

Санкт-Петербургский государственный
Медицинский Университет
НИИ нефрологии
Кафедра клинической лабораторной диагностики

**Место лабораторных
маркеров в диагностике и
оценке эффективности
лечения остеопороза**

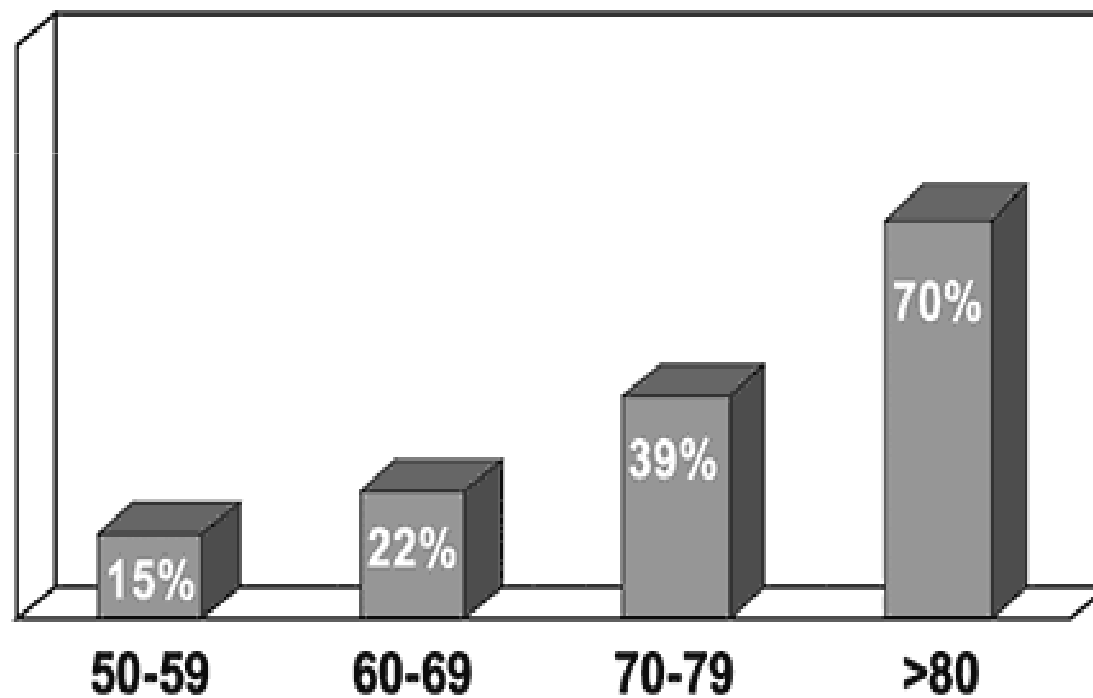
Галкина Ольга Владимировна

ОСТЕОПОРОЗ

- **Остеопороз** - системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов.
- Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качество кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация).



Распространенность остеопороза в зависимости от возраста



Melton, Looker et al., 1995

Первичный остеопороз

- постменопаузальный (I типа)
- сенильный (II типа)
- ювенильный
- идиопатический,
- нарушение питания.



Вторичный остеопороз

- *ревматические болезни*: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит.
- *болезни почек*: почечный канальцевый ацидоз, хроническая болезнь почек
- *болезни крови*: миеломная болезнь, лейкозы, лимфомы, талассемия
- *эндокринные болезни*: болезнь/синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа
- *болезни органов пищеварения*: резекция желудка, малабсорбция, хронические заболевания печени
- *генетические нарушения*: несовершенный остеогенез, гомоцистеинурия и лизинурия
- *прием лекарств*: глюкокортикоиды, антиконвульсанты, цитостатики, тиреоидные гормоны, иммунодепрессанты, антициды (с алюминием)
- *другие состояния*: иммобилизация, алкоголизм, овариэктомия, трансплантация органов, нарушение питания.

Немодифицируемые факторы риска остеопороза

- Низкая минеральная плотность костной ткани
- Женский пол
- Возраст старше 65 лет
- Этническая принадлежность (белая европеоидная раса)
- Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше
- Предшествующие переломы
- Гипогонадизм у мужчин и женщин
- Ранняя или преждевременная менопауза (до 40-45 лет).
- Низкая масса тела.
- Овариэктомия в молодом возрасте



Модифицируемые факторы риска остеопороза

- Низкая физическая активность
- Склонность к падениям
- Курение
- Злоупотребление алкоголем
- Злоупотребление кофеином
- Непереносимость молочных продуктов
- Низкое потребление кальция и дефицит витамина D
- Длительные периоды олигоменореи/аменореи, хроническая ановуляция
- Низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела (ИМТ менее 19 кг/см²)
- Грудное вскармливание более 6 месяцев, более 3 родов





Определение минеральной плотности кости с помощью денситометрии

Недостатки денситометрии:

- *Диагностика остеопороза возможна только при значительной потери костной массы*
- *Не позволяет прогнозировать уровень потери костной массы*
- *Оценка изменения плотности костной массы возможно только через 1,5-2 года после начала терапии*
- *Отсутствие возможности быстрой коррекции терапии остеопороза*

Оценка метаболической функции костной ткани с использованием неспецифических биохимических показателей:

Уровень минерального гомеостаза:

- кальций (периферическая кровь)
- фосфор (периферическая кровь)
- магний (периферическая кровь)

Оценка костной резорбции

- кальций (утренняя порция мочи)

Оценка всасывания кальция в кишечнике

- суточная экскреция кальция с мочой

Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани

- Паратиреоидный гормон
- Кальцитонин
- Кальцитриол – $1,25(\text{OH})_2 - \text{D}$ гормон
- Глюкокортикостероиды
- Эстрогены
- Гипергомоцистеинемия





Ремоделирование кости – комплексный процесс, который зависит от баланса между тремя типами клеток:

Остеобластами

Остеокластами

Остеоцитами

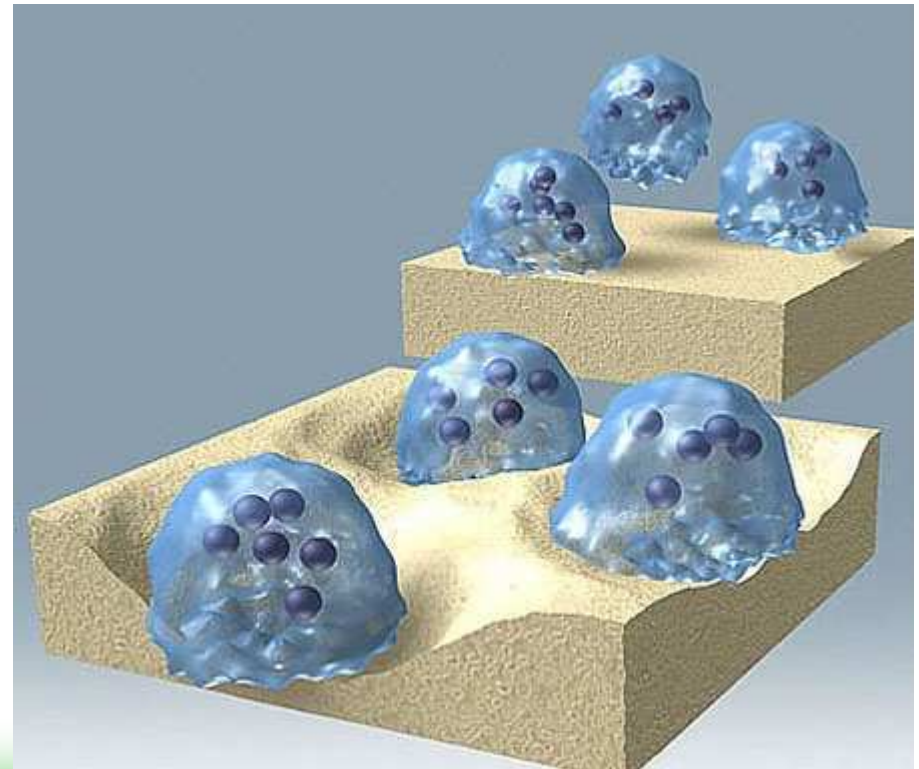
- контролирующими резорбцию и образование костей.

Клетки - участники ремоделирования КОСТИ

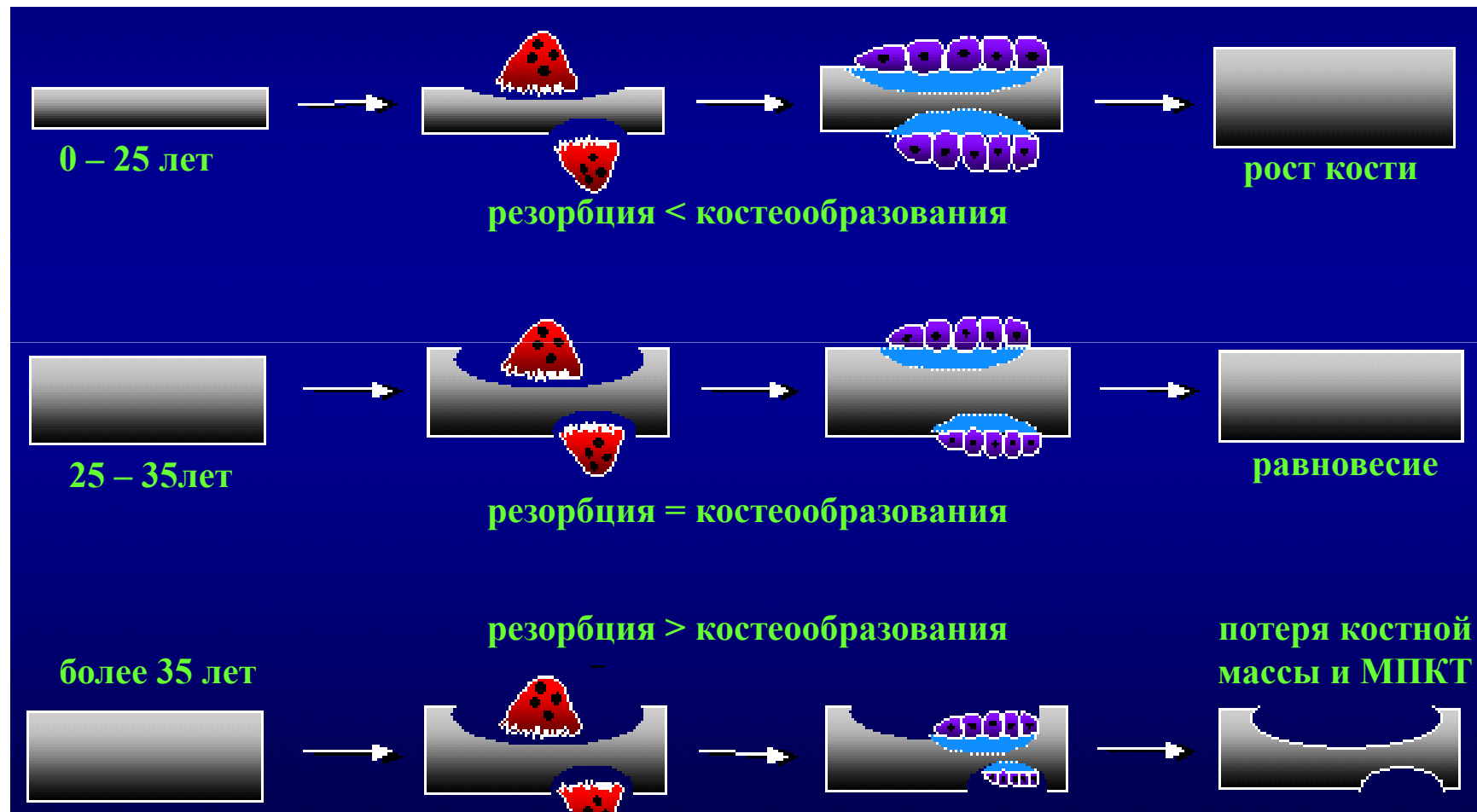
Остеокласты – клетки,
включающиеся в абсорбцию
«старой кости»

