаратиреоз

Синдром Ди Джорджи (агенезия паращитовидных желез)

Метастазы в паращитовидные железы

Поражение паращитовидных желез при гранулематозах

Гемохроматоз

Болезнь Вильсона

Интоксикация алюминием

Лечение ^{131}I

Подавление секреции ПТГ

Повышение уровня магния в сыворотке

Лечение амифостином

Резистентность к ПТГ

Псевдогипопаратиреоз

Типа Ia

Типа Ib

Типа Ic

Типа II

Аутоантитела к ПТГ (например, после хирургического лечения гиперпаратиреоза)

Дефицит магния

Усиленный захват кальция костями

Синдром голодных костей

Лечение ^{131}I

Лечение остеомалации витамином D

Нарушения обмена витамина D

Лабораторная диагностика

Гиперкальциемия имеется у большинства больных. Если при подозрении на гиперпаратиреоз уровень общего кальция лишь незначительно превышает норму либо повышается эпизодически, следует определить концентрацию свободного кальция. У некоторых больных с повышенным уровнем ПТГ концентрация свободного кальция в сыворотке оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим гиперпаратиреозом. Причины нормокальциемического гиперпаратиреоза:

- а. Почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция).
- б. Нарушение всасывания кальция в кишечнике.
- в. Авитаминоз D
- г. Преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития первичного гиперпаратиреоза.
- д. Чтобы подтвердить диагноз гиперпаратиреоза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией натощак, можно попытаться выявить гиперкальциемию после приема пищи на фоне повышенного уровня ПТГ. Можно также провести провокационную пробу с тиазидными диуретиками.

Уровень ПТГ

В сыворотке определяют методом РИА с антителами к срединному фрагменту гормона (аминокислоты 43—68). Более точен иммунорадиометрический метод с использованием двух антител (к N- и C-концевым фрагментам ПТГ). Этот метод позволяет измерить концентрацию ПТГ1—84. В последнее время для определения концентрации ПТГ1—84 используют также ИФА и иммунохемилюминесцентный метод.

- Измерение уровня общего или нефрогенного цАМФ в моче позволяет оценить действие ПТГ на почки. В последнее время эти исследования редко используют в диагностике первичного гиперпаратиреоза, поскольку доступны чувствительные методы определения ПТГ1—84. Однако оценка экскреции цАМФ полезна для выяснения причин других нарушений минерального обмена.

- Уровень кальция в моче может быть нормальным или повышенным. Экскреция кальция зависит от его потребления с пищей, всасывания в кишечнике, концентрации в сыворотке, фильтрации в почечных клубочках и от влияния ПТГ на канальцевую реабсорбцию кальция.
- Гипофосфатемию обнаруживают примерно у половины больных; она обусловлена снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата. Уменьшается также отношение максимальная канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ.
- Увеличение отношения хлорид/фосфат в сыворотке (в норме < 32) отмечается у 60—70% больных первичным гиперпаратиреозом, что связано со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ

Лечение

- Хирургическое лечение

Показания

- 1) Клинические проявления гиперкальциемии.
- 2) Концентрация общего кальция в сыворотке на 0,25—0,4 ммоль/л превышает норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- 3) Гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне дегидратации или сопутствующих заболеваний).
- 4) Снижение СКФ более чем на 30% по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- 5) Мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенографически.
- 6) Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.
- 7) Суточная экскреция кальция > 10 ммоль. 8) Возраст < 50 лет. 9) Невозможность длительного наблюдения за больным.

Радикальное лечение — удаление всех паращитовидных желез с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паратиреоэктомиа приводит к излечению в 90—95% случаев. У большинства больных в 1—2-е сутки после операции наблюдается бессимптомная гипокальциемия.

Осложнения:

- 1) Синдром голодных костей — тяжелая преходящая гипокальциемия, обусловленная быстрым захватом кальция остеобластами. Чаще всего встречается после операции у больных с тяжелой гиперкальциемией.
- 2) Стойкий гипопаратиреоз.
- 3) Повреждение возвратного гортанного нерва.

Медикаментозное лечение

назначают после безуспешной операции, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.

- Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают в дозах 0,5—3 г/сут.
- Эстрогены в сочетании с прогестагенами или без них устраняют гиперкальциемию у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузе.
- Дифосфонаты подавляют резорбцию кости. Однократное в/в введение 60—90 мг препарата позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80— 100% больных.

Гиперкальциемия, обусловленная дефектами рецепторов Ca^{2+}

Клиническая картина.

Заболевание обычно протекает бессимптомно, но гиперкальциемия иногда выявляется уже в первые дни жизни. Клинических признаков первичного гиперпаратиреоза нет, другие эндокринные нарушения отсутствуют. У некоторых подростков и взрослых больных, а также у их родственников обнаруживают панкреатит.

Лабораторная диагностика

- а. Гиперкальциемия.
- б. Суточная экскреция кальция $< 1,5$ ммоль; экскреция магния также снижена.
- в. Концентрация магния в сыворотке повышена; концентрация фосфата может быть нормальной, повышенной или пониженной.
- г. Концентрация ПТГ1—84 в сыворотке нормальная или слегка повышена.
- д. Концентрация общего и нефрогенного цАМФ в моче нормальная или слегка повышена.
- е. Концентрации 1,25(OH)₂D₃ и 25(OH)D₃ в сыворотке нормальные.

Лечение

Поскольку причиной заболевания являются дефекты рецепторов Ca^{2+} , а не гиперплазия или аденома паращитовидных желез, хирургическое лечение лишено смысла. Паратиреоэктомию показана только больным с тяжелым рецидивирующим панкреатитом. В таких случаях после операции назначают препараты витамина D и кальция для предупреждения гипокальциемии. При бессимптомной гиперкальциемии не требуется и медикаментозное лечение. В настоящее время разрабатываются лекарственные средства, способные активировать рецепторы Ca^{2+} («кальцимитетики»).

Паранеопластическая гиперкальциемия

Клиническая картина.

При умеренной гиперкальциемии (уровень общего кальция $\geq 2,6$ ммоль/л) имеются следующие симптомы: утомляемость, слабость, спутанность сознания, потеря аппетита, жажда, боль в костях, полиурия, запоры, тошнота, рвота. При тяжелой гиперкальциемии (уровень общего кальция $> 3,5$ ммоль/л) наблюдаются сонливость, спутанность сознания, ступор и кома. Паранеопластическая гиперкальциемия — неблагоприятный прогностический признак, поскольку она обычно проявляется на поздних стадиях развития опухолей. У 10—20% больных умеренная или тяжелая гиперкальциемия возникает за 1—3 мес до смерти. В последнее время появились возможности раннего выявления паранеопластической гиперкальциемии, и теперь ее расценивают как признак скрытых злокачественных новообразований.

Классификация

- Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия.
- Эктопическая секреция ПТГ.
- 1,25(OH)₂D₃ секретируется В-клеточными лимфомами и некоторыми другими опухолями. Он усиливает резорбцию кости и всасывание кальция в кишечнике.
- Простагландины группы E

Лечение.

При умеренной гиперкальциемии (уровень общего кальция в сыворотке 2,6— 3,5 ммоль/л) проводят инфузию жидкости. Чтобы предупредить объемную перегрузку, назначают фуросемид. В/в введение памидроната натрия или других дифосфонатов подавляет резорбцию кости. Комбинированное лечение дифосфонатами и диуретиками позволяет за неделю нормализовать уровень кальция у 80% больных. При остеолитической паранеопластической гиперкальциемии для подавления секреции цитокинов применяют кортикостероиды. При тяжелой гиперкальциемии назначают 270 кальцитонин, 4—8 ед/кг/сут в/м или подкожно. Если кальцитонин неэффективен, назначают пликамицин или галлия нитрат.

Гипервитаминоз D

При длительном лечении эргокальциферолом или холекальциферолом гиперкальциемия обычно обусловлена накоплением 25(OH)D₃, но может быть вызвана одновременным избыточным потреблением пищевых продуктов, содержащих много кальция, например — молочных продуктов. Гипервитаминоз D описан также при употреблении молочных продуктов, обогащенных витамином D. При гипервитаминозе D уровень 25(OH)D₃ в сыворотке может в 5—10 раз превышать норму, а уровень 1,25(OH)₂D₃ обычно нормальный или слегка повышен. Гиперкальциемия и гиперкальциурия возникают вследствие действия 25(OH)D₃ на рецепторы витамина D в тонкой кишке и, возможно, в костной ткани. Из-за накопления 25(OH)D₃ в мышцах и жировой ткани и медленного его высвобождения высокий уровень 25(OH)D₃ в сыворотке и проявления гипервитаминоза сохраняются на протяжении недель и месяцев после прекращения приема витамина D.

