

# Биохимия скелетно- мышечной системы

*Доцент кафедры фундаментальных  
дисциплин, к.м.н. Майназарова Э. С.*

**В костной ткани** имеют место два разнонаправленных, относительно независимых процесса, которые лежат в основе её способности к ремоделированию (самовосстановлению): это процессы **резорбции (разрушения и удаления старой ткани)** и процесс **формирования** костной ткани. Эти процессы обеспечивают поддержание структуры костной ткани и тесно связаны с поддержанием обмена кальция в организме. Выраженное влияние на костный метаболизм оказывают паратгормон, эстрогены, тиреоидные гормоны, гормон роста, глюкокортикоиды и др.

Баланс процессов синтеза и резорбции костной ткани меняется с возрастом: в период роста организма преобладает формирование костной ткани над резорбцией; после 50 лет постепенно начинает преобладать процесс резорбции. Ускорение костного метаболизма на этом фоне ускоряет и потерю костной ткани.

Использование **биохимических маркёров** костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза – важное дополнение к денситометрии (измерению плотности костной ткани). В отличие от денситометрии, которая констатирует состояние минерализации костной ткани на момент исследования, биохимические маркёры позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма.

Исследование **биохимических маркёров** полезно в диагностике патологии костной ткани и оценке риска переломов, но особенно целесообразным является применение этих тестов в контроле терапии пациентов. Исследование биохимических маркёров костного метаболизма через 3 месяца и далее от начала лечения помогает оценить эффективность терапии, своевременно выявить пациентов, не придерживающихся назначенного лечения, или лиц с отсутствием ответа на терапию (например, на фоне нарушений питания, алкоголизма, иммобилизации, лечения глюкокортикоидами, гипертиреозидизма) для своевременной коррекции проводимого лечения

# Биохимические маркеры резорбции и образования кости

## Кальций общий (Ca, Calcium total)

Основной компонент костной ткани и важнейший биогенный элемент, обладающий важными структурными, метаболическими и регуляторными функциями в организме.

