

Н.В. Торопцова
О.А. Никитинская

НИИ ревматологии РАМН,
Российская Федерация

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Остеопороз (ОП) — одно из наиболее распространенных заболеваний среди людей пожилого возраста, характеризующееся хрупкостью скелета вследствие недостаточной массы кости и ее микроархитектурных изменений.

В связи с тем, что основной целью лечения ОП является снижение риска переломов, а их отсутствие в течение первых лет лечения не обязательно свидетельствует об эффективности терапии, существует потребность в применении суррогатных маркеров для более быстрой и информативной оценки медикаментозного вмешательства при ОП. Измерение минеральной плотности костной ткани (МПК) в качестве суррогатного маркера широко используется в клинических исследованиях и практике, однако оценить данный показатель можно не ранее чем через год после начала терапии, что связано точностью измерений и ошибкой аппарата.

Другой суррогатный маркер — лабораторные параметры костного обмена, которые можно использовать вместо клинически значимого показателя (перелом) для оценки эффективности лечения ОП. Для ОП свойственен дисбаланс между процессами костного ремоделирования, при котором процессы костной резорбции превалируют над костеобразованием, что становится причиной необратимой потери кости и приводит к перфорации трабекул в месте резорбции, а, следовательно, к нарушению микроархитектоники и снижению ее плотности.

Известно, что метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой — остеокластами, которые связаны между собой. Уровни синтеза костной ткани и ее разрушения могут быть оценены путем измерения активности ферментов, синтезируемых преимущественно остеобластами или остеокластами, либо путем анализа компонентов костного матрикса, высвобождаемых в кровь и выделяемых с мочой. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркерам костного формирования относятся: остеокальцин (OC), карбокси- и аминоксигтерминальные пропептиды проколлагена I типа (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза (ALP) и ее костный изофермент (bALP). Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся: окси- и дезоксиридинолины (PYR, DPYR), оксипролин (ONPr) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, а также тартра-резистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости и спаренности процессов ремоделирования (табл. 1).

ются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся: окси- и дезоксиридинолины (PYR, DPYR), оксипролин (ONPr) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, а также тартра-резистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости и спаренности процессов ремоделирования (табл. 1).

Таблица 1

Маркеры костного метаболизма, применяемые в клинической практике	
Образование костной ткани	Резорбция костной ткани
Сыворотка	Сыворотка/плазма
Костно-специфическая щелочная фосфатаза (bALP)	Аминотерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (NTX)
Общий остеокальцин (OC)	Карбоксигтерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (CTX)
Амино- и карбоксигтерминальные пропептиды проколлагена I типа (P1CP, P1NP)	Комплекс матриксных металлопротеиназ и C-терминального телопептид коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками (CTX-MMP)
	Моча:
	Общий и свободный пиридинолин (PYD)
	Общий и свободный дезоксиридинолин (DPYD)
	Аминотерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uNTX)
	Карбоксигтерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uCTX)

Несколькими проспективными исследованиями, включающими большие когорты женщин в постменопаузе, было также показано, что маркеры костного обмена (NTX, CTX, OC, bALP и P1NP) являются предикторами переломов тел позвонков и периферических переломов, а у престарелых и старых женщин — предикторами переломов бедра [1–3]. При этом установлено, что сочетание повышенных маркеров резорбции (чаще CTX) или маркеров формирования (bALP) у женщин в постменопаузе со сниженной МПК и/или предшествующими переломами ассоциируется с повышением риска возникновения переломов в 2–2,5 раза [4].

Тем не менее, существующие маркеры имеют некоторые ограничения: 1) большинство биохимических маркеров представляют собой продукты деградации коллагена I типа, которые не являются специфичным для костной ткани; 2) некоторые маркеры костной резорбции, представляющие собой продукты деградации коллагена I типа, отличаются значительной индивидуальной вариабельностью, что делает невозможным их использование для мониторинга костного метаболизма; 3) уровни биохимических маркеров отражают общий уровень метаболизма в костной ткани и не позволяют оценить активность в разных компонентах кости (перисте, гаверсовой системе, эндосте и трабекулярной системе), относительный вклад которых может изменяться с возрастом, при различных заболеваниях и в ответ на лечение; 4) современные маркеры отражают в основном количественные изменения в костной ткани и не представляют информации о нарушениях структурных характеристик костного матрикса, определяющего прочность кости. Для того чтобы преодолеть указанные ограничения, недавно были предприняты разработки новых маркеров костного метаболизма, а именно: среди неколлагеновых белков костного матрикса — костный сиалопротеин в сыворотке крови и фрагменты средней части молекулы остеокальцина в моче; катепсин К и изоформа 5b тартрат-резистентной кислот фосфатазы как ферменты остеокластов; регуляторы активности остеокластов — это комплекс лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, собственного рецептора — активатора ядерного фактора каппа-В и остеопротегерина (RANKL/RANK/OPG), а так же регуляторы активности остеобластов — сигнальные молекулы Wnt пути (Dkk1/sFRP) и склеростин. Кроме этого, в качестве кандидатов на роль биохимических маркеров костного обмена изучаются маркеры качества костного матрикса, например пентозид, как неферментная поперечная сшивка коллагена I типа, α - и β -изомеры карбокситерминального телопептида коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками, и модификации неколлагеновых белков, например карбоксилирование и изомеризация остеокальцина [5–7].

