

Игнатъев А.М., Ермоленко Т.А., Турчин Н.И., Ямилова Т.Н.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Ignatev A., Ermolenko T., Turchin N., Yamilova T.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Биохимические маркеры костного метаболизма – предикторы развития структурно-функциональных изменений костной ткани

Biochemical markers of bone metabolism – predictors of structural and functional changes of bone tissue

Резюме

Объективно оценить структурно-функциональное состояние костной ткани (КТ) возможно при сочетанном использовании денситометрии (исследование минеральной плотности костной ткани) и определения биохимических маркеров (БМ) костного ремоделирования. БМ костной резорбции (СТх) отражают интенсивность костного обмена, являются предиктором потери КТ.

При нормальной МПКТ и наличии факторов риска остеопороза (ОП) показано определение маркера резорбции СТх, и при его высоких показателях необходимо проводить профилактику структурно-функциональных изменений КТ путем назначения антирезорбтивной терапии в доклинической стадии заболевания. При уровне СТх в пределах нормы и наличии факторов риска развития ОП женщины подлежат наблюдению с систематическим определением БМ резорбции (с кратностью 1 раз в 6 месяцев) и проведению профилактики структурно-функциональных изменений КТ, включающей назначение препаратов кальция и витамина D, дозированную физическую нагрузку, отказ от курения и алкоголя.

Своевременная диагностика ускоренной потери костной массы позволяет проводить профилактику структурно-функциональных изменений КТ путем назначения антирезорбтивной терапии в доклинической стадии заболевания.

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, биохимические маркеры.

Abstract

The combined use of densitometry (study of the mineral density of the bone tissue (BT), and the definition of biochemical marker (BM) of bone remodeling allows objectively evaluate structure and function of BT. BM of bone resorption (CTx) reflects the intensity of bone metabolism and is a predictor of BT loss.

In normal bone mineral density and risk factors for osteoporosis development the definition of resorption marker CTx is reasonable, and under its high rates prevention of structural-functional changes in BT by administration of antiresorptive therapy in preclinical stages of the disease should be fulfilled.

At the level of CTx within normal limits and risk factors for osteoporosis development women are subject to systematic surveillance and definition of BM resorption (once in 6 months). Besides, prevention of structural-functional changes in BT including administration of calcium and vitamin D, graduated exercise, smoking cessation and alcohol are recommended.

Timely diagnostic of accelerated BT allows to conduct the prevention of structural and functional changes in BT by administration of antiresorptive therapy in preclinical stages of the disease.

Keywords: osteoporosis, diagnosis, biochemical marker.

■ ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани (КТ), которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [1].

Развитие ОП непосредственно связано с патологией одного из фундаментальных физиологических процессов организма человека, который получил название «ремоделирование КТ», нарушение которого может приводить не только к развитию ОП, но и других патологических состояний, выходящих за рамки остеопоротических переломов. Действительно, поскольку кости являются основным резервуаром кальция и фосфора, а скорость ремоделирования в костях значительно выше, чем это необходимо для нормального обмена КТ, предполагают, что нарушение ремоделирования может играть важную роль в развитии заболеваний, характеризующихся нарушениями минерального гомеостаза [1, 3]. В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли нарушения кальциевого гомеостаза в развитии не только ОП, но и остеоартроза, артериосклероза, артериальной гипертензии, деменции. Эти заболевания – наиболее частые формы патологии у лиц пожилого возраста, которые наряду с ОП предложено определять как «кальций-дефицитные» болезни человека [4, 5].

Клиническое последствие ОП – переломы костей. Помимо повышенной смертности, переломы ассоциируются с острой и хронической болью, инвалидизацией, снижением качества жизни, значительными экономическими затратами и психосоциальными проблемами [1, 6–8].

Переломы, обусловленные ОП, наносят большой экономический ущерб за счет длительного выключения из трудового процесса работоспособного населения на период лечения и последующей реабилитации. Восстановление прежней работоспособности часто вообще не достигается вследствие наступающей инвалидизации [1, 9].