Остеобласты заполняют
резорбированные полости и
синтезируют костный матрикс.

Остеоциты – дериваты
остеобластов, тормозят
активность остеокластов,
стимулируют остеобласты.



Процесс ремоделирования, регуляция костной массы и МПК



Маркеры образования кости

- ☹️ *Костная щелочная фосфатаза в плазме крови*
- ☹️ *Остеокальцин (ОК) в плазме крови*
- ☹️ *Карбокси (С-) и- Аминотерминальные (N-) пропептиды проколлагена I типа*

Маркеры резорбции кости, образующиеся в результате разрушения костного матрикса

- ☹️ *Пиридинолин (ПИД) и Деоксипиридинолин (ДПИД) в моче*
- ☹️ *Карбокси (С-) и- Аминотерминальные (N-) телопептиды коллагена I типа в плазме крови и моче*
- ☹️ *Оксипролин в моче*
- ☹️ *Галактозилоксилизин в моче (ГОЛ)*
- ☹️ *Тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ)*

Маркеры образования костной ткани

- **Костный изофермент щелочной фосфатазы -КЩФ (М.М.> 100 кД)**
- *специфичен для костной ткани*
- *синтезируется остеобластами*
- *уровень повышается в процессе дифференциации остеобластов*
- *корреляция между уровнем КЩФ и данными гистоморфометрического определения минеральной плотности кости и кинетикой радиоактивного кальция в организме*