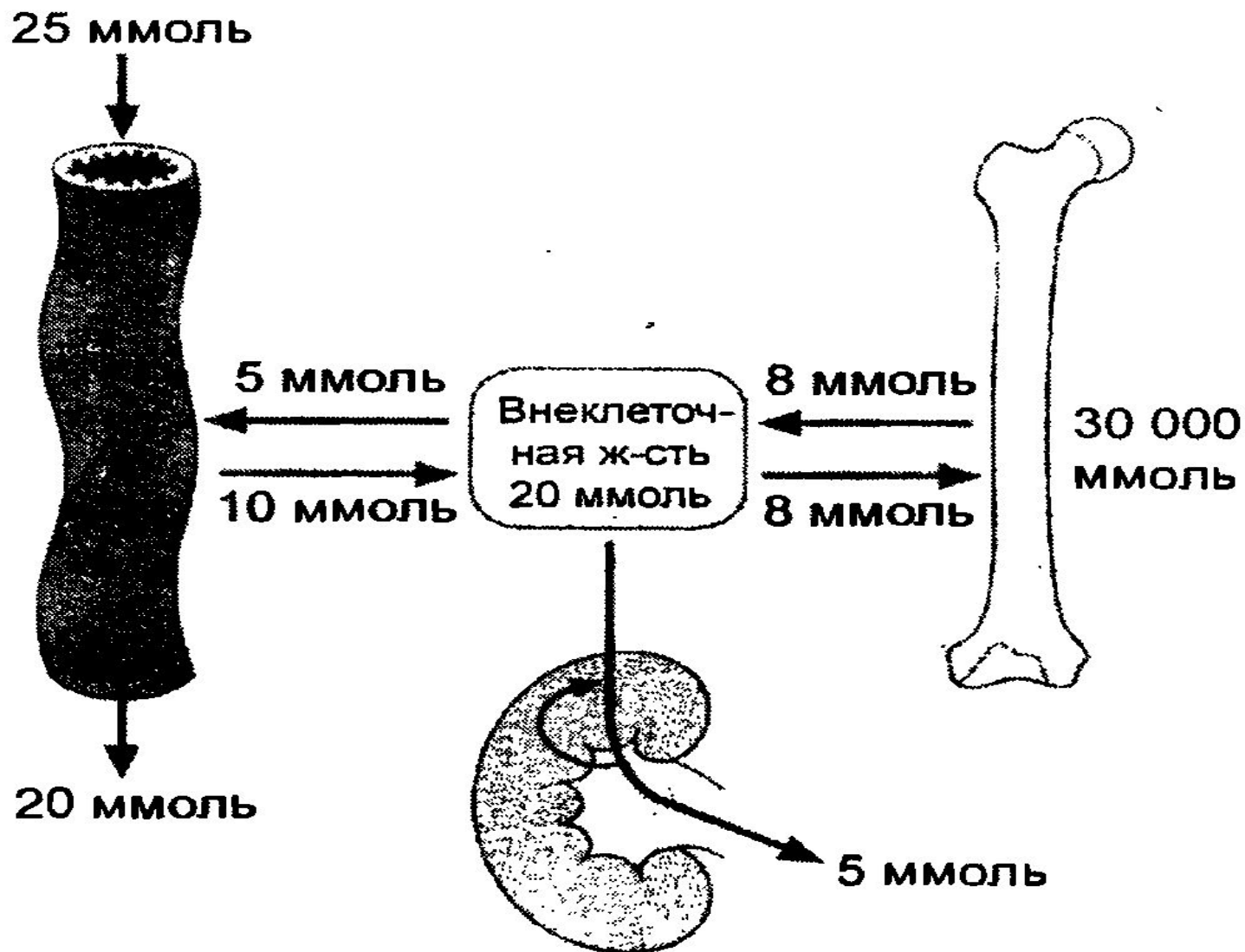
99% кальция содержится в костной ткани (зубы, кости скелета). В костях кальций содержится в виде гидроксиапатитов - кристаллов, в составе которых кроме кальция присутствуют фосфаты. Лишь около 1% Ca содержится в сыворотке и других биологических жидкостях организма.

*В крови кальций содержится в трёх формах:*

- 1) ионизированного (свободного) кальция, который физиологически активен;
- 2) кальция комплексированного с анионами - лактатом, фосфатом, бикарбонатом, цитратом;
- 3) кальция, связанного с белками - преимущественно альбумином.

В организме **кальций выполняет следующие функции**: создает основу и обеспечивает прочность костей и зубов; участвует в процессах нейромышечной возбудимости (как антагонист ионов калия) и сокращения мышц; регулирует проницаемость клеточных мембран; регулирует ферментативную активность; участвует в процессе свертывания крови (активирует VII, IX и X факторы свертывания).

**Гомеостаз кальция** (постоянство содержания в крови) является результатом равновесия следующих процессов: всасывания его в кишечнике, обмена в костях, реабсорбции и выведения в почках. Эти процессы регулируются основными регуляторами кальциевого обмена: **паратгормоном и кальцитриолом (витамин D3)**, которые повышают уровень Са в крови, **и кальцитонином**, который снижает в крови его уровень, а также другими гормонами.



