

Маркеры метаболизма костной ткани

23

Диагностика остеопороза	189	Биохимические маркеры метаболизма костной	
ткани	190	Маркеры резорбции кости	191
Маркеры формирования кости	193	Снижение остеокластогенеза	196
Злокачественные заболевания костной ткани	197	Биохимические маркеры остеоартрита	198
Гормональная регуляция обмена кальция и фосфора	200		

сокращения раздела:

КТ – кальцитонин

ОП – остеопороз

ПИД – пиридинолин (ДПИД – дезоксиПИД)

ПТГ – паратиреоидный гормон

РМЖ – рак молочной железы

ВАР – костный изофермент щелочной фосфатазы

BMD – минеральная плотность кости

CICP/CINP – пропептиды C- и N-концов коллагена

OPG – остеопротегерин

Около 75 миллионов человек в мире страдают остеопорозом. Это заболевание характеризуется общей прогрессирующей потерей костной массы и нарушением микроархитектоники, следствием чего является хрупкость костей, ведущая к увеличению частоты переломов. Наиболее распространено данное заболевание у женщин в постменопаузе, т.е. болезнь проявляется в процессе старения. Т.к. 80% страдающих остеопорозом пациентов – это женщины, то в возрасте после 45 лет очень важно определять риск возникновения болезни. Помимо наиболее распространенного постменопаузального остеопороза, в настоящее время в цивилизованных странах все чаще встречается сенильный остеопороз, который с почти одинаковой частотой развивается у мужчин и женщин после 70 лет, а также вторичный остеопороз, обусловленный различными заболеваниями или связанный с длительным приемом некоторых лекарственных препаратов. Предполагают, что ежегодное число переломов шейки бедра в мире возрастет с 1,7 млн. в 1990 г. до 6,3 млн. к 2050 году. У женщин риск переломов от остеопороза в течение жизни составляет 40-50%, у мужчин – 13-22%.

Диагностика остеопороза (ОП)

Первый этап диагностики ОП – это выявление факторов риска на основе анализа данных пациента. Пиковая костная масса, значение которой, как полагают, является одним из ключевых факторов, определяющих последующее развитие ОП, зависит от многих причин, включая генетические, гормональные, особенности питания, физической активности, наличие некоторых сопутствующих заболеваний и интенсивность механической нагрузки на кость. Поголовный скрининг всех женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет экономически нецелесообразен, поскольку в 2-4 раза превышает затраты на лечение всех остеопоротических переломов. Поэтому наиболее разумной стратегией является селективный скрининг в хорошо очерченных группах риска.

Факторы риска (у лиц, которые должны быть обследованы):

- Дефицит эстрогенов:
 - ранняя менопауза (менее 45 лет)
 - аменорея более 1 года
 - первичный или вторичный гипогонадизм у обоих полов, в том числе у всех женщин 65 лет и старше, постменопаузальных женщин до 65 лет при наличии дополнительного фактора риска
- Прием кортикостероидов в течение 3 мес. и более
- Материнский семейный анамнез перелома бедра
- Низкий индекс массы тела (<19 кг/м²)
- