

39. Azzini M., Girelli D., Olivieri O. Fatty acids and antioxidant micronutrients in psoriatic arthritis // *Rheumatol.* - 1995. - Vol. 22, №1. - P. 103-108.
40. Hau M.F., Smelt A.H., Bindels A.J. et al. Effects of fish oil on oxidation resistance of VLDL in hypertriglyceridemic patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1996. - Vol. 16, №9. - P. 1197-1202.
41. Ghadially R., Reed J.T., Elias P.M. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* - 1996. - Vol. 107, №4. - P. 558-564.
42. Grimminger F., Mayser P. // *Prostagl. Leucot. Essent. Fatty Acids.* - 1995. - Vol. 50, №5. - P. 1-15.
43. Iizuka H., Ishida-Yamamoto A., Honda H. Epidermal remodelling in psoriasis // *Br J. Dermatol.* - 1996. - Vol. 135, №3. - P. 433-438.
44. Jones S.M., Harris C.P., Lloyd J. et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease // *Ann. Rheum. Dis.* - 2000. - Vol. 59, №11. - P. 904-909.
45. Pietrzak A., Lecewicz-Torun B., Chodorowska G. Serum lipid profile in psoriatic females // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* - 1999. - Vol. 54. - P. 401-406.
46. Pietrzak A., Lecewicz-Torun B., Pietrzak B. Levels of LDL, HDL and total phospholipids in blood serum of male patients with psoriasis // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* - 1998. - Vol. 53. - P. 179-186.
47. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease // *Clin. Chim. Acta.* - 2001. - Vol. 303, №1-2. - P. 33-39.
48. Ryborg A.K., Gron B., Kragballe K. Increased lysophosphatidylcholine content in lesional psoriatic skin // *Br. J. Dermatol.* - 1995. - Vol. 133, №2. - P. 398-402.
49. Schneider I.M., Wohlrab W., Neubert R. Fatty acids and the epidermis // *Hautarzt.* - 1997. - Vol. 48, №5. - P. 303-310.
50. Soyland E. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis // *New Engl. Journal of Medicine.* - 1993. - Vol. 328, №1. - P. 1812-1816.

Координаты для связи с авторами: Фалько Е.В. —
e-mail: macacadem@mail.chita.ru



УДК 616.414 : 612.0153

Н.Н. Масалова, Р.В. Захаренко

СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел./факс: 8(4212)-32-63-93, г. Хабаровск*

Значение кальция в организме велико. Ионам кальция отводится центральная роль в выполнении физиологических функций каждой клеткой организма, ткани и органа, а также в регуляции обменных процессов. Кальций в организме распределяется в двух пулах: внеклеточном и внутриклеточном. Уровень кальция регулируется в очень узком диапазоне, и данное постоянство концентрации необходимо для обеспечения функциональной активности многих систем организма. Это сокращение скелетных и сердечной мышц, внутриклеточная секреция как эндо-, так и экзокринная, передача нервного возбуждения, регуляция транспорта различных ионов через мембрану клетки, регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза и др. Кроме того, кальций принимает участие в поддержании стабильности клеточных мембран, активирует факторы свертывания крови 7, 9 и 10; обеспечивает процессы минерализации в костной ткани. Содержание общего кальция в сыворотке крови составляет 2,1-2,6 ммоль/л (8,5-10,5 мг/100 мл); ионизированного — 1,1-1,3 ммоль/л (4,4-5,2 мг/100 мл); белково-связанного — 0,9-1,1 ммоль/л (4-4,6 мг/100 мл) и комплексированного — 0,18 ммоль/л

(0,7 мг/л). Таким образом, в сыворотке крови и во внеклеточной жидкости 50% кальция представлено в ионизированной форме. Остальное его количество находится в связанном с белками состоянии, в основном (примерно 40%) с альбуминами. Незначительное количество кальция в крови (около 10%) приходится на кальций, комплексированный с фосфатами и цитратами [2].

Биологически активной является фракция ионизированного кальция, а белково-связанный кальций и его комплексы фракции метаболически инертны и являются «запасными» для быстрой, при необходимости, трансформации в ионизированный кальций. Уровень ионизированного кальция регулируется кальцитропными гормонами, к которым относят паратгормон, кальцитонин и витамин D. В соответствии с этими механизмами его содержание поддерживается на постоянном уровне [11].