В связи с тем, что сохранение КТ – более легкая задача, чем ее восстановление, актуальными становятся прогнозирование ОП и его ранняя диагностика.

Параметры костной резорбции и костеобразования можно непосредственно оценивать путем исследования костных биоптатов из крыла подвздошной кости методом гистоморфометрии. Однако процедура

Эксперты ВОЗ считают, что остеопорозу по распространенности принадлежит 3-е место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [2].

инвазивна и не может быть использована как рутинный метод исследования. Количественная рентгеновская абсорбциометрия (DXA) дает точную оценку костной массы, но требует длительных динамических наблюдений. В последнее время появилась техническая возможность достоверно определять интенсивность процессов ремоделирования КТ с помощью биохимических маркеров (БМ). Прямой анализ сыворотки крови позволяет легко и часто проводить измерения, не связанные с ненужным риском или дискомфортом [10, 11].

БМ костного метаболизма изучают для оценки скорости течения процессов костного ремоделирования и диагностики ОП с высоким или низким темпом костного обмена или разобшенности (дисбаланса) его составляющих: костной резорбции и костеобразования. Исследуемые БМ костного обмена являются либо ферментами костного ремоделирования, либо компонентами костного матрикса, высвобождающимися в кровотоке в процессе формирования или резорбции кости, высокая концентрация которых свидетельствует о повышении костного обмена [10–12].

Маркеры формирования кости представлены остеокальцином (ОК) и костным изоферментом щелочной фосфатазы (КЩФ). К маркерам резорбции относятся гидроксипролин, пиридинолин и дезоксипиридинолин, N- и C-телопептиды – NTx, CTx, кислая фосфатаза. Все перечисленные компоненты костной ткани, определяемые как БМ костной резорбции, выделяются в кровь в результате воздействия остеокластов на коллаген и неколлагеновые белки костного матрикса. В настоящее время для оценки уровня костной резорбции используются следующие показатели: пиридинолин и дезоксипиридинолин (ПИД- и ДПИД-«сшивки»), перекрестные связи между цепями молекул коллагена), карбокситерминальные (СТx-) и аминотерминальные (NTx-) телопептиды, тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) [11–14].

Маркеры костеобразования, высвобождающиеся в кровь в процессе синтеза остеобластами белкового матрикса кости, включают КЩФ, ОК (неколлагеновый белок костного матрикса или глапротеин), карбокситерминальный и аминотерминальный пропептиды проколлагена типа 1. Основная их клиническая значимость состоит в том, что на основании их определения в динамике наблюдения представляется возможным судить об эффективности проводимой терапии [11].

По данным одномоментного исследования большой группы здоровых женщин в перименопаузе, повышение уровня содержания в биологических жидкостях таких костных маркеров, как КЩФ, ОК, СТx и NTx может служить фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и переломов. Однако они не могут использоваться для установления диагноза ОП у пациентов [6].

Проспективные исследования больших групп женщин в постменопаузе (ПМ), выполненные на протяжении 1–5 лет, показывают, что между маркерами резорбции СТx и NTx и маркерами формирования ОК, ЩФ и КЩФ с одной стороны, и МПКТ позвоночника и/или шейки бедра с другой, имеют место достоверные отрицательные корреляции [5, 10].

По данным шести оригинальных проспективных исследований, включающих большие когорты женщин в ПМ, маркеры резорбции (NTx, СТx, ПИР и ДПИР, ТРКФ и Са в суточной моче) и маркеры формирования

По данным проспективных исследований, NTx в моче является независимым предиктором МПКТ шейки бедра, а сывороточный СТx и ОК – предикторами МПКТ предплечья [14, 15].

(ОК, КЦФ, PСRиPINP) являются предикторами вертебральных и периферических переломов у здоровых женщин в ПМ и у женщин с остеопенией и ОП, а у престарелых и пожилых женщин – предикторами переломов бедра. При этом, если повышенные маркеры резорбции (чаще СТх) сочетаются со сниженной МПКТ и/или предшествующими переломами, риск возникновения переломов у всех категорий женщин возрастает до 2,5 раза [9–13].