**Рис. 87. Баланс кальция в норме**

# Регуляция гомеостаза кальция

Наиболее важным регулятором кальциевого гомеостаза является **паратгормон**. Этот гормон, состоящий из 84 аминокислотных остатков, секретируется паращитовидными железами в ответ на снижение содержания в плазме несвязанного кальция и магния. Паратгормон стимулирует резорбцию костной ткани и регулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах, предотвращая его

**Паратгормон стимулирует:**

- 1 — Резорбцию костей**
- 2 — Канальцевую реабсорбцию в почках**
- 3 — Синтез 1,25-ДХКФ и всасывание Ca из ЖКТ**





## **Кальций сыворотки**

**У здоровых людей общее содержание кальция в сыворотке составляет около 2,4 ммоль/л. Почти половина этого количества связана с белком, в основном альбумином. Связывание зависит от значения pH и снижается при ацидозе, так как боковые ветви аминокислот альбумина приобретают больший положительный заряд. Наоборот, уровень связывания увеличивается при наличии алкалоза. Таким образом, процент несвязанного кальция увеличивается при ацидозе и снижается при алкалозе.**

**Несвязанный кальций — это биологически активная фракция общего кальция плазмы и поддержание его концентрации в узких пределах необходимо для нормального функционирования ЦНС, обеспечения проницаемости мембран, мышечного сокращения и секреции желез. Концентрация несвязанного кальция контролируется паращитовидной железой и паратгормоном, действие которых направлено на поддержание этой концентрации на постоянном уровне.**

Важно помнить, что гомеостатические механизмы регуляции уровня кальция в сыворотке отвечают за несвязанную фракцию, а не за общий кальций. Пациенты с низким содержанием альбумина (а таких пациентов достаточно много) характеризуются меньшим уровнем сывороточного кальция, но имеют нормальный уровень несвязанного кальция. Эти пациенты не должны рассматриваться как гипокальциемичные.

Для разрешения этой проблемы и для того, чтобы такие пациенты ошибочно не относились к гипокальциемичным, клиницисты-биохимики используют понятие **«уточненный» кальций**. Большинство лабораторий определяют и общий кальций и альбумин. Если содержание альбумина ненормально, рассчитывают, какое количество общего кальция должно было быть, если бы уровень альбумина был нормальным.

Один из таких расчетов состоит в следующем:

$$\text{«Уточненный» кальций} = \text{общий измеренный кальций} + 0,02 (47 - \text{альбумин})$$

(ммоль/л)

Измеренный кальций «уточняется» 0,1 ммоль/л на каждые 5 г/л альбумина, меньшего, чем 47 г/л.

# Гипокальциемия

## Этиология

Причины гипокальциемии включают:

- **Гипопаратиреозидизм:** идиопатический, после хирургического вмешательства на шее или в результате дефицита магния.
- **Дефицит витамина D:** может быть связан с мальабсорбцией, с неадекватным питанием и недостаточной инсоляцией. Это может приводить к заболеваниям костной ткани, остеопорозу у взрослых и рахиту у детей.
- **Заболевания почек:** поврежденные почки снижают синтез 1,25-дигидроксиголекальциферола. Увеличенная гиперпродукция паратгормона в ответ на гипокальциемию при отсутствии лечения может приводить к заболеваниям костей.
- **Псевдогипопаратиреозидизм:** паратгормон секретируется, но имеет место недостаточность тканевых рецепторов-мишеней для ответа на гормон.
- **Редкие причины:** малигнизация, острый рабдомиолиз, острый панкреатит или последствия пересадки костного мозга.

## **Клинические симптомы**

**Клинические симптомы гипокальциемии включают:**

- **неврологические нарушения, такие, как онемение, тетанию, умственные расстройства;**
- **сердечно-сосудистые симптомы, проявляющиеся аномальной ЭКГ;**
- **катаракты.**

## Причины гиперкальциемии

### Гиперпаратиреозидизм

- Первичный гиперпаратиреозидизм
- Третичный гиперпаратиреозидизм
- Множественная эндокринная неоплазия

### Злокачественные новообразования

- Опухоли с метастазами
- Опухоли, продуцирующие гуморальные факторы

### Избыток витамина D

- Интоксикация витамином D
- Избыточная продукция гранулемой
- Идиопатическая гиперкальциемия у детей

### Высокий уровень метаболизма костной ткани

- Тиреотоксикоз
- Болезнь Педжета (при иммобилизации)
- Применение тиазидных диуретиков