Лечение

Отмена препаратов витамина D и ограничение потребления кальция с пищей. При тяжелой гиперкальциемии на несколько недель или месяцев назначают глюкокортикоиды, например преднизон внутрь, 40—60 мг/сут. Кортикостероиды блокируют действие витамина D на тонкую кишку и кости.

Медикаментозное лечение гиперкальциемии

Общие правила

1. Восстановление ОЦК.
2. Устранение электролитных нарушений, прежде всего — гипокалиемии.
3. Отмена или снижение дозы сердечных гликозидов (гиперкальциемия усиливает их токсичность).
4. Отмена лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию: витамина D, витамина A, эстрогенов, антиэстрогенов, тиазидных диуретиков.
5. Уменьшение потребления кальция с пищей в тех случаях, когда гиперкальциемия обусловлена усиленным всасыванием кальция в кишечнике (например, при гипервитаминозе D, синдроме Бернетта).
6. Лежачим больным по возможности назначают физические нагрузки.

Способы лечения

1. Снижение вымывания кальция из костей или усиление поступления кальция в кости

- Кальцитонин
- Дифосфонаты.
- Пликамицин.
- Галлия нитрат
- Фосфаты
- Амифостин.

2. Усиление экскреции кальция с мочой

- Инфузионные солевые растворы и петлевые диуретики.
- Гемодиализ и перитонеальный диализ.
- Подавление всасывания кальция в кишечнике.

Гиперкальциемический криз.

Клиническая картина.

Гиперкальциемический криз развивается внезапно. Симптомы: тошнота, неукротимая рвота, жажда, острая боль в животе, боль в мышцах и суставах, высокая лихорадка, судороги, спутанность сознания, ступор, кома. У больных с нарушениями функции почек может развиваться ОПН (вплоть до уремии). Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%.

Лечение

1. Первоочередная задача — нормализация ОЦК. Проводят инфузионную терапию; одновременно назначают диуретики.
2. Для нормализации уровня кальция назначают дифосфонаты, пликсамидин или галлия нитрат.
3. При первичном гиперпаратиреозе, обусловленном гиперплазией или аденомой паращитовидных желез, показано хирургическое вмешательство после нормализации жизненно важных функций и обследования

Гипокальциемия

Клиническая картина.

Главный элемент клинической картины — это симптомы гипокальциемии. Они зависят от уровня кальция, магния и калия в сыворотке, сопутствующих нарушений кислотно-щелочного равновесия, а также от тяжести и продолжительности основного заболевания и возраста больного. Имеет значение и характер основного заболевания. Так, при гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом, некоторые симптомы обусловлены дефицитом ПТГ.

Клиническая картина. Главный элемент клинической картины — это симптомы гипокальциемии. Они зависят от уровня кальция, магния и калия в сыворотке, сопутствующих нарушений кислотно-щелочного равновесия, а также от тяжести и продолжительности основного заболевания и возраста больного. Имеет значение и характер основного заболевания. Так, при гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом, некоторые симптомы обусловлены дефицитом ПТГ.

Гипопаратиреоз

- Послеоперационный гипопаратиреоз
- Идиопатический гипопаратиреоз
- Врожденная дисгенезия паращитовидных желез
- Другие формы гипопаратиреоза

Послеоперационный гипопаратиреоз

1. В большинстве случаев дефицит ПТГ обусловлен повреждением или удалением паращитовидных желез при хирургических вмешательствах.
2. Вызванный операцией стресс может быть причиной частичного или преходящего дефицита ПТГ и клинически выраженной гипокальциемии.
3. Иногда тяжелая гипокальциемия возникает после массивного переливания цитратной крови или плазмы.

Идиопатический гипопаратиреоз.

Это редкое заболевание может начаться в любом возрасте. Описаны спорадические и наследственные случаи. Диагностические критерии: гипокальциемия, отсутствие или низкий уровень ПТГ1—84 в сыворотке, повышение 277 уровня кальция после введения ПТГ. Другие признаки: гиперфосфатемия, пониженный уровень остеокальцина и 1,25(ОН)2D3 в сыворотке при нормальном уровне 25(ОН)D3. У нелеченных больных снижена экскреция кальция.

Врожденная дисгенезия паращитовидных желез

Врожденная дисгенезия паращитовидных желез чаще всего наблюдается при синдроме Ди Джорджи. Аплазия или дисплазия паращитовидных желез и дисплазия тимуса при этом синдроме обусловлены нарушениями эмбриогенеза третьего и четвертого глоточных карманов. Больные обычно погибают в детском возрасте.