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости 10^{-3} М и составляет примерно 70% от уровня его в плазме крови; в цитозоле — 10^{-6} М; 90-99% внутриклеточного кальция приходится на кальций, локализованный в митохондриях и микросомах, где он находится в связанной

форме с органическими и неорганическими фосфатами. В цитоплазме кальций связан с кальмодулином [6, 10].

На долю внеклеточного кальция приходится примерно 1% от общего содержания кальция в организме, что составляет около 900 мг. Из этого количества 500 мг поступает из костной ткани, и одновременно такое же его количество инкорпорируется в костную ткань. В клубочковом аппарате почек в течение суток фильтруется 10 000 мг, из которых 9800 мг реабсорбируется в канальцах почек и около 200 мг экскретируется с мочой. В норме с пищей поступает около 1000 мг, одна треть всасывается в кишечнике, а остальная часть (около 800 мг) выделяется через желудочно-кишечный тракт с калом. Таким образом, общее количество кальция в организме и поддержание его концентрации во внеклеточной жидкости обусловлено согласованной функцией кишечника, почек и костной ткани.

Содержание внутриклеточного кальция почти в 10 000 раз ниже по сравнению с концентрацией внеклеточного кальция. Внутриклеточный кальций выполняет функцию вторичного мессенджера для многих гормонов, принимает участие в процессах клеточного цикла и роста.

Концентрация неорганического фосфора в крови составляет 1,13 ммоль/л (3,5 мг/100 мл), а его ионизированной фракции — 0,61 ммоль/л (1,9 мг/100 мл). Концентрация фосфата контролируется менее жестко, чем концентрация кальция. Внутриклеточная концентрация фосфора составляет около половины внеклеточной. Движение фосфата через клеточную мембрану пассивное и определяется в основном током кальция. Молекулы фосфата играют ключевую роль в передаче энергии внутри клетки, служат для модификации функции ферментов и являются важным компонентом клеточных мембран. Около двух третей фосфора плазмы представляют его органические соединения, в основном фосфолипиды. В организме взрослого человека содержится около 600 г фосфора, большая его часть представлена в виде неорганического фосфата и содержится в костях [7].

Депо кальция и фосфора представлено костной тканью, которая играет важную роль в поддержании постоянной концентрации этих элементов в крови. Кость, как известно, состоит из белкового каркаса — матрикса и минералов и представляет собой разновидность специализированной соединительной ткани, которая вместе с хрящевой тканью составляет скелетную систему. Костная ткань — постоянно развивающаяся и обновляющаяся система, обладающая ремоделирующими свойствами. Постоянный обмен веществ и структура костной ткани обеспечиваются согласованным действием остеобластов и остеокластов. Остеокласты — большие многоядерные клетки, участвующие в процессах резорбции, т.е. рассасывания костной ткани; действуют только на минерализованную кость и не изменяют матрикс кости. Остеобласты — клетки, участвующие в новообразовании костной ткани и процессах ее минерализации. Костная ткань выполняет в организме три важнейших функции: механическую, защитную и метаболическую. Метаболическая функция заключается в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в организме осуществляется с помощью кальцийрегулирующих гормонов: паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина и активного метаболита витамина D_3 -кальцитриола. Кальциевые рецепторы экспрессируются во многих тканях

Резюме

В статье суммированы современные представления о фосфорно-кальциевом обмене и костном метаболизме в норме. Рассматриваются основные уровни регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза: гормональный (паратиреоидный гормон, кальцитонин, витамин D) и органный (кость, почки, кишечник). Приводятся литературные данные о нарушениях фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при дисфункции щитовидной железы — гипотиреозе и тиреотоксикозе.

Ключевые слова: фосфорно-кальциевый метаболизм, паратгормон, кальцитонин, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

N.N. Masalova, R.V. Zakharenko

NORMAL CALCIUM-PHOSPHOR AND BONE METABOLISM AND ITS DISORDERS IN THYROID DYSFUNCTIONS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The paper summaries the present approaches to calcium-phosphor and bone metabolism in healthy individuals and patients with thyroid dysfunctions. It analyzes the main levels of calcium-phosphor regulation: calcitonin, parathyroid hormone, vitamin D, kidneys, bone and intestines. The author described disorders in calcium-phosphor homeostasis in hypothyroidism and thyrotoxicosis.