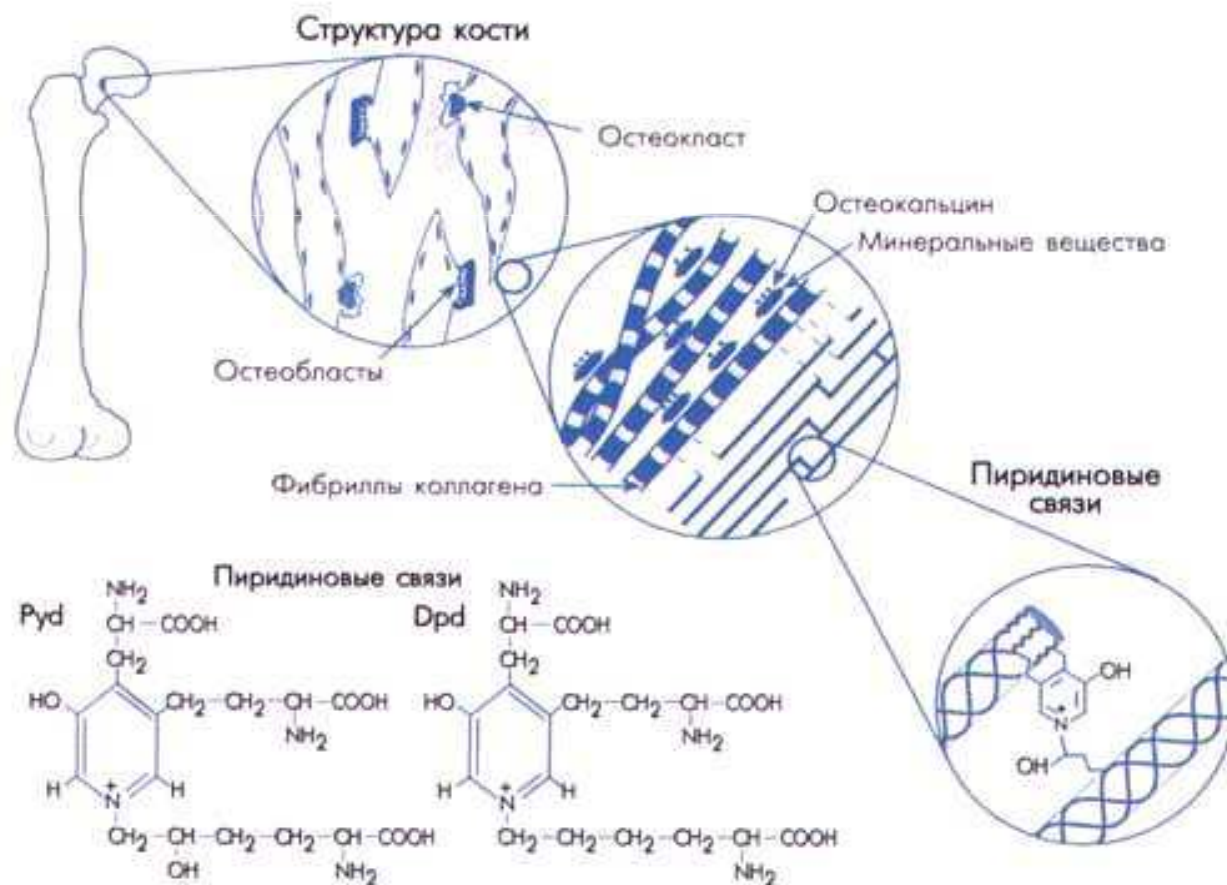
Маркеры образования костной ткани

Остеокальцин (ОК)- неколлагеновый кальцийсвязывающий белок (М.М. -5800 кД)

- *синтезируется остеобластами и одонтобластами*
- *уровень повышается во время минерализации костного матрикса*
- *синтез под контролем кальцитриола - $1,25(\text{OH})_2\text{D}$*

Остеокальцин - основной неколлагеновый белок костного матрикса

рис.1 Схематическое изображение участия пиридиновых связей и остекальцина в формировании структуры костной ткани (схема представлена S.P. Robins и публикуется с его согласия)

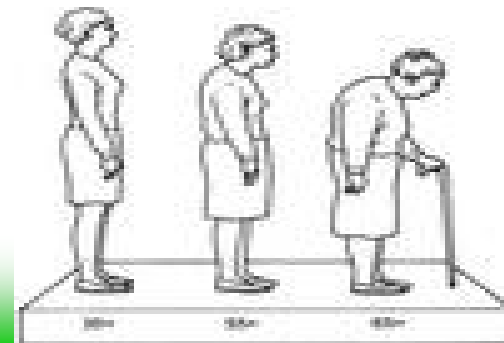


Маркеры костной резорбции

С - концевые телопептиды

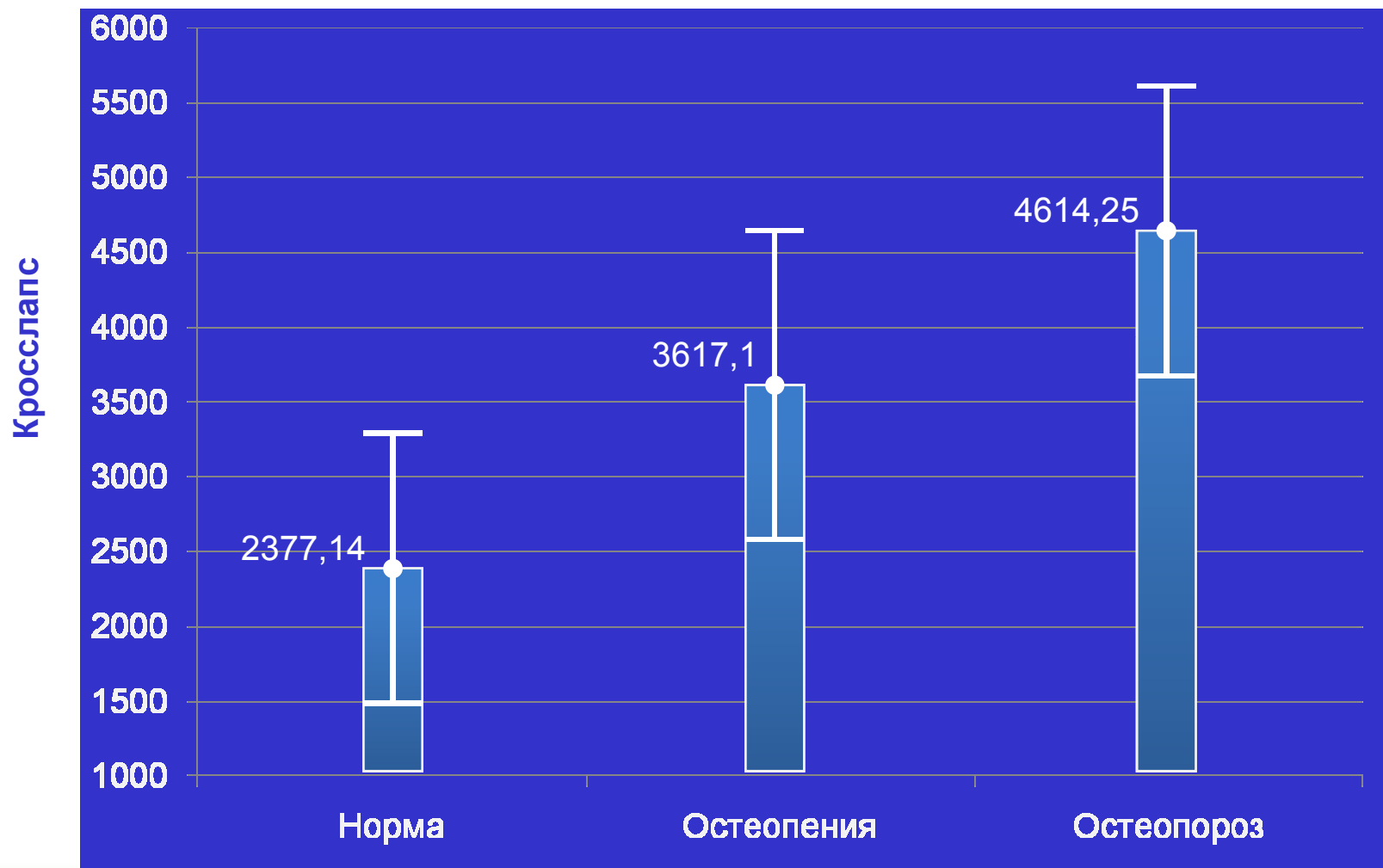
(полипептид из 8 аминокислот) образующиеся при деградации коллагена I типа