Таким образом, биохимические показатели резорбции и костеобразования предоставляют клиницисту возможность неинвазивной оценки суммарного уровня ремоделирования КТ. Измерение биохимических показателей и МПКТ помогает идентифицировать уровень риска развития ОП, как правило, на группах пациентов и в меньшей степени у индивидуальных пациентов. Кроме этого, БМ могут использоваться в целях мониторинга эффективности проводимого лечения, для уточнения дозировки препаратов и прогнозирования последствий прекращения лечения. Анализ их динамики в процессе лечения новыми антиостеопоротическими препаратами позволяет уточнить механизм действия и эффективность последних.

■ ЦЕЛЬ

Изучить структурно-функциональное состояние костной ткани и состояние костного метаболизма у женщин, работающих под воздействием неблагоприятных производственных факторов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 285 женщин репродуктивного возраста. В основную группу вошли 225 женщин 31–40 лет ($36,5 \pm 0,2$), работающих под воздействием неблагоприятных производственных факторов (общая и локальная вибрация, монотонность операций, физические перегрузки, гиподинамия, шум и др.) на предприятиях Южного региона Украины. Группу сравнения составили 60 женщин от 31 до 40 лет ($37,2 \pm 0,3$), работа которых не связана с неблагоприятными производственными факторами. Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, соматическому анамнезу.

Проводили анкетирование с целью выявления факторов риска развития структурно-функциональных изменений КТ.

Оценку МПКТ осуществляли с помощью ультразвуковой денситометрии – на основании измерения скорости прохождения ультразвуковой волны. Согласно стандартам ВОЗ сопоставление полученных результатов проведено по 2 показателям: сравнение с нормальной «пиковой» костной массой (Т-критерий) и сравнение с нормальными значениями МПКТ здоровых людей, но уже с учетом возраста и массы тела (Z-критерий). При оценке степени снижения МПКТ значения МПКТ до « -1 SD» по Т-критерию являются нормальными показателями; снижение МПКТ от « -1 SD» до « $-2,5$ SD» свидетельствует о наличии остеопении; снижение МПКТ более чем на « $-2,5$ SD» свидетельствует об ОП [6]. Снижение МПКТ – следствие длительно существующего нарушения костного метаболизма, оценить состояние которого в момент обследования позволяют маркеры костного ремоделирования, в частности, маркер резорбции костной ткани – СТх. Определяли маркер костной

резорбции – В-CrossLaps (СТх – С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена 1-го типа) на автоматическом анализаторе «Элек-сис» (2010) фирмы F. Hoffman La Roche с использованием тест-систем Elecsys В – Cross – laps–serum с моноклональными антителами в крови утром после ночного голодания.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 25 (11%) женщин основной группы показатели остеометрии: Stiff index – 85,5%, Т-критерий – (-0,8), Z – (-0,85) – проявили тенденцию к снижению в сравнении с группой сравнения, но их значения не выходили за пределы нормы для женщин репродуктивного возраста по критериям ВОЗ ($p > 0,05$). При этом уровень маркера резорбции у этих пациенток был повышен (СТх – $0,61 \pm 0,03$ мкг/л), что сопоставимо с метаболизмом КТ у женщин в перименопаузе и свидетельствует об ускоренной потере МПКТ. У 63% пациенток имел место повышенный уровень маркера резорбции КТ (СТх) ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ускоренной потере МПКТ, несмотря на нормальные показатели МПКТ по данным денситометрии.

Показатели СТх женщин группы сравнения соответствовали показателям, характеризующим нормальную скорость костного метаболизма в репродуктивном периоде (СТх – $0,46 \pm 0,07$ мкг/л). Исследовали динамику маркера костной резорбции (СТх) в зависимости от состояния МПКТ. Выявлено повышение активности СТх в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения. При остеопении этот показатель превышал значения на 14,0% ($0,62 \pm 0,02$ мкг/л, $p < 0,05$) и при ОП на 26,3% ($1,19 \pm 0,04$ мкг/л, $p < 0,01$), что соответствует степени снижения МПКТ (см. таблицу и рисунок).