Key words: calcium — phosphor metabolism, calcitonin, parathyroid hormone, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

организма (околощитовидные железы, почки, С-клетки щитовидной железы, мозг, кишечник, гипофиз, костный мозг, кожа и другие ткани) и являются высокочувствительными к минимальным изменениям содержания кальция во внеклеточной жидкости и крови [3].

Кальцийрегулирующие гормоны.

Паратиреоидный гормон - важнейший регулятор кальциевого гомеостаза и костного метаболизма. Он вырабатывается главными клетками паращитовидных желез. Паращитовидные железы располагаются по задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы и имеют с ней общие кровообращение и иннервацию. Паратгормон является полипептидом, состоящим из 84 аминокислот. Регуляция паратгормоном гомеостаза кальция осуществляется по принципу обратной связи: гипокальциемия стимулирует, а гиперкальциемия тормозит его секрецию. Аналогичное действие на секрецию паратгормона оказывает магний, но в достаточно высоких концентрациях. При снижении уровня общего кальция в крови до 1,8-2 ммоль/л скорость секреции паратгормона увеличивается в 5 раз. При повышенной потребности в кальции усиливается функция паращитовидных желез. Зарегистрирована также пульсирующая секреция гормона, наиболее интенсивная в ночные часы [13, 16].

Повышение концентрации ионизированного кальция под действием паратгормона обусловлено в основном двумя эффектами. Во-первых, воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует вы-

свобождению солей кальция из костной ткани, при этом в плазме возрастает уровень как кальция, так и фосфора. Под влиянием паратгормона увеличивается число и активность остеокластов в результате непосредственного воздействия его на рецепторы остеобластов, которые продуцируют местные тканевые факторы роста, активирующие клетки — предшественники остеокластов [14]. Эффекты кратковременного и длительного воздействия паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное — к деструкции. При избытке паратгормона возникает отрицательный костный баланс (уменьшение плотности костной ткани), что сопровождается избыточным выделением оксипролина. Кроме того, воздействуя на почечные каналы, паратгормон понижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию.

Кальцитонин является одним из основных гормонов, регулирующих обмен кальция в организме. Синтез его осуществляется С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин является полипептидом, состоящим из 32 аминокислот. Кальцитонин синтезируется в ответ на повышение концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Подавляя активность остеокластов, кальцитонин тормозит резорбцию костного матрикса, в результате чего деминерализация кости и отток из нее кальция снижаются [12, 26]. Уровни секреции кальцитонина и паратгормона связаны обратной зависимостью. Если гиперкальциемия стимулирует секрецию кальцитонина, то снижение уровня кальция крови, напротив, тормозит продукцию этого гормона. Физиологическая роль кальцитонина в регуляции обмена кальция неясна. Интересно, что удаление щитовидной железы (с парафолликулярными клетками) у человека и животных не приводит к достоверному снижению уровня кальция в крови [15]. Используемый как фармакологический препарат, кальцитонин оказывает, однако, важное влияние на метаболизм кальция и его обмен в костной ткани. Для кальцитонина существует выраженная межвидовая вариабельность; самый активный из природных кальцитонинов был обнаружен у лосося [9, 24].

В настоящее время признано, что витамин Д и его активные метаболиты являются компонентами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, и участвуют, с одной стороны, в минерализации костной ткани, с другой — в поддержании гомеостаза кальция. Витамин Д поступает в организм двумя путями — через кожу, где синтезируется под влиянием ультрафиолетового облучения в холекальциферол-Д₃, и из продуктов питания через желудочно-кишечный тракт в виде эргокальциферола-Д₂. Попадая в сосудистое русло, витамин Д доставляется в печень, где под воздействием печеночной 25-гидроксилазы превращается в транспортную форму гидроксихолекальциферол (25-ОН-Д₃). Кроме того, косвенное влияние паратгормона на фосфорно-кальциевый обмен связано с его активирующим влиянием на 1-гидроксилазу почечных канальцев, в результате чего 25-оксихолекальциферол превращается в активный метаболит 1,25-диоксихолекальциферол (1,25-(ОН)₂-Д₃, калцитриол). 1,25-(ОН)₂-Д₃ действует на резервуары кальция как синергист паратгормона. Его действие в первую очередь направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике и усиление реабсорбции в почечных клубочках. Вместе с ПТГ он стимулирует костную резорбцию, способствуя

клеточной дифференцировке клеток-предшественников в остеокласты, увеличению пула кальция и усилению реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах [4, 18].