- *образуются в результате действия протеаз, секретируемых остеокластами*
- *концентрация коррелирует с гистоморфометрически определяемой резорбцией кости*
- *метаболиты коллагена не влияют на их концентрацию*



Связь между минеральной плотностью кости предплечья и уровнем кросслапс

($F=6,10$, $p_{anova}=0,0056$)





Определение уровня маркеров резорбции и ремоделирования КОСТИ ПОЗВОЛЯЕТ:

- *При профилактическом обследовании выявить пациентов с метаболическими нарушениями процессов ремоделирования и резорбции костной ткани;*
- *Прогнозировать риск переломов;*
- *Прогнозировать скорость потери костной массы;*
- *Дать оценку назначенной терапии уже через 2-3 месяца;*
- *Выбрать наиболее эффективный препарат и определить оптимальный уровень его дозировки индивидуально для каждого пациента.*

Интерпретация процессов костного обмена с помощью лабораторных показателей

- Остеопороз с высоким костным обменом:

резорбция - ↑↑

костеобразование – N , ↓

- Остеопороз с низким обменом:

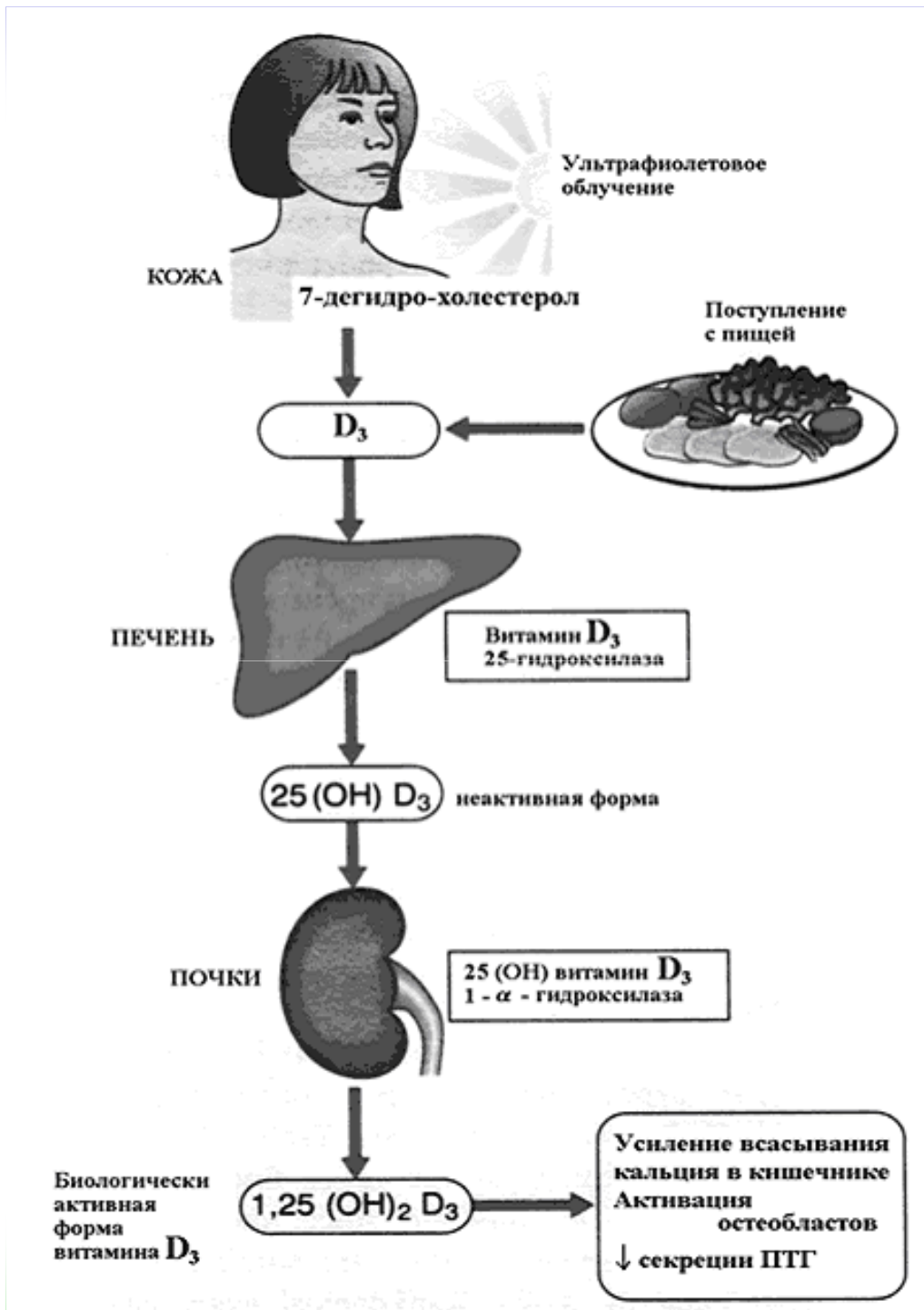
резорбция - N

Костеобразование - ↓

Рекомендации по определению лабораторных маркеров остеопороза

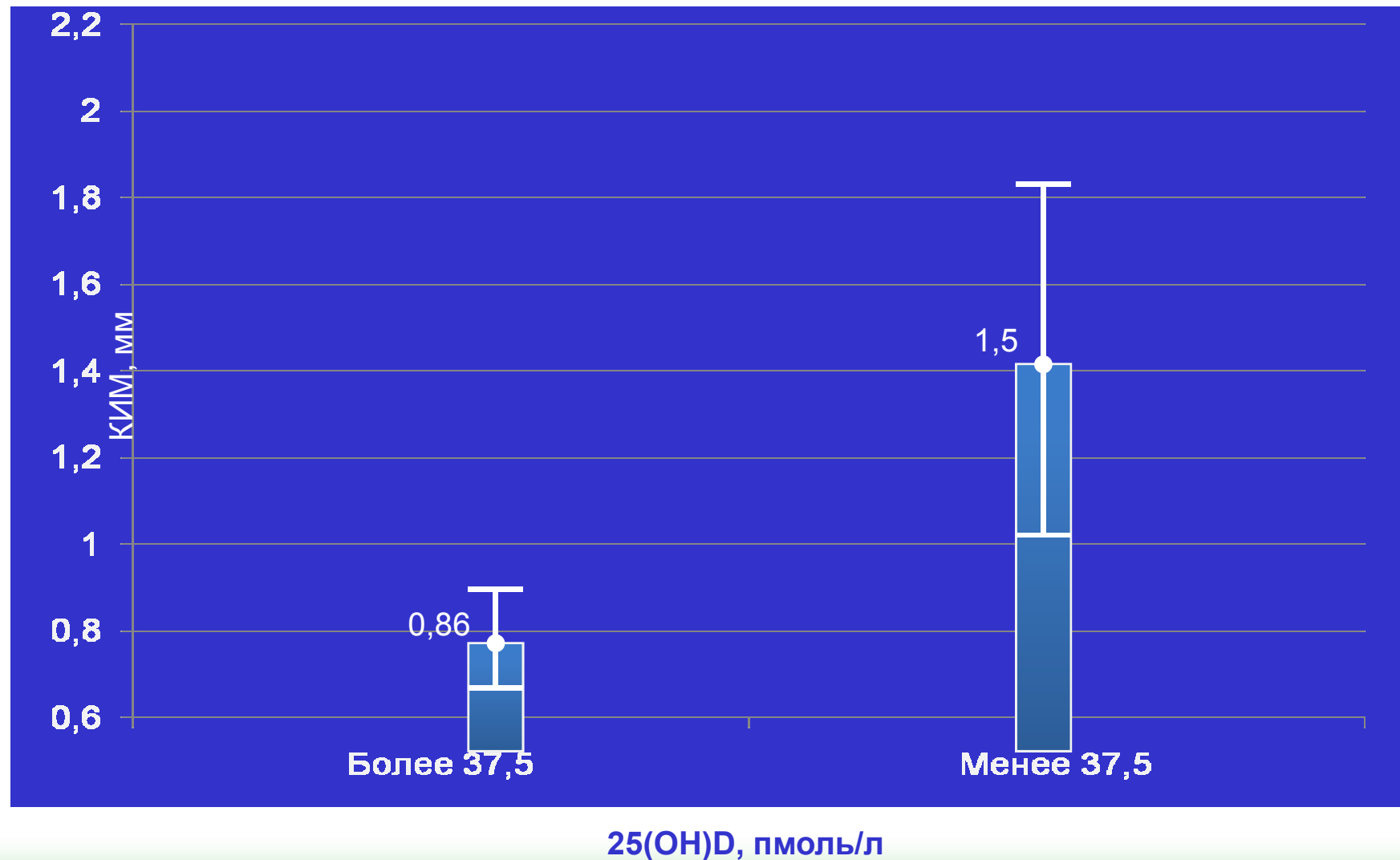
- Маркеры резорбции
перед началом лечения, через 3 и 6 месяцев
- Маркеры образования костной ткани
перед началом лечения, через 6 месяцев

