

Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических маркеров костного метаболизма

Н.В. ТОРОПЦОВА,
О.А. НИКИТИНСКАЯ
НИИ ревматологии РАМН,
Москва

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди пожилых людей, характеризующееся хрупкостью скелета вследствие низкой 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. Использование измерения 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 с 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 (ОС), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (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 дезоксипиридинолы (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 (таблица 1).

Несколькими проспективными исследованиями, включающими большие когорты женщин в постменопаузе, было также показано, что маркеры костного обмена (NTX, CTX, ОС, bALP и P1NP) являются предикторами переломов тел позвонков и периферических переломов, а у престарелых и старых женщин – предикторами переломов бедра (1, 2, 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 увеличением 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 специфичными для костной ткани;
- 2) некоторые маркеры костной резорбции, представляющие собой продукты деградации коллагена I типа, отличаются значитель-

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)	Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (CTX)
Амино- и карбокси- терминальные пропептиды проколлагена I типа (PICP, PINP)	Комплекс матричных металлопротеиназ и C-терминального телопептид коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками (CTX-MMP)
	Моча:
	общий и свободный пиридинолин (PYD)
	общий и свободный дезоксипиридинолин (DPYD)
	Аминотерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uNTX)
	Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uCTX)

ной 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 (периосте, 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 кислой фосфатазы как ферменты остеокластов; регуляторы активности остеокластов – это комплекс лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, соб-

Таблица 2. Характеристика женщин, включенных в наблюдение			
Характеристика выборки	Группа лечения Осталоном® (n = 30)	Группа сравнения (n = 15)	P
Возраст (лет)	65,7 ± 6,78	64,8 ± 5,20	НД
МПКТ Л1-Л4 (г/см ²)	0,733 ± 0,059	0,75 8 ± 0,054	НД
МПКТ шейки бедра (г/см ²)	0,599 ± 0,076	0,617 ± 0,083	НД
МПКТ общий показатель бедра (г/см ²)	0,723 ± 0,094	0,785 ± 0,104	НД
T-критерий Л1-Л4	-2,86 ± 0,53	-2,65 ± 0,50	НД
T-критерий шейки бедра	-2,2 ± 0,70	-2,1 ± 0,74	НД
T-критерий общего показателя бедра	-1,79 ± 0,77	-1,28 ± 0,85	НД

ственного рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В и остеопротегерина (RANKL/RANK/OPG), а так же регуляторы активности остеобластов – сигнальные молекулы Wnt enb (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, 6, 7).

Вместе с тем, проблема выбора и возможности использования различных маркеров костного

обмена для прогноза степени снижения МПК и риска переломов у постменопаузальных женщин в различные временные интервалы постменопаузы, а также для оценки эффективности различных схем лечения постменопаузального остеопороза остается актуальной. Так, в нескольких рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что назначение препаратов, подавляющих костную резорбцию (бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, антитела к RANKL и ингибиторы катепсина К) приводит к быстрому снижению уровня маркеров костной резорбции, которое может быть обнаружено уже через несколько недель от начала терапии и достигает плато в течение 3-6 месяцев лечения (8).



Таблица 3. Показатели биохимических маркеров костного ремоделирования до начала лечения

	Группа лечения Осталон® (n = 30)	Группа сравнения (n = 15)	P
Костная щелочная фосфатаза (bALP)	35,95 ± 10,85	42,41 ± 14,17	НД
С-телопептид коллагена I типа (CTX)	0,44 ± 0,29	0,42 ± 0,31	НД

Таблица 4. Изменение показателей биохимических маркеров через 3 месяца

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
Группа сравнения	42,41 ± 14,17	37,02 ± 12,8	0,12	0,42 ± 0,31	0,28 ± 0,18	0,09

Таблица 5. Динамика маркеров костного метаболизма через 3 месяца лечения

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

Таблица 6. Динамика показателей МПК за 12 месяцев

Отдел	Группа	Осталон®	Группа сравнения	P
		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

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 месяцев (2, 3, 4, 9-14).