Нарушения функции щитовидной железы — как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз — сопровождаются изменениями фосфорно-кальциевого обмена. Гипертиреоз ведет к повышению костного обмена за счет увеличения количества остеокластов и резорбционных поверхностей, а также нарушению соотношения резорбционных и костеобразующих пространств, т.е. отмечается повышение как показателей костеобразования, так и резорбции. При тиреотоксикозе усиленное remodelирование костной ткани вызывается повышением активности остеокластов и остеобластов, что приводит к одновременному повышению скорости ее резорбции и формирования [17]. При этом процессы резорбции преобладают над костеобразованием, развивается отрицательный кальциевый баланс, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани. Результатом этих метаболических процессов является увеличение экскреции кальция, реабсорбции фосфора в почках, потери кальция в толстом кишечнике и уменьшение абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике [19, 20].

Значительная гиперкальциемия встречается нечасто, примерно у 5% пациентов, однако умеренное повышение уровня кальция наблюдается у 20% больных. Относительная гиперкальциемия подавляет секрецию паратиреоидного гормона, и наблюдается отрицательная корреляция уровня паратгормона с уровнем свободного тироксина (Т₄). Также уменьшается почечная конверсия калцитриола в калцитриол как реакция на изменение содержания паратгормона. Таким образом, при тиреотоксикозе наблюдается отрицательный кальциевый баланс и повышение уровней маркеров, как костной формации, так и костной резорбции. Клинические последствия этих изменений состоят в снижении минеральной плотности кости и увеличении риска переломов. Выявленные изменения находятся в прямой зависимости от длительности и активности заболевания и имеют тенденцию к нормализации при стойкой ремиссии заболевания [1, 25].

Гипотиреоз также оказывает влияние на состояние фосфорно-кальциевого обмена и костный метаболизм. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом. По некоторым данным, заболеванию подвержено 2,7% мужчин и 7% женщин старше 60 лет. В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является первичным. Наиболее часто первичный гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита, реже после резекции щитовидной железы и терапии радиоактивным йодом.

Продemonстрировать влияние гипотиреоза на минеральную плотность костной ткани трудно ввиду малого числа исследований у нелеченных пациентов, а также в связи с тем, что эти больные, как правило, пожилого возраста и имеют дополнительные факторы, предрасполагающие к остеопорозу [22]. Трудно проследить в динамике и влияние гипотиреоидного статуса на состояние скелета, так как больным с выявленным гипотиреозом немедленно назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами. Тем не менее, у пациентов с нелеченным гипотиреозом отмечены признаки снижения как костеобразования, так и костной резорбции. По данным ряда исследователей, у больных с декомпенсированным гипотиреозом отмеча-

ется тенденция к снижению экскреции кальция с мочой, а также повышение уровня ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ [27]. При гипофункции щитовидной железы замедлено костное ремоделирование — в 2-3 раза снижена скорость обеих составляющих ремоделирующего цикла, как костной резорбции, так и костного формирования. Это сопровождается снижением экскреции оксипролина с мочой и уровня остеокальцина в крови. Уровни кальция и фосфора в крови и в моче в большинстве случаев остаются без существенных изменений. По мнению ряда авторов, для гипотиреоза характерна резистентность к эффектам паратгормона, при этом уровень интактного паратгормона чаще всего остается в норме, однако есть ряд сообщений, указывающих на повышение уровня ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, что в какой-то мере поддерживает концепцию резистентности к ПТГ [20, 21]. У пациентов, находящихся на заместительной терапии, отмечается повышение показателей костного обмена, наиболее выраженное при врожденном гипотиреозе, что может быть связано с длительностью проводимой заместительной терапии и ранним началом заболевания [23].

Таким образом, дисбаланс тиреоидных гормонов оказывает влияние на состояние фосфорно-кальциевого обмена и костный метаболизм, особенно выраженное при тиреотоксикозе. Тиреотоксикоз сопровождается усилением резорбции костной ткани с развитием отрицательного кальциевого баланса. На фоне снижения функции щитовидной железы определяется снижение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования, в то же время уровни кальция и фосфора в крови и моче остаются без существенных изменений.