Денситометрия, проведенная через 12 месяцев, выявила остеопению у 97 (43%) женщин основной группы. В группе сравнения МПКТ была в норме.

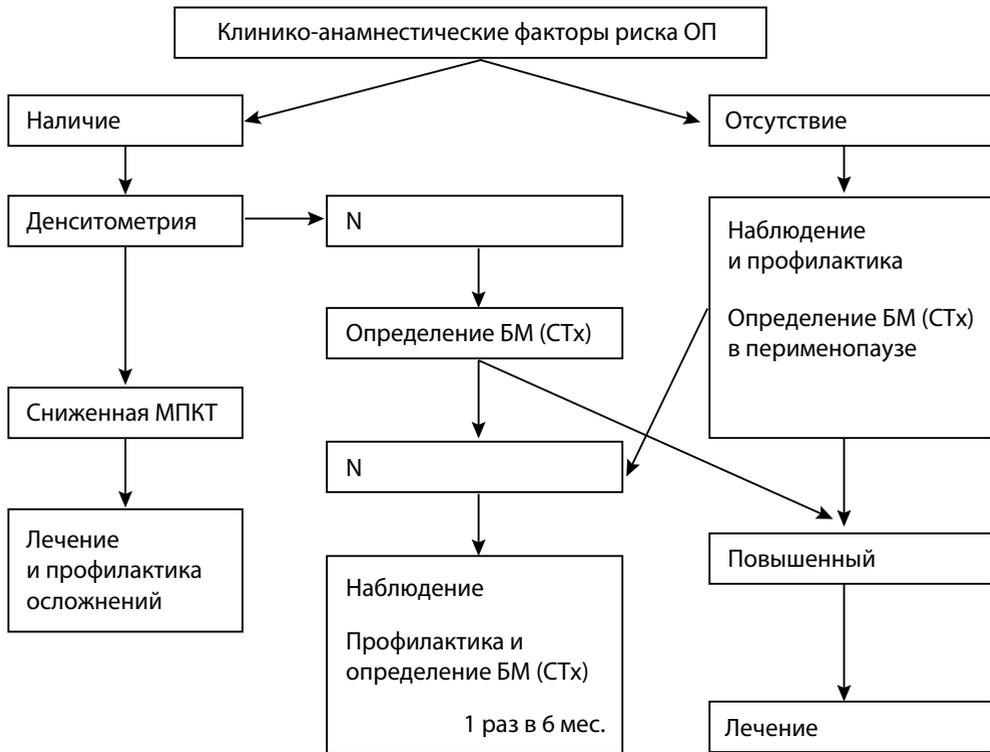
При анализе факторов риска ОП и данных денситометрии выявлена взаимосвязь между индексом жесткости и основными факторами риска ОП, риском развития переломов. Обратная статистически достоверная корреляция выявлена между St index и наличием экзогенных факторов ($r = -0,393$; $p < 0,001$), St index и стажем работы под воздействием экзогенных факторов ($r = -0,748$; $p < 0,001$), St index и количеством родов в анамнезе ($r = -0,975$; $p < 0,001$), St index и продолжительностью кормления ($r = -0,654$, $p < 0,001$).

Таким образом, патологически ускоренная потеря КТ у 63% женщин основной группы была выявлена на фоне нормальных абсолютных значений МПКТ, однако через год констатировали снижение МПКТ. Это

Показатели костного ремоделирования

Показатель	Группа			
	Сравнения	Основная		
Состояние КТ	N МПКТ	N МПКТ	Остеопения	ОП
СТх, мкг/л	$0,46 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,03^*$	$0,62 \pm 0,02^*$	$1,19 \pm 0,04^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.



Алгоритм отбора женщин с целью ранней диагностики и профилактики остеопороза

свидетельствует о том, что показатель СТх более чувствителен, по сравнению с денситометрией, в диагностике начальных нарушений костного метаболизма в сторону резорбции.

