



# Биохимические маркёры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе

И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова, Г.В. Вавин

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Российская Федерация

В обзоре представлены результаты научных исследований российских и зарубежных учёных, которые посвящены диагностике нарушений метаболизма костной ткани, возникающих при остеопорозе. Исследователи выделяют две группы маркёров костного обмена: маркёры костеобразования и маркёры резорбции кости. В приведённой статье даются ссылки на использование указанных биохимических показателей как в диагностике остеопороза, так и в оценке эффективности антирезорбтивной терапии.

**Ключевые слова:** остеопороз, маркёры костеобразования, маркёры резорбции кости, ремоделирование костной ткани

Костная ткань на протяжении всей жизни человека остаётся динамической системой. Основными характеристиками костного гомеостаза являются процессы ремоделирования (обновления костной ткани), зависящие от взаимодействия остеобластов, остеокластов и остеоцитов. Н.М. Frost данную функциональную связь объединил в понятие базовой многоклеточной единицы [1]. Считается, что в течение года происходит обновление около 4% общего объёма костной массы [2].

В цикле ремоделирования выделяют несколько этапов: активация, резорбция, формирование и покой. Процессы обновления костной ткани зависят от множества эндо- и экзогенных агентов, воздействующих как на резорбцию, так и на формирование кости. Дисбаланс между костеобразованием и резорбтивной активностью приводит к различным патологиям костной системы, одной из которых является остеопороз.

Остеопороз является метаболическим заболеванием костей, которое характеризуется снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, в связи с чем снижается прочность кости и повышается риск переломов [3].

По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз входит в четвёрку наиболее значимых неинфекционных заболеваний по своим негативным медико-социальным последствиям. В связи с этим, необходима качественная и своевременная диагностика остеопоротических изменений. «Золотым стандартом» в диагностике остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (рентгеновская

денситометрия). В то же время, по данным литературы, 52% рентгеновских денситометров, имеющихся в России, находятся в Москве, остальные – в крупных лечебно-диагностических учреждениях областных центров. Отсутствие всеобщей доступности дорогостоящего оборудования заставляет использовать альтернативные способы диагностики нарушений костного обмена [4].

Кроме того, согласно имеющимся данным, при выявлении у женщин Т-критерия менее  $-2,5$  SD переломы возникают не более чем в 40% случаев [5,6]. В связи с этим, возникает необходимость использования комплексного подхода в диагностике остеопороза и прогнозирования возможных переломов.

С целью исследования метаболизма костной ткани применяются лабораторные методы диагностики. Существуют маркёры костеобразования и маркёры резорбции костной ткани [7]. К маркёрам первой группы относятся: остеокальцин, карбокси- и аминоптерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза и костный изофермент щелочной фосфатазы. Резорбцию костной ткани характеризуют: N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными шивками (NTX, CTX), пиридинолины и дезоксипиридинолины (PYR, DPYR), гидроксипролин (OHP) и кальций в моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови.

Биохимические маркёры возможно применять как с целью диагностики остеопороза, так и для мониторинга проводимой терапии и прогноза эффективности лечения.



Маркёры образования костной ткани. Одним из наиболее специфичных маркёров костеобразования является неколлагеновый белок остеокальцин (Osteocalcin, GLA protein) [8]. Остеокальцин (ОК), продуцируясь остеобластами и одонтобластами [9,10], обладает кальцийсвязывающей способностью и, взаимодействуя с гидроксиапатитом, участвует в минерализации кости. Дефицит витамина К приводит к нарушению процессов синтеза данного белка. Уровень остеокальцина повышается при: остеопорозе, остеомалации, гиперпаратиреозе, болезни Педжета, метастатических костных образованиях, а так же хронической почечной недостаточности (при снижении клубочковой фильтрации). Высокие показатели остеокальцина отмечаются в детском и подростковом периоде, что связано с активным ростом костей [11].

При первичном остеопорозе уровень ОК находится либо в пределах нормы, либо несколько увеличивается. Высокие цифры остеокальцина свидетельствуют о значительном уровне костного обмена и увеличении риска остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде.

Большая часть остеокальцина связана с гидроксиапатитом и лишь около 10% интактной формы циркулирует в крови. В кровяном русле происходит деградация ОК на полипептидные фрагменты: N-концевой, MID, N-MID, C-концевой, MID-C. Диагностическое значение имеют N-концевой и N-MID фрагменты [11].