Вместе с тем, проблема выбора и возможности использования различных маркеров костного обмена для прогноза степени снижения МПК и риска переломов у женщин в период постменопаузы в различные временные интервалы постменопаузы, а также для оценки эффективности различных схем лечения постменопаузального остеопороза остается актуальной. Так, в нескольких рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что применение препаратов, подавляющих костную резорбцию (бисфосфонатов, эстрогенов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, антитела к RANKL и ингибиторы катепсина К) приводит к быстрому снижению уровня маркеров костной резорбции, которое может быть выявлено уже через несколько недель от начала терапии и достигает плато в течение

3–6 мес лечения [8]. Снижение уровня маркеров образования костной ткани происходит несколько позже в связи с физиологической сопряженностью процессов образования и резорбции кости, при этом максимальное снижение обычно достигается в течение 6–12 мес [2–4, 9–14].

На основании проведенного анализа данных литературы в Российских клинических рекомендациях указано, что повторное определение маркеров резорбции (СТХ в сыворотке крови и NTX в моче) и маркеров формирования (bALP и P1NP) через 3 мес лечения может быть использовано для ранней оценки прогноза эффективности лечения. Изменение уровня маркеров на $\geq 30\%$ (снижение при антирезорбтивной терапии и повышение при лечении анаболическими препаратами) прогнозирует хорошую эффективность лечения [15].

Примером, иллюстрирующим данные изменения, может служить проведенное нами клиническое наблюдение по оценке эффективности терапии препаратом генерического алендроната (Осталон® 70 мг 1 раз в неделю), в котором изучалось влияние антирезорбтивной терапии на уровень маркеров костного обмена через 3 и 12 мес на фоне приема препарата и сопоставление этих данных с динамикой МПК через 1 год лечения.

Под клиническим наблюдением находились 30 пациентов с постменопаузальным ОП, принимавших Осталон® и препараты кальция с витамином D. Группу сравнения составили 15 женщин с ОП, получавших только препараты кальция и витамина D (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика выборки	Группа		p
	Осталон® (n=30)	сравнения (n=15)	
Характеристика пациенток, включенных в наблюдение			
Возраст, лет	65,7 \pm 6,78	64,8 \pm 5,20	НД
МПК L ₁ –L ₄ , г/см ²	0,733 \pm 0,059	0,758 \pm 0,054	НД
МПК шейки бедра, г/см ²	0,599 \pm 0,076	0,617 \pm 0,083	НД
МПК Общий показатель бедра, г/см ²	0,723 \pm 0,094	0,785 \pm 0,104	НД
T-критерий L ₁ –L ₄	-2,86 \pm 0,53	-2,65 \pm 0,50	НД
T-критерий шейки бедра	-2,2 \pm 0,70	-2,1 \pm 0,74	НД
T-критерий общего показателя бедра	-1,79 \pm 0,77	-1,28 \pm 0,85	НД

Пациентки с ОП, включенные в наблюдение, не отличались по возрасту, величине МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и общем показателе бедра.

Для оценки биохимических маркеров костного ремоделирования мы использовали маркер костеобразования — костный изофермент щелочной фосфатазы (bALP) и маркер костной резорбции — С-телопептид коллагена I типа (СТХ). Пациенты обеих групп не имели различий по показателям данных маркеров костного ремоделирования (табл. 3).