### Другие причины

- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия
- Молочно-щелочной синдром

## **Клинические симптомы**

**К клиническим симптомам гиперкальциемии относятся:**

- Неврологические и психиатрические симптомы, такие, как сонливость, спутанность сознания, раздражительность и депрессия;**
- желудочно-кишечные нарушения: анорексия, абдоминальные боли, тошнота и рвота, запор;**
- ренальные симптомы: жажда и полиурия, почечные камни;**
- сердечные аритмии.**



## Заболевания костей

Обнаружение у пациентов гипер- или гипокальцемии не свидетельствует об обязательном наличии у них изменений в костной ткани. Вместе с тем, тяжелые заболевания костей могут наблюдаться и при нормальном уровне кальция в сыворотке крови. К наиболее частым заболеваниям костей относят:

**•Остеопороз**

**•Остеомаляция и рахит**

**•Болезнь Педжета**

# Биохимические маркеры резорбции и образования кости

*Наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости.*

**Остеокальцин** — основной неколлагеновый белок кости, включённый в связывание кальция и гидроксиапатитов.

Синтезируется остеобластами и одонтобластами, состоит из 49 аминокислот. Молекулярный вес приблизительно 5 800 D. Содержит три остатка гамма-карбоксиглутаминовой кислоты.

**Остеокальцин(ОК)** - чувствительный маркёр метаболизма костной ткани. Его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, поскольку остеокальцин крови - результат нового синтеза, а не освобождения его при резорбции кости. Предполагается участие остеокальцина в регуляции процесса резорбции. При высоких уровнях остеокальцина высока и резорбция кости. Это показатель уровня костного метаболизма в целом, а также возможный прогностический индикатор усиления заболевания костей.

**Остеокальцин является витамин К зависимым белком. Кроме того, прямое влияние на его синтез оказывают кальцийрегулирующие гормоны - кальцитонин, паратиреоидный гормон, витамин Д, а также другие регуляторные факторы, изменяющие активность остеобластов.**

**Более 90% синтезируемого остеобластами остеокальцина у молодых и около 70% у взрослых людей включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток. Эта доля ОК может меняться в зависимости от характера метаболических нарушений в кости. Выводится ОК из кровотока почками (посредством клубочковой фильтрации и деградациии в почечных канальцах), поэтому его уровень в крови зависит от функционального состояния почек. Уровень ОК в крови подвержен большим суточным колебаниям.**