Лабораторно данный маркёр определяется иммуноферментным методом [12-15]. Необходимо отметить, что показатели остеокальцина зависят от типа лабораторных тест-систем [16-18]. Концентрация ОК в крови имеет суточный ритм; минимальные значения отмечаются в утренние часы. В связи с этим, более достоверным является забор крови у пациентов утром натощак. Учитывая неустойчивость N-концевого фрагмента остеокальцина важно проводить лабораторное исследование в максимально короткие сроки после забора крови у пациента [19].

Щелочная фосфатаза (Alkaline phosphatase – ALP) является энзимом, имеющим несколько изоформ. Данный фермент способствует отщеплению фосфата от пирофосфата, который в дальнейшем входит в состав гидроксиапатита. Тем самым, щелочная фосфатаза (ЩФ) принимает участие в минерализации костного матрикса, являясь маркёром активности остеобластов [20]. Помимо костной ткани, ЩФ продуцируется печенью, селезёнкой, кишечником, почками, лёгкими, плацентой. Некоторым опухолям так же свойственно образование щелочной фосфатазы [21]. У здоровых женщин репродуктивного возраста вне беременности около 50% данного фермента выделяется печенью, другие 50% – костной тканью [22]. У детей и подростков показатели костной щелочной

фосфатазы значительно превышают значения прочих изоформ, в связи с активным ростом костей [23].

Высокие показатели костного изофермента щелочной фосфатазы у женщин в постменопаузе в сочетании с низким уровнем минеральной плотности кости или предшествующими переломами увеличивают риск остеопоротических переломов в 2-2,5 раза [24]. Кроме остеопороза, повышение значений костного изофермента щелочной фосфатазы имеет место при болезни Педжета, первичном гиперпаратиреозе, остеомалации.

Для диагностики нарушений костного метаболизма допускается определение общей концентрации щелочной фосфатазы. Преимуществом данного маркёра является доступность. Однако показатели общей ЩФ обладают невысокой специфичностью. В связи с этим, в клинической медицине рекомендуется определять уровень более специфичного костного изофермента щелочной фосфатазы [25,26].

Для лабораторного исследования костной ЩФ используют методы электрофореза, тепловой инактивации. В последнее время получил распространение иммуноферментный метод. При этом необходимо учитывать, что ошибка диагностики может составлять 15-20% в связи с перекрёстным связыванием печёночного и костного изоферментов моноклональными антителами [27].

Основу костного матрикса составляет коллаген I типа, образованию которого предшествует синтез остеобластами проколлагена I типа, имеющего дополнительные карбокси- и аминотерминальные пропептиды (N- и C-концевые пропептиды – P1CP, P1NP). Прежде чем коллаген I типа внедрится в костный матрикс, от проколлагена отщепляются вышеуказанные пропептиды и поступают в кровоток. В связи с этим, P1CP и P1NP рассматриваются как маркёры костеобразования. Данные пептиды имеют прямую взаимосвязь с уровнем коллагена I типа. Garnero P. (2008) было выявлено, что содержание в сыворотке крови P1NP у женщин пременопаузального периода, имеющих остеопороз, достоверно выше, чем у здоровых [28,42]. Увеличение P1NP на фоне антирезорбтивной терапии достоверно свидетельствует о снижении риска переломов [29]. Для диагностики уровня P1CP и P1NP в сыворотке крови используют иммуноферментный метод. Кроме того, концентрацию P1NP можно определить методом хемилюминесценции [11].

Маркёры резорбции костной ткани. Гидроксипролин (оксипролин) является неспецифическим маркёром обменных процессов в костной ткани. Это аминокислота, входящая в состав коллагена I типа. Гидроксипролин ассоциирован с уровнем распада коллагеновых волокон. При костной резорбции около 80-90% гидроксипролина метаболизируется



в печени и 10-20% оксипролина выводится с мочой [30]. Максимальные значения гидроксипролина определяются в пубертатном возрасте, что связано с высоким уровнем обмена коллагена. Однако необходимо отметить, что данный маркер не обладает высокой специфичностью при диагностике остеопороза, так как источником гидроксипролина может быть не только костная ткань [31,32]. Определяется гидроксипролин в моче колориметрическим методом или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [33,34].

Вследствие резорбтивных процессов под воздействием протеаз коллаген распадается на несколько пептидных фрагментов: поперечно связанные N- и C-телопептиды, окси- и дезоксипиридинолины.