Другие формы гипопаратиреоза

1. Гипопаратиреоз бывает при идиопатическом и вторичном (в результате повторных переливаний крови) гемохроматозе. В паращитовидных железах обнаруживают отложения железа, деструкцию и фиброз.
2. Гипопаратиреоз может быть вызван отложением меди в паращитовидных железах при болезни Вильсона.
3. К частичному или полному дефициту ПТГ может привести отложение алюминия в паращитовидных железах при ХПН.
4. Дефицит ПТГ иногда развивается после лечения тиреотоксикоза ^{131}I . В таких случаях гипокальциемия, как правило, преходящая. Ее надо отличать от преходящей гипокальциемии при синдроме голодных костей (после хирургического лечения гиперпаратиреоза или после случайного удаления паращитовидных желез при хирургическом лечении тиреотоксикоза).
5. Редкие причины гипопаратиреоза — поражение паращитовидных желез при гранулематозах и их разрушение метастазами (например, метастазами рака молочной железы).
6. Повышение уровня магния в сыворотке приводит к подавлению секреции ПТГ и в отдельных случаях — к гипопаратиреозу и гипокальциемии.

Синдромы резистентности к ПТГ.

При всех этих синдромах на фоне повышенного уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия. Поэтому их обозначают общим термином псевдогипопаратиреоз. Нормализация уровня кальция при псевдогипопаратиреозе обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

- Псевдогипопаратиреоз типа Ia
- Псевдопсевдогипопаратиреоз.
- Псевдогипопаратиреоз типа Ib
- Псевдогипопаратиреоз типа Ic
- Псевдогипопаратиреоз типа II

Псевдогипопаратиреоз типа Ia

Диагноз

а. Характерная клиническая картина.

б. Пониженная активность Gсальфа в эритроцитах или других клетках.

в. Лабораторные доказательства резистентности к ПТГ:

1) Гипокальциемия и гиперфосфатемия на фоне повышенного уровня ПТГ.
2) После введения ПТГ концентрация нефрогенного цАМФ в моче не повышается или повышается незначительно, концентрация фосфата в моче не повышается или снижается, концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке не повышается.

г. У некоторых больных наблюдается перемежающаяся гипокальциемия, хотя уровень ПТГ постоянно повышен, а экскреция кальция постоянно снижена. У таких больных при введении ПТГ экскреция кальция не снижается даже на фоне нормокальциемии.

д. В последнее время для диагностики псевдогипопаратиреоза типа Ia используют методы молекулярной генетики.

Псевдопсевдогипопаратиреоз.

1. Снижение активности Gсальфа.
2. Отсутствие резистентности к ПТГ.
3. Нормальные уровни кальция и фосфата в сыворотке.
4. Повышение уровня нефрогенного цАМФ в моче после введения ПТГ.
5. Наследственная остеодистрофия Олбрайта.
6. Отсутствие других эндокринных нарушений.

Псевдогипопаратиреоз типа Ib

Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность Gсальфа в эритроцитах нормальная. Наследственной остеодистрофии Олбрайта нет. Предполагают, что псевдогипопаратиреоз типа Ib обусловлен дефектом рецептора ПТГ.

Псевдогипопаратиреоз типа Ic

- Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность Gсальфа нормальная. Наблюдается наследственная остеодистрофия Олбрайта и резистентность ко многим гормонам. У некоторых больных обнаружены дефекты аденилатциклазы. Не исключено, что псевдогипопаратиреоз типа Ic может быть обусловлен и дефектами Gсальфа, которые не выявляются существующими методами.

Псевдогипопаратиреоз типа II

Описано несколько вариантов этой редкой формы резистентности к ПТГ. Наследование аутосомно-доминантное. Имеются гипокальциемия и гиперфосфатемия, но наследственной остеодистрофии Олбрайта нет. Введение ПТГ усиливает экскрецию нефрогенного цАМФ, но не повышает концентрацию фосфата в моче. У некоторых больных нормализация уровня кальция в сыворотке приводит к усилению экскреции фосфата в ответ на введение ПТГ. Псевдогипопаратиреоз типа II описан у больных с остеомалацией, вызванной дефицитом витамина D. На этом основании предполагают, что причиной псевдогипопаратиреоза типа II являются наследственные нарушения метаболизма витамина D.