Метаболизм витамина D в организме

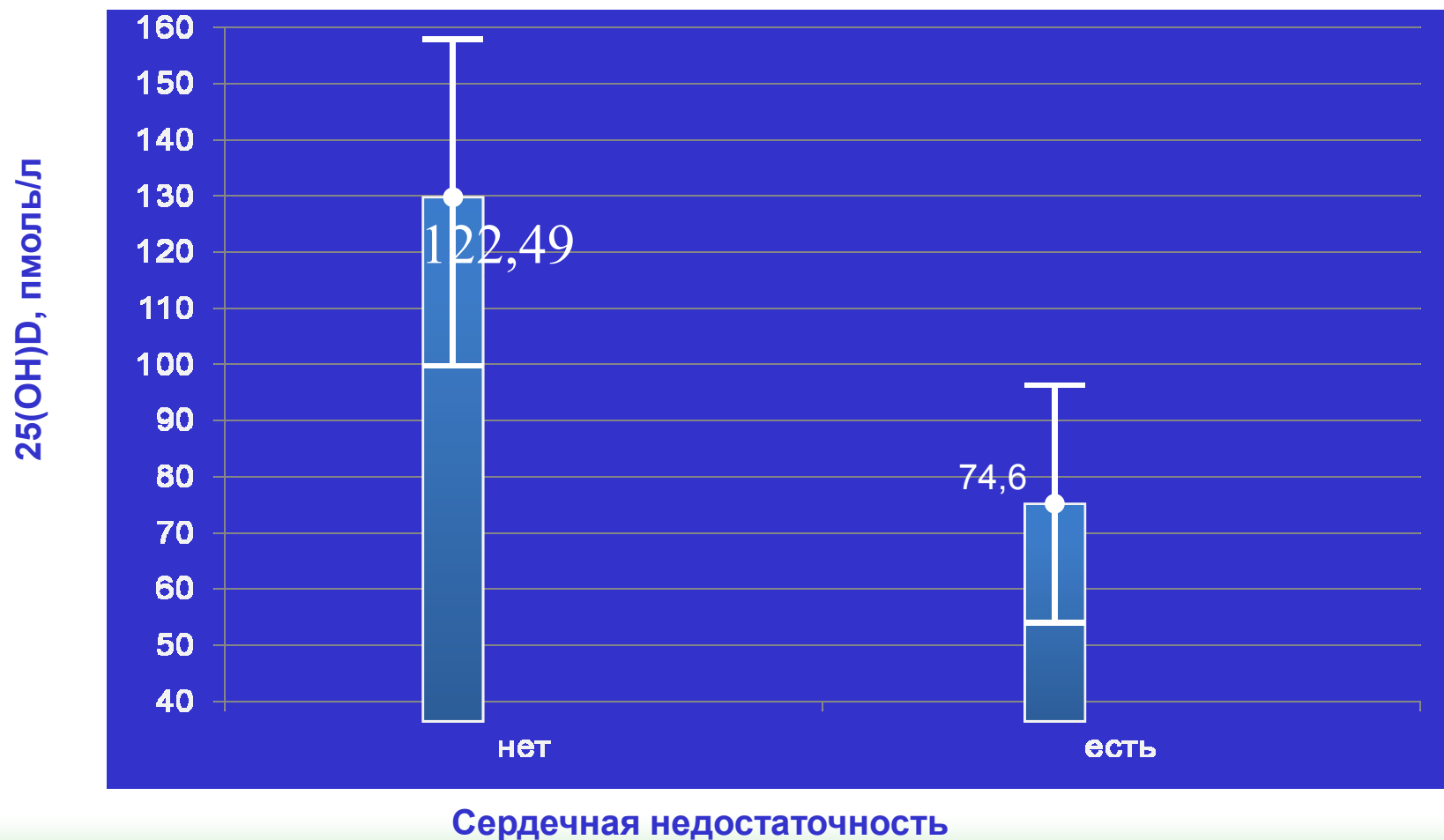


Е.Г.Зоткин, В.И.Мазуров, 2007

Зависимость толщины комплекса интима-медиа от уровня кальцидиола сыворотки ($p=0,003$)



Уровни кальцидиола у больных с ХБП, различающихся по наличию сердечной недостаточности



Нефропротективный эффект витамина D

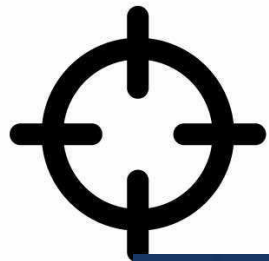
- Торможение пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов
- Снижение активности ренин-ангиотензиновой системы
- Предотвращение гипертрофии клубочков
- Снижение протеинурии
- Снижение продукции фиброгенных цитокинов
- Блокада эпителиально-мезенхиальной трансформации
- Активация миофибробластов

- Результат:*

торможение прогрессирования гломерулярного и
тубулоинтерстициального фиброза
Замедление прогрессирования ХБП