При нормальной МПКТ и наличии факторов риска ОП показано определение маркера резорбции СТх, и при его высоких показателях необходимо проводить профилактику структурно-функциональных изменений КТ путем назначения антирезорбтивной терапии в доклинической стадии заболевания. При уровне СТх в пределах нормы и наличии факторов риска развития ОП женщины подлежат наблюдению с систематическим определением БМ резорбции (с кратностью 1 раз в 6 месяцев) и проведению профилактики структурно-функциональных изменений КТ, включающей назначение препаратов кальция и витамина D, дозированную физическую нагрузку, отказ от курения и алкоголя.

■ ВЫВОДЫ

1. У 63% женщин репродуктивного возраста, работающих под воздействием неблагоприятных производственных факторов, выявлена патологически ускоренная потеря костной ткани на фоне нормальных абсолютных значений МПКТ.
2. Объективно оценить структурно-функциональное состояние КТ возможно при сочетанном использовании денситометрии (исследование МПКТ) и определения БМ костного ремоделирования.

3. БМ костной резорбции (СТх) отражает интенсивность костного обмена и является предиктором потери КТ. Своевременная диагностика ускоренной потери костной массы позволяет проводить профилактику структурно-функциональных изменений КТ путем назначения антирезорбтивной терапии в доклинической стадии заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Benevolenskaya L. (2003) *Rukovodstvo po osteoporozu* [Manual for osteoporosis]. Moscow: BINOM, Knowledge Laboratory. (in Russian)
2. Benevolenskaya L., Lesnyak O. (2005) *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: klinicheskie rekomendacii* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment: clinical guidelines]. Moscow. (in Russian)
3. Manolagos S.C., Jilka R.L. (2000) Bone marrow, cytokines, and bone remodeling – emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *Endocrin. Rev.*, vol. 21, pp. 115–137.
4. Kado D.M., Browner W.S., Blackwell T., Gove R., Cummings S.R. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: A prospective study. *J Bone Miner Res.*, vol. 15, pp. 1974–1980.
5. Tankor L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. (2003) Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int.*, vol. 73, pp. 15–20.
6. Povoroznyuk V., Grigor'eva N. (2002) *Menopauza ta osteoporoz* [Menopause and Osteoporosis]. Kiev, 356 p. (in Ukrainian)
7. Riggs L., Melton L. (2000) *Osteoporoz* [Osteoporosis]. St. Petersburg: BINOM, pp. 135–519. (in Russian)
8. Rozhinskaya L. (2000) *Sistemnyj osteoporoz: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej* [Systemic osteoporosis: a practical guide for physicians]. Moscow, 192 p. (in Russian)
9. Korzh N., Povoroznyuk V., Deduh N., Zupanec I. (ed.) (2002) *Osteoporoz: e'pidemiologiya, klinika, diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis: epidemiology, clinical features, diagnosis, prevention and treatment]. Kharkov: Golden Pages, 648 p. (in Russian)
10. Nasonov E. (1998) Problemy osteoporoz: izuchenie biokhimeskich markerov kostnogo metabolizma [The problem of osteoporosis: study of bone metabolism biochemical markers]. *Klinicheskaya medicina*, no 5, pp. 20–25.
11. Povoroznyuk V. (2002) Osteoporoz i biokhimeskie markery metabolizma kostnoj tkani [Osteoporosis and biochemical markers of bone metabolism]. *Laboratornaya diagnostika*, no 1, pp. 53–61.
12. Bjarnarson N.H., Christiansen C. (2000) Biochemical markers for monitoring of bone metabolism. *J. Maturitas*, vol. 35, suppl. 1, s. 45.
13. Garnero P., Piperno M., Gineyts S. (2001) Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, pp. 619–626.
14. *Rukovodstvo opredeleniya kostnyh markerov s ispol'zovaniem analizatorov ELECSYS Roche Diagnostics 3–44* [Manual for determination of bone markers using analyzers ELECSYS].

Поступила в редакцию 16.02.2015

Контакты: ignatyev2009@rambler.ru

(Игнатьев Александр Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профпатологии и лабораторной диагностики Одесского национального медицинского университета)