Медикаментозное лечение гипокальциемии. Основной метод — назначение препаратов кальция или препаратов витамина D внутрь. При лечении гипопаратиреоза необходимо устранить гипокальциемию, не допуская гиперкальциемии. Конечная цель лечения — поддерживать уровень общего кальция в сыворотке в пределах 2,1— 2,4 ммоль/л при экскреции кальция < 10 ммоль/сут.

Характеристика препаратов кальция

Препараты	Содержание кальция в препарате, мг/1 г
Для в/в введения	
Кальция хлорид	360 (1 г/10 мл)
Кальция глюконат	90 (1 г/10 мл)
Кальция карбонат	400 (1 г/5 мл)
Кальция глюконат	64 (1,8 г/5 мл)
Кальция лактат	130
Кальция цитрат	211
Кальция фосфат	390

Метаболические болезни костей

- Принципы диагностики

Лабораторная диагностика

- Исследование крови
- Исследование мочи
- Канальцевая реабсорбция фосфата
- Отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ
- Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика

- Рентгенография
- Денситометрия костей
- Биопсия костной ткани

Остеопения

Это собирательное понятие, означающее ненормально низкую массу костной ткани. Этим термином также пользуются для обозначения клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений потери костной массы. Диагноз остеопении устанавливают с учетом возраста, пола и расы больного. Различают три типа остеопенических поражений:

А. Остеопороз

Б. Остеомаляция

В. Фиброзно-кистозный остит

Обследование

А. Рентгенография позвоночника в боковой проекции позволяет выявить только тяжелую остеопению (при потере 30—50% массы костей).

Б. При рентгенографии отдельных костей иногда определяются характерные признаки остеопенических заболеваний: изменения эпифизов при рахите у детей, псевдопереломы проксимальных отделов длинных костей и костей таза при остеомалации, гантелеобразные деформации длинных костей при несовершенном остеогенезе типов I и IV, резорбция компактного вещества фаланг при гиперпаратиреозе.

В. Денситометрия костей, в частности двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия позвоночника, — самый чувствительный метод ранней диагностики остеопороза.

Обследование

Г. Исключают злокачественные новообразования, которые могут вызывать остеопению. При подозрении на миеломную болезнь показаны исследование СОЭ, определение белка Бенс-Джонса в моче, электрофорез белков сыворотки. Электрофорез рекомендуется проводить всем взрослым больным с остеопенией. Иногда для выявления очагов остеолиза применяют сцинтиграфию костей с дифосфонатами, мечеными ^{99m}Tc .

Д. Исследование крови 1. В сыворотке, полученной утром натощак, определяют содержание кальция, фосфата, электролитов, ПТГ1—84, 25(OH)D₃, Т4 и ТТГ. Обязательно определяют активность щелочной фосфатазы, особенно изоферментов костной фракции. 2. Определяют содержание кортизола в сыворотке в утренние и вечерние часы.

Е. Исследование мочи 1. Утром натощак собирают мочу и оценивают канальцевую реабсорбцию фосфата или отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ. Измеряют pH мочи или проводят пробу с хлоридом аммония для подтверждения достаточного закисления мочи ($\text{pH} < 5,4$) и исключения дистальноканальцевого ацидоза. 2. Оценивают экскрецию кальция. Для этого измеряют содержание кальция в двух суточных порциях мочи.

Остеопороз

Классификация

1. Первичный остеопороз
 - а. Постклимактерический остеопороз
 - б. Старческий остеопороз
 - в. Идиопатический остеопороз
2. Вторичный остеопороз

Постклимактерический остеопороз.

Это самая распространенная форма первичного остеопороза.

Диагностика.

Исключают заболевания, вызывающие вторичный остеопороз: остеомалацию, эндогенный или экзогенный синдром Кушинга, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, миеломную болезнь. Надо помнить, что у 30% больных миеломной болезнью наблюдается генерализованная остеопения.

Лечение подтвержденного остеопороза.

Основные назначения — физическая нагрузка, достаточное потребление кальция, эстрогены, дифосфонаты или кальцитонин. Постоянное лечение эстрогенами и прогестагенами позволяет добиться увеличения костной массы даже у пожилых больных. При компрессионных переломах позвонков назначают небольшие дозы спазмолитиков и анальгетиков и ношение легкого поясничного корсета; полезны также упражнения, укрепляющие поясничные мышцы и мышцы передней брюшной стенки. Если у пожилых больных имеются признаки дефицита витамина D (низкий уровень 25(OH)D₃ в сыворотке, сниженная экскреция кальция), назначают эргокальциферол, 400—800 ед/сут в виде поливитаминов (1—2 таблетки в сутки).