Таблица 3

Показатель	Группа		p
	Осталон® (n=30)	сравнения (n=15)	
Показатели биохимических маркеров костного ремоделирования до начала лечения			
Костная щелочная фосфатаза (bALP)	35,95 \pm 10,85	42,41 \pm 14,17	НД
С-телопептид коллагена I типа (СТХ)	0,44 \pm 0,29	0,42 \pm 0,31	НД

Группа	Костная щелочная фосфатаза		p	С-телопептид коллагена I типа		p
	0 мес	3 мес		0 мес	3 мес	
Осталон®	35,95±10,85	29,04±7,53	0,000006	0,44±0,29	0,20±0,15	0,001
Сравнение	42,41±14,17	37,02±12,8	0,12	0,42±0,31	0,28±0,18	0,09

Таблиця 5

С-телопептид коллагена I типа		p	Костная щелочная фосфатаза		p
Осталон®	Группа сравнения		Осталон®	Группа сравнения	
-38,6±38,8	-9,9±44,9	0,032	-15,2±22,2	-8,5±26,1	0,38

Доказательством эффективности лечения является снижение этих маркеров уже через 3 мес от начала терапии. Статистически достоверное снижение уровней СТХ и bALP получено только в группе пациенток, применявших исследуемый препарат, в то время как в группе сравнения также отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, но оно было статистически незначимое. Это снижение, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом (табл. 4).

Выявленное через 3 мес от начала наблюдения снижение СТХ на 38,6% у пациентов, получавших терапию Осталоном, по сравнению с его исходным уровнем, может служить ранним доказательством эффективности антирезорбтивного действия данного препарата (табл. 5). Снижение уровня маркера bALP было в 2 раза ниже, чем показателя резорбции, что свидетельствует о более позднем ответе на лечение процесса костеобразования.

Снижение уровней СТХ и bALP сохранялось и через 12 мес терапии Осталоном (-33,5% и -20,5% соответственно; $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения изменение маркеров костного обмена было не достоверным.

Анализ МПК через 12 мес наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию Осталоном, отмечалось повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в группе, получавшей терапию кальцием и витамином D, минеральная плотность снизилась во всех оцениваемых зонах (табл. 6).

Таблиця 6

Показатель	Группа		p
	Осталон®	сравнения	
	ΔМПК, (M±SD, %)		
Поясничный отдел	5,96±3,6	-0,56±3,4	<0,0000
Шейка бедра	2,9±4,5	-0,9±2,5	0,0043
Общий показатель бедра	2,10±3,89	-1,06±2,55	0,007

Клинический пример. Больная К.М.М., 71 год, продолжительность постменопаузы — 20 лет. В анамнезе малотравматичные переломы обоих предплечий и правой плечевой кости. При денситометрии выявлено снижение МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника -3SD, в шейке бедра -1,5 SD и общем показателе -1,4 SD. В ходе рандомизации включена в группу антирезорбтивной терапии Осталоном 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с ежедневным приемом кальция

и витамина D. На фоне терапии через 3 мес отмечалось достоверное снижение СТХ на 76%, а через 12 мес — на 78% по сравнению с исходным уровнем данного маркера при включении в наблюдение. В то же время отмечалось незначительное снижение и маркера костеобразования (bALP) соответственно на 6 и 12%. Таким образом, снижение у данной больной уровня маркера костной резорбции на >30% через 3 мес лечения уже позволило ожидать хороший эффект от проводимой терапии. Знание значения изменения суррогатного маркера костного обмена повлияло у данной пациентки и на приверженность терапии, которая составила 100%. Все это привело к приросту МПК: 7% — в поясничном отделе позвоночника, 4% — в шейке бедра и 5% — в общем показателе бедра через 1 год приема препарата. В настоящее время пациентка продолжает лечение.

Проведенное клиническое наблюдение в амбулаторной практике и статистический анализ материала по результатам использования антиостеопоротического препарата Осталон® показали, что его применение у пациенток с постменопаузальным остеопорозом приводит к снижению костного обмена за счет, в первую очередь, маркеров костной резорбции, к достоверному значимому повышению МПК у большинства пациентов, что может служить признаком эффективности проводимого антирезорбтивного лечения с целью профилактики последующих переломов.

В заключение хочется отметить, что использование костных маркеров для мониторинга лечения предоставляет возможность отдаленной оценки эффективности терапии, способствует повышению комплаентности и связанной с ней продолжительности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. (2000) [Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.*, 11(Suppl. 6): S2–17.
2. Garnero P. (2000) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.*, 11(Suppl. 6): S55–65.
3. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. et al. (2000) Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.*, 15(8): 1526–1536.
4. Garnero P., Delmas P.D. (2004) Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic

fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact. Mar*; 4(1): 50–63.

5. **Vaaranieni J., Hallen J.M., Kaarlonen K. et al.** (2004) Intercellular machinery of matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 386–393.

6. **Lhoste Y., Vergnaud P., Garnero P.** (2007) A new specific immunoassay for intact serum TRACP5b demonstrates increased sensitivity in osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 22(Suppl. 1): S192.