# Повышение уровня

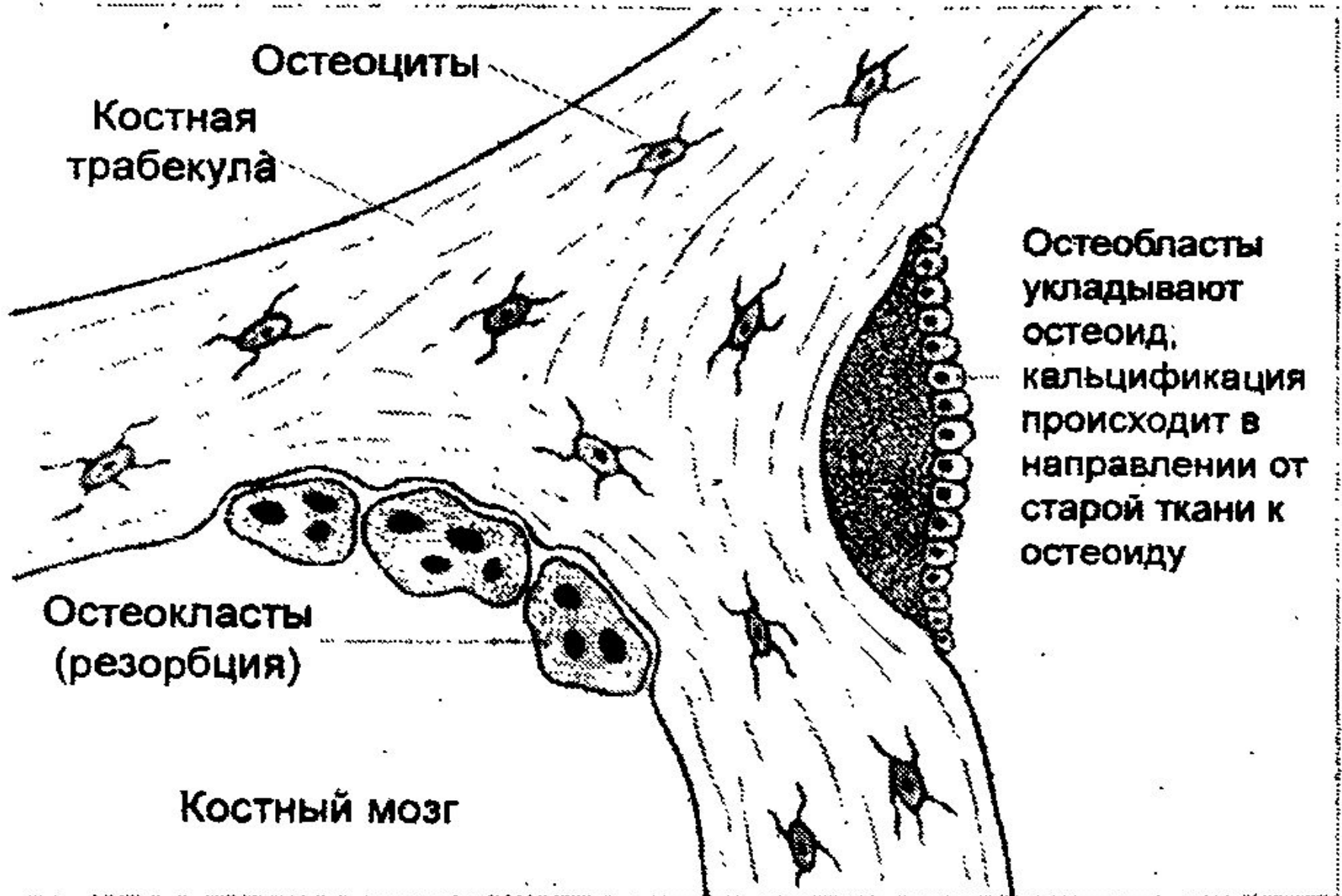
## остеокальцина:

1. постменопаузальный остеопороз;
2. остеомалация;
3. первичный и вторичный 4.
- гиперпаратиреоз;
5. болезнь Педжета;
6. почечная остеодистрофия;
7. опухоли, метастазы в кости;
8. диффузный токсический зоб;
9. быстрый рост у подростков;
10. хроническая почечная недостаточность.

## **Понижение уровня остеокальцина:**

1. гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко - Кушинга);
2. терапия глюкокортикоидными гормонами;
3. гипопаратиреоз;
4. первичный билиарный цирроз;
5. беременность;
6. дефицит соматотропина.

# Процесс ремоделирования кости



# Биохимические маркеры резорбции и образования кости

**Щёлочная фосфатаза (ЩФ)** - фермент, участвующий в реакциях обмена фосфорной кислоты, с оптимумом рН 8,6 - 10,1.

Катализирует гидролиз сложных эфиров фосфорной кислоты и органических соединений. Самая высокая концентрация ЩФ обнаруживается в костной ткани (остеобластах), гепатоцитах, клетках почечных канальцев, слизистой кишечника и плаценте.

ЩФ участвует в процессах, связанных с ростом костей, поэтому активность её в сыворотке детей выше, чем у взрослых. Патологическое повышение активности ЩФ в сыворотке связано, в основном, с заболеваниями костей (формированием костной ткани) и печени (обструкцией желчных протоков). У недоношенных, детей в период активного роста, беременных (третий триместр) может наблюдаться повышенная физиологическая активность ЩФ.