Гипотетическая модель влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему





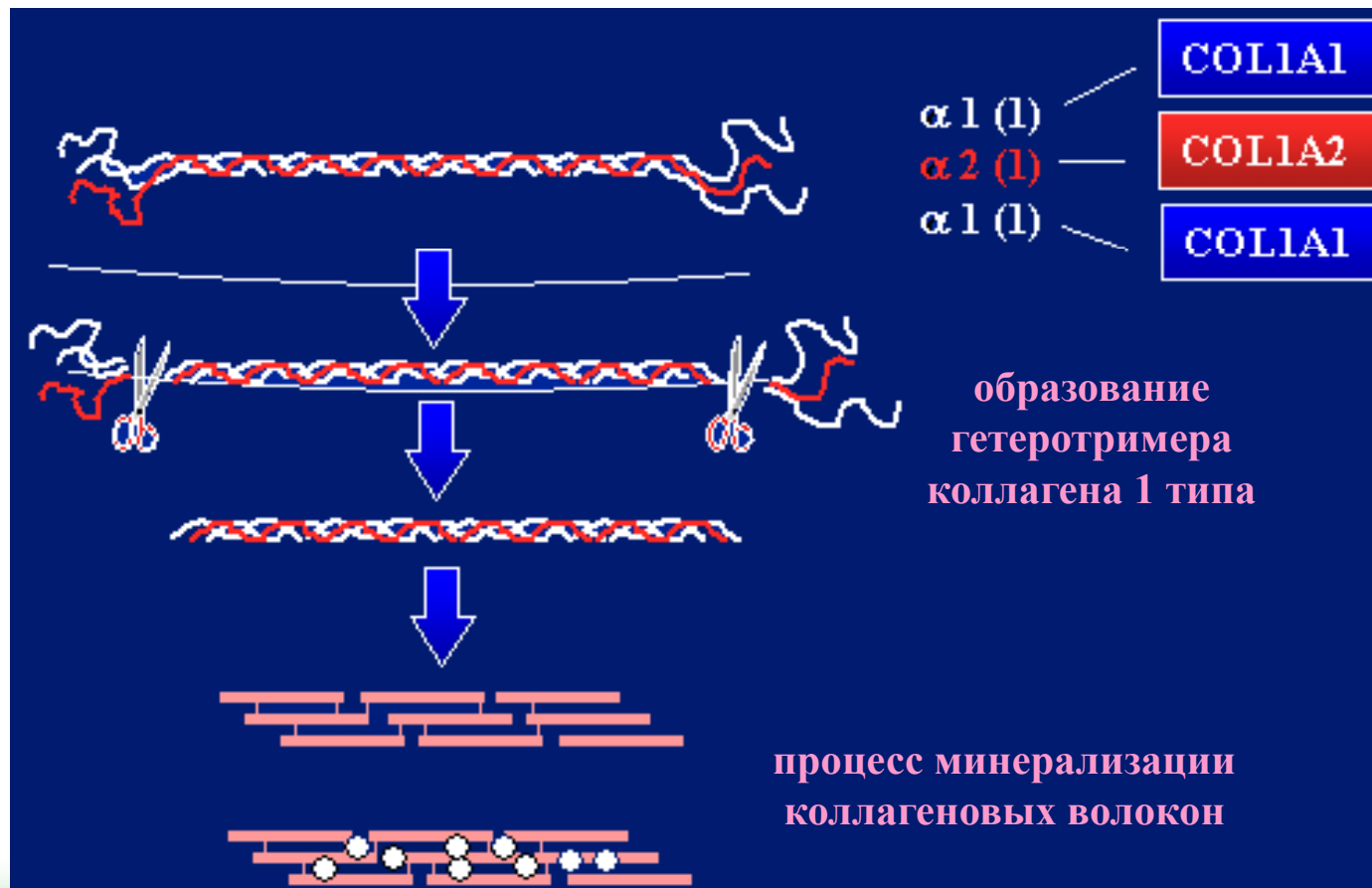
Vitamin D CONTROL

Контрольный материал



Коллаген 1 альфа 1

Коллаген 1 типа - мажорный белок костей, кодируемый генами *COL1A1* и *COL1A2*. Полиморфизмы *-1997G/T* и *+1245G/T* гена *COL1A1* приводят к изменению соотношения $\alpha 1$ и $\alpha 2$ белковых цепей в структуре молекулы коллагена и нарушению процесса ремоделирования кости



Ассоциация полиморфизма гена VDR с риском остеопении

Генотипы	<i>Fok-I</i>	<i>Bsm-I</i>	<i>Taq-I</i>	<i>Apa-I</i>
Низкая МПК	ff		tt	AA
Нормальная МПК	FF	bb	TT	Aa

Преаналитические правила для определения лабораторных маркеров костного метаболизма

Вид биоматериала:

Для определения неспецифических показателей:

сыворотка крови, утренняя моча

Для определения маркеров костного метаболизма:

ЭДТА - плазма

Время получения биоматериала:

до 10 часов утра (натощак)

Исследование маркеров остеопороза в первую очередь показано:

- ❖ Женщинам пре- и постменопаузального периода, беременным
- ❖ Женщинам с хирургической менопаузой, которым была выполнена двухсторонняя овариоэктомия
- ❖ Пациентам, принимающим глюкокортикоиды или андрогены
- ❖ Близким родственникам в тех семьях, где уже есть больной остеопорозом или наблюдались переломы
- ❖ Пациентам, страдающим заболеваниями почек, хроническими респираторными заболеваниями, ревматоидным артритом и заболеваниями, приводящими к частичной или полной неподвижности



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!