N- и C-телопептиды, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX), являются фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются за счёт действия катепсина K и матриксной металлопротеазы. N-телопептид является достаточно стабильным образованием и способен быстро выделяться с мочой. C-телопептид подвергается последующей деградации с образованием  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров октопептидов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -CrossLaps). Уровень  $\beta$ -CrossLaps увеличивается с возрастом [20]. N- и C-телопептиды, определяемые в моче, позволяют оценить активность резорбции костной ткани. Высокие показатели C-телопептидов отмечались у женщин с низкой минеральной плотностью кости [24,35]. В то же время, было показано достоверное снижение данных маркеров у пациентов с остеопорозом, которым проводилась антирезорбтивная терапия [36-39].

Пиридинолин и дезоксипиридинолин (PYR, DPYR) являются перекрёстными пиридиновыми сшивками зрелых молекул коллагена, представляя маркеры резорбции костной ткани. Так как пиридинолин, в отличие от дезоксипиридинолина, содержится помимо костной ещё и в других видах тканей (хрящах, связках, сосудах), первый является менее специфичным по сравнению с последним [20,40]. С целью определения пиридинолина и дезоксипиридинолина исследуется моча при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии или иммуноферментного метода.

Имеется обратная зависимость между уровнем эстрадиола у женщин в постменопаузе и показателями дезоксипиридинолина. В свою очередь, повышение уровня дезоксипиридинолина ассоциировано с увеличением риска остеопоротических переломов [4].

Приведённые данные литературы свидетельствуют о возможностях использования вышеописанных биохимических маркеров как в диагностике остеопороза, так и для оценки эффективности антирезорбтивной терапии.

Согласно существующим рекомендациям, с целью лабораторной диагностики остеопоротических изменений, необходимо исследовать как маркеры костеобразования (например, остеокальцин), так и маркеры резорбции (например, дезоксипиридинолин) [11].

Таким образом, сочетание определения биохимических маркеров костного гомеостаза с методами лучевой диагностики позволяет осуществлять комплексный подход в диагностике остеопороза, что, в свою очередь, способствует своевременной коррекции нарушений костного метаболизма и профилактике переломов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Frost H.M. Dynamics of bone remodeling // In: H.M.Frost (ed.). Bone Biodynamics. Boston, 1964; p. 315-333.
2. Avioli L.V. Senil and postmenopausal osteoporosis. // Adv. Internat. Med. 1976; 21:391-415.
3. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis / L.V.Avioli // American Journal of Medicine. – 1993; 94:646-650.
4. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации / О.М.Лесняк // Профилактическая медицина. - 2011. - №2. - С.7-10.
5. Schuit S.C. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women / S.C.Schuit [et al.] // The Rotterdam Study. Bone 34, 195–202 (2004).
6. Sornay-Rendu E. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: The OFELY study / E.Sornay-Rendu [et al.] // J Bone Miner Res 20, 1813–1819 (2005).
7. Клинические рекомендации. Остеопороз // Под редакцией О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. – 272 с.
8. Brown J.P. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis / J.P.Brown [et al.] // Lancet. 1984;1:1091–1093.
9. Garnero P. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study / P.Garnero [et al.] // J. Bone Miner Res. 1996;11:1531–1538.
10. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study / P.Garnero, E.Sornay-Rendu, B.Claustrat, P.D.Delmas // J. Bone Miner Res. 2000; 15:1526–1536.