## Повышение уровня ЩФ:

1. патология костной ткани (с повышением активности остеобластов или распадом костной ткани): болезнь Педжета (деформирующий остеоит), остеомалация, болезнь Гоше с резорбцией костей;
2. первичный или вторичный гиперпаратиреоз;
3. рахит;
4. заживление переломов;
5. остеосаркомы и метастазы злокачественных опухолей в кости;
6. заболевания печени (цирроз, некроз печёночной ткани, метастатический рак печени, инфекционные, токсические, лекарственные гепатиты).



## **Понижение уровня ЩФ:**

1. Гипотиреоз;
2. Тяжелая анемия;
3. Квashiоркор;
4. Ахондроплазия;
5. Кретинизм;
6. Дефицит витамина В12;
7. Пернициозная анемия;
8. Дефицит цинка и магния в пище;
9. Применение азатиоприна, клофибрата, даназола, эстрогенов, оральных контрацептивов;

# Биохимические маркеры резорбции и образования кости

**Маркёр формирования костного матрикса  
P1NP (N-терминальный пропептид  
проколлагена 1 типа, Total P1NP)**

Органический матрикс (основа) кости представлен преимущественно коллагеном 1 типа, который образуется из проколлагена 1 типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами. N-концевой пропептид проколлагена 1 высвобождается в межклеточное пространство и кровотоки в процессе образования коллагена 1 и встраивания его в матрикс кости.

P1NP, таким образом, является одним из маркёров, отражающих активность формирования костной ткани. P1NP, поступивший в кровоток, может иметь трехмерную структуру, но он быстро распадается на мономерные фракции.

**Исследование рекомендуется проводить до начала терапии и далее с интервалом 3 месяца от её начала.**

# Биохимические маркеры резорбции и образования кости

Основной материал поперечных связей коллагена в костях – **деоксипиридинолин в моче (ДПИД)**.

Костный коллаген характеризуется наличием поперечных связей между отдельными молекулами коллагена, которые играют большую роль в его стабилизации и представлены в виде деоксипиридинолина (лизилпиридинолина, ДПИД) и пиридинолина (оксилизилпиридинолина, ПИД).

Поперечные связи формируются экстрацеллюлярно после отложения молекул коллагена в матрикс.

Деоксипиридинолин является перекрёстной пиридиновой связью, присущей зрелому коллагену и не подвергающейся дальнейшим метаболическим превращениям

Выход ДПИД и ПИД в сосудистое русло из кости происходит в результате её разрушения (резорбции) остеокластами — разрушение коллагена.

Наиболее специфичным для костей является ДПИД, поскольку он содержится преимущественно в костях и лишь в небольшом количестве в дентине, аорте и связках. ПИД же помимо костей в достаточном количестве находится еще и в хрящах. В кости ДПИД и ПИД в кости находятся в соотношении 4:1.

ДПИД и ПИД выводятся с мочой в свободной форме (около 40%) и в связанном с пептидами виде (60%). В костной ткани постоянно идут процессы синтеза и резорбции, которые тесно связаны между собой и подвержены гормональной регуляции (паратгормон, кальцитонин, витамин Д, тиреоидные гормоны, гормон роста, половые гормоны, глюкокортикоиды и др.). Измерение специфических продуктов деградации костного матрикса характеризует скорость костного метаболизма. В условиях патологии эти процессы разобщаются и, если резорбция превышает образование, наблюдается потеря костной массы. ДПИД и ПИД в настоящее время считаются самыми адекватными (особенно ДПИД) маркерами резорбции кости.