7. **Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.** (2008) Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr. Rev.*, 29: 155–192.

8. **Cremers S., Garnero P.** (2006) Biochemical markers of bone turnover in clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. *Drug.*, 6: 2031–2058.

9. **Abe Y., Ishikawa H., Fukao A.** (2008) Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Tohoku J. Exp. Med.*, 214(1): 51–59.

10. **Bauer D.C., Black D.M., Garnero P. et al.; Fracture Intervention Trial Study Group** (2004) Change in bone turnover and

hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J. Bone Miner. Res.*, Aug 19(8): 1250–1258.

11. **Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C. et al.; for the Fracture Intervention Research Group** (2006) Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J. Bone Miner. Res.*, 21(2): 292–299.

12. **Favus M.J.** (2005) Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90(6): 3800–3801.

13. **Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N.** (2008) Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin. Chem.*, 54(1): 188–196.

14. **Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.N. et al.** (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int.*, 19: 733–759.

15. **Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение** (2009) Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 270 с. □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ініціатива «Stent for life» в Україні

Прес-служба «Щотижневика АПТЕКА»

<http://www.apteka.ua/article/97801>

Цьогоріч створено Всеукраїнську громадську організацію «Асоціація інтервенційних кардіологів України» (далі — Асоціація). Про це 22 вересня під час прес-конференції повідомив її президент професор Юрій Соколов. Головні завдання асоціації — сприяння розвитку та вдосконаленню системи організації інвазивної діагностики й лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом та симптомами хронічної ішемічної хвороби серця; створенню центрів реперфузійної терапії для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда; організації Українського реєстру інтервенційних втручань тощо.

Ю. Соколов зазначив, що створення подібної організації необхідне. Адже в Україні відзначається високий рівень смертності від гострого інфаркту міокарда. Суттєво знизити цей показник, на думку професора, можливо, якщо збільшити кількість процедур коронарного стентування хворим на інфаркт міокарда. Зазначена операція проводиться в перші години після встановлення діагнозу й полягає в установці на місце звуженої ділянки серцевої артерії стента.

Наразі в Україні процедура, що дозволяє знизити рівень смертності від гострого інфаркту міокарда, не включена до стандартів лікування та фактично її проведення є необов'язковим.

Ю. Соколов наголосив, що наступним кроком на шляху покращення ситуації стосовно включення коронарного стентування до протоколу надання допомоги може стати приєднання України до європейської ініціативи «Stent for life».

Міодраг Остоїч (Miodrag Ostojic), представник ініціативи «Stent for life», зауважив, що зазначена програма вже діє в 10 країнах Європи, зокрема в Іспанії, Греції, Польщі, Болгарії, Португалії тощо. Європейський досвід показує, що завдяки впровад-

женню ініціативи «Stent for life» рівень смертності від інфаркту міокарда знизився на 15–25% — врятовано життя сотень тисяч європейців.

Юрій Сіренко, головний позаштатний кардіолог МОЗ України, наголосив, що багато пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не звертаються до лікарів-кардіологів і не отримують необхідної їм допомоги. До того ж у медичних закладах, особливо сільських, лікування не завжди відповідає світовим стандартам. Наприклад, не всі пацієнти з гострим інфарктом міокарда отримують фібринолітичні препарати. Тому в Україні необхідно стандартизувати схеми лікування і впровадити європейські методики у повсякденній роботі лікарів.

Катерина Амосова, член-кореспондент НАМН України, наголосила, що кожен рік десятки тисяч пацієнтів з інфарктом міокарда потребують коронарного стентування. За її словами, у 2010 р. Міністерство охорони здоров'я України закупило лише 10 стентів. К. Амосова навела статистику: у Польщі щорічно проводиться більше 70 тис. процедур стентування, рівень смертності від гострого інфаркту міокарда знизився до 5–7% загальної кількості хворих, в Україні цей показник сягає 30%. На її думку, збільшення кількості стентів, що закуповуються за рахунок Державного бюджету, — це лише питання раціонального використання коштів.

Важливим є той факт, що створення Асоціації та приєднання України до ініціативи «Stent for life» підтримала фармацевтична компанія «АстраЗенка». Ханс Стефан Вокстрьом, голова представництва компанії, зазначив, що заради збереження та покращення життя людини «АстраЗенка» обрала інноваційний напрям розвитку, зокрема у таких галузях, як кардіологія, онкологія. Тому підтримка впровадження процедури коронарного стентування у лікарську практику, що передбачає навчання спеціалістів, надання інформаційної та матеріальної допомоги, — один із важливих напрямків діяльності компанії.