На основании проведенного анализа литературных данных в Российских клинических рекомендациях указано, что повторное определение маркеров резорбции (CTX в сыворотке крови и NTX в моче) и маркеров формирования (bALP и P1NP) через 3 месяца лечения может быть

использовано для ранней оценки прогноза эффективности лечения. Изменение уровня маркеров на 30% и больше (снижение при антирезорбтивной терапии и увеличение 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/нед.), в котором изучалось влияние антирезорбтивной терапии на уровень маркеров костного обмена через 3 и 12 месяцев на фоне приема препарата и сопоставление этих данных с динамикой МПК через 1 год лечения.

Клиническое наблюдение осуществлялось за 30 пациентами с постменопаузальным ОП, принимавших данный препарат и препараты кальция с витамином D. Группу сравнения составили 15 женщин с ОП, получавших только препараты кальция и витамина D (таблица 2).

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 (CTX). Пациенты обеих групп не имели различий по показателям данных маркеров костного ремоделирования (таблица 3).

Доказательством эффективности лечения является снижение этих маркеров уже через 3 месяца от начала терапии. Статистически достоверное уменьшение уровней CTX и bALP было получено только в группе пациенток, получавших исследуемый препарат, в то время как в группе сравне-

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

ОСТАЛОН®

— алендроновая кислота 70 мг —
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА



БЕЗ ЛОМАНЫХ ЛИНИЙ!



Увеличивает минеральную плотность костей

Уменьшает риск развития переломов

Удобный прием – 1 раз в неделю

Отличная переносимость



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

ния так же отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, но оно было статистически не значимое. Это снижение, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом (таблица 4).

Выявленное через 3 месяца 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 (таблица 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 месяцев 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 месяцев 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 уменьшилась во всех оцениваемых зонах (таблица 6).

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 -3 SD, в шейке бедра -1,5 SD и общем показателе -1,4 SD. В ходе рандомизации включена в группу антирезорбтивной терапии Осталоном® 70мг 1 раз в неделю в сочетании с ежедневным приемом кальция и витамина D. На фоне терапии через 3 месяца отмечалось достоверное снижение СТХ на 76%, а через 12 месяцев – 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 более, чем на 30% через 3 месяца лечения, уже позволило ожидать хороший эффект от проводимой терапии. Знание значения изменения суррогатного маркера костного

обмена повлияло и на приверженность терапии у данной пациентки, 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 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 пациентов с постменопаузальным остеопорозом приводит к снижению костного обмена за счет, в первую очередь, маркеров костной резорбции, достоверному значимому увеличению МПК у большинства больных, 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 увеличению комплаентности и связанной с ней продолжительности лечения. 

Литература

- Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. (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.* 2000. 11 Suppl 6: S2-17.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2000. 11 Suppl 6: S55-65.
- Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000. 15 (8): 1526-36.
- Garnero P., Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004. Mar. 4 (1): 50-63.
- Vaaranemi J., Hallen J.M., Kaarlonen K. et al. Intercellular machinery of matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 2004. 19: 386-393.
- Lhoste Y., Vergnaud P., Garnero P. A new specific immunoassay for intact serum TRACP5b demonstrates increased sensitivity in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2007. 22 (suppl 1): S192.
- Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr. Rev.* 2008. 29: 155-192.
- Cremers S., Garnero P. Biochemical markers of bone turnover in clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. *Drug.* 2006. 66: 2031-2058.
- Abe Y., Ishikawa H., Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med.* 2008. 214 (1): 51-9.
- Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J., Thompson D.E., Ewing S.K., Delmas P.D. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug. 19 (8): 1250-8.
- Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C., Santora A., Delmas P., Ewing S.K., Black D.M.; for the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2006. 21 (2): 292-9.
- Favus M.J. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. 90 (6): 3800-1.
- Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem.* 2008. 54 (1): 188-96.
- Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.N., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int.* 2008. 19: 733-759.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 270 с.