Стероидный остеопороз.

Эта форма вторичного остеопороза вызвана избытком эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов.

Известно два механизма развития остеопороза при избытке глюкокортикоидов:

- а. Глюкокортикоиды непосредственно подавляют активность остеобластов. Этот механизм играет основную роль.
- б. Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике. Гипокальциемия усиливает секрецию ПТГ, который стимулирует остеокласты.

- Экзогенный синдром Кушинга
- Эндогенный синдром Кушинга
- Остеопороз при гипогонадизме
- Остеопороз, вызванный избытком тиреоидных гормонов
 - Остеопороз при сахарном диабете
 - Гипокинетический остеопороз
- Несовершенный остеогенез типов I и IV

Остеомалация и рахит

- Дефицит витамина D

может быть следствием нарушенного всасывания жиров и жирорастворимых веществ в кишечнике или дефицита витамина D в пище. При дефиците витамина D ухудшается всасывание кальция в кишечнике; снижаются уровни кальция, фосфата и 25(OH)D₃ в сыворотке; увеличивается активность щелочной фосфатазы и умеренно повышается уровень ПТГ1—84 в сыворотке. При избытке ПТГ уменьшается канальцевая реабсорбция фосфата и отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ. Кроме того, ПТГ подавляет экскрецию кальция.

Первостепенные задачи — лечение основного заболевания и нормализация всасывания жиров.

Назначают внутрь эргокальциферол в дозе 50 000—200 000 ед 3—7 раз в неделю. Препараты витамина D для парентерального введения не рекомендуются, поскольку их активность сильно варьирует. Хорошие результаты дает кальцифедиол внутрь в дозе 50—150 мкг/сут. Этот препарат лучше растворяется в воде, обладает высокой активностью и действует быстро. Назначают кальция карбонат внутрь в дозе 1000—2000 мг/сут в пересчете на кальций. По мере лечения потребность в витамине D уменьшается, поэтому ну

Нарушения метаболизма витамина D

- Противосудорожная терапия.
- Паранеопластическая остеомаляция
- Витамин-D-зависимый рахит типа I
- Витамин-D-зависимый рахит типа II

Гипофосфатемия

- X-сцепленный гипофосфатемический рахит
- Спорадическая гипофосфатемия у взрослых
 - Длительный прием антацидов

Лечение

Используют фосфат калия или комбинированные препараты фосфата калия и фосфата натрия. Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают внутрь, по 1,5—3 г/сут в 4—5 приемов. Для стимуляции всасывания кальция, поддержания нормального уровня фосфора и кальция в сыворотке и для предотвращения вторичного гиперпаратиреоза назначают кальцитриол, 0,5—2 мкг/сут внутрь, и кальций, 500—1000 мг/сут внутрь. Это лечение проводят пожизненно. Как правило, оно позволяет нормализовать развитие скелета и рост ребенка. Иногда для коррекции искривлений ног требуется хирургическое вмешательство.

Гипофосфатемия

X-сцепленный гипофосфатемический рахит

- **Диагностика.** На рентгенограммах выявляются значительная деминерализация костной ткани и псевдопереломы. Плотность костной ткани по данным денситометрии значительно снижена. Уровень кальция и ПТГ1—84 в сыворотке нормальный, а уровень фосфата понижен; активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышена; канальцевая реабсорбция фосфата и отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ уменьшаются; иногда наблюдается снижение экскреции кальция. Уровень 25(OH)D3 в сыворотке нормальный, уровень 1,25(OH)2D3 снижен или нормальный (несмотря на то что при гипофосфатемии уровень 1,25(OH)2D3 должен был бы повышаться).

Болезнь Педжета (деформирующий остоз)

Болезнь часто протекает бессимптомно, особенно при поражении одной или двух костей, и в таких случаях выявляется случайно при рентгенологическом исследовании, например, позвоночника или таза. Многоочаговые и генерализованные формы могут сопровождаться сильными болями, деформациями костей, неврологическими симптомами и вызывать обездвиженность и инвалидизацию. Варианты течения болезни Педжета многообразны: она может длительно оставаться локализованной и проявляться редкими обострениями; в других случаях она протекает волнообразно или быстро прогрессирует. Клинические проявления зависят от локализации, характера и тяжести поражений костной ткани.