Уровни ПИД и ДПИД у детей, в связи с большей скоростью костного метаболизма, значительно выше, чем у взрослых. У женщин в постменопаузальном периоде вследствие снижения уровня эстрогенов часто развивается постменопаузальный остеопороз, характеризующийся повышенной резорбцией кости и изменением структуры костной ткани, что вызывает увеличение вероятности переломов костей. Это состояние коррелирует с повышенной экскрецией ДПИД. Характер диеты не оказывает влияния на величину экскреции ДПИД, поскольку ДПИД и ПИД, поступающие с пищей, в кишечнике не всасываются.

Уровни ПИД и ДПИД у детей, в связи с большей скоростью костного метаболизма, значительно выше, чем у взрослых. У женщин в постменопаузальном периоде вследствие снижения уровня эстрогенов часто развивается постменопаузальный остеопороз, характеризующийся повышенной резорбцией кости и изменением структуры костной ткани, что вызывает увеличение вероятности переломов костей. Это состояние коррелирует с повышенной экскрецией ДПИД. Характер диеты не оказывает влияния на величину экскреции ДПИД, поскольку ДПИД и ПИД, поступающие с пищей, в кишечнике не всасываются.



## **Повышение уровня ДПИД:**

1. гиперпаратиреоз;
2. гипертиреоз;
3. болезнь Педжета;
4. остеопороз;
5. остеоартриты;
6. ревматоидный артрит.

**Понижение уровня ДПИД:** успешное лечение указанных заболеваний и синдромов.

# Остеопороз

*Остеопороз - прогрессирующее уменьшение плотности (разрежение) костей, приводящее к снижению их прочности, благодаря чему увеличивается вероятность перелома.*

В костях содержатся минеральные вещества, в частности **кальций** и **фосфор**, которые придают костям твердость и плотность.

Для того чтобы кости были плотными, необходимы, во-первых, достаточное поступление в организм кальция и других минеральных веществ, а во-вторых, достаточная выработка некоторых гормонов, в частности паратгормона, гормона роста, кальцитонина, эстрогена (у женщин) и тестостерона (у мужчин). Кроме того, для усвоения кальция из пищи и включения его в костную ткань организму требуется витамин D. Плотность костей у человека увеличивается с возрастом и примерно в 30 лет достигает максимума. После этого плотность костей медленно уменьшается. Когда нарушается регуляция содержания минеральных веществ в костях, кости становятся менее плотными и более хрупкими и развивается остеопороз.

# Остеопороз

Лица обоего пола постепенно утрачивают костную ткань в течение жизни, но у женщин этот процесс ускоряется в постклимактерическом периоде. Это состояние с неизвестной этиологией носит название **первичный остеопороз**.

Ускоренная потеря костной ткани, приводящая ко **вторичному остеопорозу**, может вызываться:

- определенными лекарственными препаратами, особенно длительным приемом кортикостероидов или гепарина;
- обездвиженностью;
- курением;
- алкоголем;
- синдромом Иценко-Кушинга;
- половой недостаточностью;
- гипертиреозом;
- заболеваниями ЖКТ.

# Болезнь Педжета

*Болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия) - хроническое заболевание, которое характеризуется патологическим ростом и нарушением структуры костей скелета в отдельных местах.*

В норме клетки, разрушающие старую костную ткань (остеокласты), и клетки, формирующие новую костную ткань (остеобласты), работают согласованно, благодаря чему поддерживается структура кости и ее целостность. При болезни Педжета как остеокласты, так и остеобласты на некоторых участках кости становятся избыточно активными, в результате чего в этих местах резко возрастает скорость обменных процессов, кость разрастается, но строение ее нарушено, и на пораженных участках она становится более хрупкой.

Заболевание может поражать любую кость, но наиболее часто страдают кости таза, бедренные кости и кости голени, кости черепа, позвоночник, ключицы и плечевые кости.

# Болезнь Пэджета

Усиленная остеобластная активность восстанавливает резорбированную кость, но новые кости организуются неупорядоченно. Клиническая манифестация связана с болями в костях, которые могут быть очень интенсивными. При этом заболевании повышена активность щелочной фосфатазы и уровень гидроксипролина в моче. Эти показатели служат для мониторинга прогрессирования заболевания.