11. Современные методы диагностики, профилактики и лечения остеопороза / Л.Б.Дрыгина, И.В.Трофимова, О.А.Саблин, И.Д.Никифорова. – Методическое пособие. – СПб: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2011. – 86 с.
12. Bouillon R. Homologous radioimmunoassay of human osteocalcin / R.Bouillon [et al.] // *Clin Chem* 1992;38:2055–2060.
13. Delmas P.D. Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women / P.D.Delmas [et al.] // *J. Clin Invest* 1983;71:1316–1321.
14. Gundberg C.M. Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well-characterized assay / C.M.Gundberg [et al.] // *Clin Chem*. 1985;31:1720–1723.
15. Taylor A.K. Development of a new radioimmunoassay for human osteocalcin: evidence for a midmolecule epitope / A.K.Taylor [et al.] // *Metabolism*. - 1988;37:872–877.
16. Diego E.D. Six osteocalcin assays compared / E.D.Diego // *Clin Chem*. - 1994;40:2071–2077.
17. Liu S.H. Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review / S.H.Liu // *Clin Orthop.* - 1995;318:265–278.
18. Masters P.W. Commercial assays for serum osteocalcin give clinically discordant result / P.W.Masters // *Clin Chem* 1994;40:358–363.
19. Dumon J.C. Technical and clinical validation of a new immunoradiometric assay for human osteocalcin / J.C.Dumon, H.Wantier, J.J.Mathieu, J.J.Body // *Eur. J. Endocrinol.* - 1996;135:231–237.
20. Endres D.B. Biochemical markers of bone metabolism / D.B.Endres // *J. Clin. Ligand Assay.* - 1998. - Vol. 21, N 2. - P. 89-256.
21. Koyama I. Sugar-chain heterogeneity of human alkaline phosphatases: differences between normal and tumor-associated isoenzymes / I.Koyama, M.Miura, H.Matsuzaki, Y.Sakagishi // *Am. J. Dis. Child.* - 1985;139:736–740.
22. Green S. Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatase into liver, intestinal, and other components / S.Green, C.L.Antiss, W.H.Fishman // . - 1971;41:9–26.
23. Van Hoof V.O. Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis / V.O.Van Hoof [et al.] // *Clin Chem* 1990; 36:875–878.
24. Garnero P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women / P.Garnero, P.D.Delmas // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2004. – № 4(1). – P. 50–63.
25. Farley J.R. Improved method for quantitative determination in serum of alkaline phosphatase of skeletal origin / J.R.Farley, C.H.Chesnut, D.J.Baylink // *Clin Chem* 1981;27:2002–2007.
26. Gorman L. Clinical usefulness of alkaline phosphatase isoenzyme determinations / L.Gorman, B.E.Statland // *Clin. Biochem.* - 1977;10:171–174.
27. Martin M. Analytical and clinical evaluation of a method to quantify bone alkaline phosphatase, a marker of osteoblastic activity / M.Martin [et al.] // *Anticancer Res* 1997;17: 3167–3170.
28. Garnero P. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis / P.Garnero, P.Vergnaud, N.Hoyle // *Clin. Chem.* – 2008. – № 54(1). – P. 188–196.
29. Bonnick S.L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? / S.L.Bonnick, L.Shulman // *Am. J. Med.* – 2006 Apr. – № 119 (4 Suppl 1). – S25–31.
30. Lowry M. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine / M.Lowry, D.Hall, J.Brosnan // *Metabolism*. - 1985;34:955–961.
31. Robins S.P. Turnover of collagen and its precursors / S.P.Robins // *Biology of collagen.* Academic Press: New York. - 1980:135–151.
32. The biosynthesis of collagen and its disorders / D.J.Prockop, K.I.Kivirikko, L.Tuderman, N.A.Guzman // *New Engl J Med* 1979;301:13–23.
33. Kivirikko K.I. Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease / K.I.Kivirikko // *Int Rev Connect Tissue Res* 1970;5:93–163.
34. Krane S.M. Urinary excretion of hydroxylysine and its glycosides as an index of collagen degradation / S.M.Krane [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1977;59:819–827.
35. Majima T. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis / T.Majima [et al.] // *Endocr. J.* – 2008. – № 55(1). – P. 127–134.
36. Black D.M. Horizon Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis / D.M.Black [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – №356 (18). – P. 1809–1822.
37. McClung M. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate / M.McClung [et al.] // *Bone.* – 2007. – № 41(1). – P. 122–128.



38. Meunier P.J. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis / P.J.Meunier [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 350(5). – P. 459–468.
39. Saag K. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density / K.Saag [et al.] // Bone. – 2007 May. – № 40(5). – P. 1238–1243.
40. Markus J. Seibel The use of molecular markers of bone turnover in the management of patients with metastatic bone disease / J.Markus // Clinical Endocrinology. – 2008. – V.68. – P.839–849.
41. Kuchuk N.O. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women / N.O.Kuchuk [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2007. – № 67(2). – P. 295–303.

## Summary

# Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling in osteoporosis

I.S. Zakharov, G.I. Kolpinskiy, G.A. Ushakov, G.V. Vavin

*SBEI HPE (State Budget Educational Institution of Higher Professional Education)*

*Kemerov State Medical Academy, Russia*

The review presents the results of research by Russian and foreign scientists, which are devoted to the diagnosis of bone metabolism disorders resulting in osteoporosis. Researchers have identified two groups of bone metabolism markers: markers of bone formation and bone resorption markers. In article makes references to use of mentioned biochemical indicators in the diagnosis of osteoporosis as well as to evaluate the efficacy of antiresorptive therapy.

**Key words:** osteoporosis, bone formation markers, markers of bone resorption, bone remodeling

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Захаров Игорь Сергеевич** – доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Кемеровской государственной медицинской академии;  
Российская Федерация, г.Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
E-mail: isza@mail.ru