Диагностика

- Инструментальные исследования

Характерный признак остеолитической стадии — широкие полосы просветления на рентгенограммах лобной, теменных и затылочной костей черепа (так называемый опоясывающий остеопороз). Эти полосы соответствуют зонам активной резорбции. На рентгенограммах трубчатых костей очаги резорбции видны у одного из эпифизов. Сцинтиграфия костей с мечеными ^{99m}Tc дифосфонатами позволяет выявить зоны усиленного метаболизма костной ткани. Иногда изотоп не накапливается в очагах резорбции, обнаруженных при рентгенографии. Это обычно наблюдается после обострений или на поздних стадиях болезни.

Лабораторные исследования

1. При болезни Педжета активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышается гораздо сильнее, чем при других метаболических заболеваниях костей (за исключением наследственной гиперфосфатазии).
2. Содержание кальция в сыворотке и моче обычно нормальное, но при обездвиженности больного может значительно повышаться.
3. Уровень фосфата в сыворотке нормальный или слегка повышен.
4. При резорбции костной ткани образуются небольшие пептиды, содержащие пиридинолин и дезоксипиридинолин. Эти пептиды не усваиваются при образовании новой костной ткани и экскретируются с мочой. Содержание пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче, которое определяют иммунохимическими методами, отражает интенсивность метаболизма костной ткани.

Лечение

- Медикаментозное лечение

При легком течении болезни (имеются только симптомы поражения костей и суставов) назначают анальгетики и НПВС: аспирин, по 650 мг 3—5 раз в сутки, или ибупрофен, 1600—2400 мг/сут.

2. При тяжелом течении болезни применяют кальцитонин и дифосфонаты. Эти средства подавляют резорбцию костной ткани и вызывают вторичное снижение активности остеобластов. Длительное лечение значительно облегчает симптомы сдавления нервов, но не позволяет добиться обратного развития костных деформаций. Эффективность лечения оценивают по клиническим проявлениям и по активности щелочной фосфатазы в сыворотке, которую измеряют каждые 1—2 мес. Каждые 6—12 мес проводят сцинтиграфию костей.

- Кальцитонин назначают в дозе 100 ед/сут п/к. Перед лечением проводят кожную пробу с 1 ед препарата. Побочные эффекты кальцитонина: тошнота, металлический привкус во рту, гиперемия лица на протяжении 30 мин — 2 ч после инъекции; потеря аппетита. Обычно эти эффекты не настолько тяжелы, чтобы прекратить лечение. Можно использовать препараты кальцитонина в виде аэрозолей для интраназального введения. В этом случае доза должна составлять 200 ед/сут.
- Дифосфонаты. В последнее время для лечения болезни Педжета используют дифосфонаты второго поколения — производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот. Эти препараты более активны (например, алендронат натрия в 700 раз активнее этидроната натрия) и не нарушают минерализацию кости. В США разрешены к применению памидронат натрия для в/в введения и алендронат натрия для приема внутрь. В Европе применяют и другие дифосфонаты. Для лечения болезни Педжета назначают 40 мг/сут алендроната натрия внутрь; курс лечения составляет 6 мес.
- Комбинированная терапия

- Хирургическое лечение. При тяжелых поражениях тазобедренных и коленных суставов, не поддающихся лечению кальцитонином и дифосфонатами, показано протезирование этих суставов. При сильном искривлении большеберцовых костей иногда прибегают к остеотомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blake GM, et al. Vertebral morphometry studies using dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 27:276, 1997.
2. Bone HG, Kleerekoper M. Clinical review 39: Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1179, 1992.
3. Hines A, Pacifici R. Antiacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: A case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int* 47:291, 1990.
4. Christiansen C, Riis BJ. 17 beta-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 71:836, 1990.
5. Delmez JA, Slatopolsky E. Recent advances in the pathogenesis and therapy of uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:735, 1991.
6. Delvin EE, et al. Vitamin D dependency: Replacement therapy with calcitriol. *J Pediatr* 99:26, 1981.
7. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 12:1280, 1997.
8. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 9:107, 1980.
9. Liberman UA, et al. Resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Association with heterogeneous defects in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 71:192, 1983.
10. Ljunghall S, et al. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A placebocontrolled, double-blind study. *Calcif Tissue Int* 49:17, 1991.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