В настоящее время предполагают вирусную причину заболевания, хотя этиология до конца не установлена.

## **Биохимическое тестирование при нарушениях обмена кальция и заболеваниях костной ткани**

К биохимическим тестам, используемым в диагностике указанных заболеваний, относятся измерение уровня кальция, альбумина, фосфатов и щелочной фосфатазы в образцах сыворотки крови.

Дополнительными тестами могут быть определение:

- паратгормона;
- магния;
- экскреции кальция с мочой;
- 25-гидроксиолекальциферола;
- экскреции гидроксипролина с мочой;
- остеокальцина.

## Биохимические изменения при заболеваниях костей

<b>Заболевание</b>	<b>Биохимическая характеристика</b>
<b>Метастазы в кости</b>	<p><i>Кальций</i> сыворотки может быть высоким, низким или нормальным.</p> <p><i>Фосфаты</i> могут быть высокими, низкими или в норме.</p> <p><i>Паратгормон</i> обычно низкий.</p> <p><i>ЩФ</i> может быть повышена или нормальна.</p>

Заболевание	Биохимическая характеристика
Остеомаляция/рахит	<p>Кальций имеет тенденцию к снижению или существенно снижен.</p> <p>Паратгормон повышается.</p> <p>25-гидроксихолекальциферол снижается, если заболевание связано с дефицитом витамина D.</p>
Болезнь Педжета	<p>Кальций в норме.</p> <p>ЩФ существенно повышена.</p>
Остеопороз	Биохимические изменения незначительны
Почечная остеодистрофия	<p>Кальций снижен.</p> <p>Паратгормон в плазме очень высок.</p>



# Биохимические маркеры мышечной ткани

## *Креатинфосфокиназа (КФК)*

Креатинфосфокиназа (КФК) является ферментом, который находится в высокой концентрации в миокарде и скелетных мышцах и, в гораздо более низких концентрациях, в головном мозге. Обладает димерной структурой и находится в 4-х формах: митохондриального изофермента и цитозольных изоферментов с 3-мя фракциями:

1. КФК-ММ (СК-ММ, мышечного).
2. КФК-МВ (СК-МВ, миокардиального).
3. КФК-ВВ (СК-ВВ, мозгового).

У здоровых людей уровень общей КФК представлен почти полностью изоферментом КФК-ММ.



Креатинкиназа обеспечивает потребность в большом количестве энергии в короткие интервалы времени, например, обеспечивая энергией мышечные сокращения. Активность КФК ингибируется тироксином. В детском возрасте активность креатинкиназы выше, чем у взрослых, что связано с интенсивным ростом и участием в этом процессе тканей, богатых этим ферментом - мышечной и нервной. У женщин активность КК несколько ниже, чем у мужчин.

При повреждении клеток происходит высвобождение КК и поступление ее в кровь.

Определение креатинкиназы и ее изоферментов используется в диагностике и мониторинге инфаркта миокарда и миопатий.

### **Показания к назначению анализа крови на КФК:**

1. Диагностика и мониторинг инфаркта миокарда;
2. Заболевания скелетных мышц (миодистрофии);
3. Травматические поражения;
4. Онкологические заболевания;

## **Повышенный уровень КФК:**

1. Острый инфаркт миокарда (в течение 4-6 часов после начала).
2. Тяжелый миокардит.
3. После открытого хирургического вмешательства на сердце и электрической дефибрилляции.
4. Мышечная дистрофия Дюшена, полимиозит/дерматомиозит, травмы мышц.
5. Синдром миалгии.
6. Злокачественная гипертермия.
7. Субарахноидальная геморрагия.

## **Сниженный уровень КФК:**

1. При снижении мышечной массы, связанной с метастазами опухолей.
2. Лечение кортикостероидами.
3. Алкогольная интоксикация печени.
4. Коллагенозы