Л и т е р а т у р а

- Ахкубекова Н.К., Марова Е.И., Мищенко Б.П. Показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. - 1997. - Т. 43, №5. - С. 12-16.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. - М.: Медицина, 2002. - 518 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. - М.: Медицина, 2000. - 630 с.
- Кэттайл В.М., Арки Р.Ф. Патифизиология эндокринной системы. / Пер. с англ. - СПб. - М.: Невский Диалект - Изд-во «Бином», 2001. - 336 с.
- Марова Е.И., Ахкубекова Н.К., Рожинская Л.Я. Кальций-фосфорный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом // Остеопороз и остеопатии. - 1991. - С. 13-16.
- Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практ. руко. - М.: Медицина, 2000. - 196 с.
- Aaron J.E. Histology and microanatomy of bone. In: Nordin B.E.C. (Ed.) Calcium, phosphate and magnesium metabolism. - Edinburg, London, New York. - 1976. - Chapt. 9. - P. 298-356.
- Aloia J.F., Vasvani A., Meunier P. et al. Coherence treatment of postmenopausal osteoporosis with growth hormone and calcitonin. - Calcif. Tissue Int. - 1987. - Vol. 40. - P. 253-259.
- Avioli L.V. Calcitonin therapy in osteoporotic syndromes. In Osteoporosis, eds. J. Stevenson and R. Lindsay. - Chapman & Hall Medical, London. - 1998. - P.207-214.
- Broadus A.E. Physiological functions of calcium, magnesium and phosphorus and mineral iod balance. In: F. Favus (Ed.) Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral metabolism. - Raven Press, New York. - 1993. - P.41-46.
- Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: F. Favus (Ed.) Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral metabolism. - Raven Press, New York. - 1993. - P.31-41.
- Christensson T., Hellstorm K., Wengle B., Clinical and laboratory findings in subjects with hypercalcemia. - Acta Med. Scand. - 1976. - Vol. 200. - P.355-360.
- Cosman F. and Lindsay R. Parathyroid hormone as anabolic treatment In: F.Favus (Ed.) Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral metabolism. - Raven Press, New York. - 1993. - P. 293-307.
- Deftos L.J. Calcitonin. In: F. Favus (Ed.) Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral metabolism. - Raven Press, New York. - 1993. - P.70-76.
- Deftos L.J., Weisman M.H., Williams G.W. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. - N. Engl. J. Med. - 1980. - Vol. 302. - P.1351-11353.
- Eastell R., Yergey A.L., Vieira N.E. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function and age in women: evidence of an age-related intestinal resistance to $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ action. - J. Bone Miner. Res. - 1991. - №6(2). - P. 125-132.
- Greenspan S., Greenspan F., Resnick N et al. Skeletal integrity in pre- and postmenopausal women on long-term L-thyroxine therapy. - Am. J. Med. - 1991. - Vol. 91. - P. 5-14.
- Henri H.L., Norman A.W. Vitamin D: Metabolism and biological actions. - Ann. Rev. Nutr. - 1984. - Vol. 4. - P. 493-520.
- Lalau J., Sebert J., Marie A. et al. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on mineral and bone metabolism. - J. Endocrinol. Invest. - 1986. - Vol. 9. - P. 491-496.
- Lemann J.I. Urinary excretion of calcium, magnesium and phosphorus. In: F. Favus (Ed.) Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral metabolism. - Raven Press, New York. - 1993. - P. 50-55.
- Lips P., Wersinga A. et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. - J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1988. - Vol. 67. - P. 644-650.
- Martin T.J., Dempster D.W. Bone structure and cellular activity. In: Osteoporosis edited by J.C. Stevenson and R. Lindsay. - Chapman & Hall Medical. London. - 1998. - P. 1-28.
- Mosekilde L., Eriksen E.F., Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. - 1990. - Vol. 19. - P. 35-63.
- Raiz L.G. Bone metabolism and its hormonal regulating. - Triangl. - 1988. - Vol. 27(12). - P. 5-10.
- Ribot C., Tremollieres S. et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. - Clin. Endocrinol. -1990. - Vol. 33. - P. 143-153.
- Rozhinskaya I. Marova E. et al. Osteocalcin - a marker of bone metabolism in endocrine diseases. - Europ. J. of Endocrinol. -1994. - Vol. 130(Suppl.2). - P.135.
- Toh S. H., Brown P. H. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: A 3-year study. - J. Bone Mineral Res. - 1990. - Vol. 5. - P. 463-467.

Координаты для связи с авторами: Масалова Н.Н. — тел.: 8-924-212-10-03.

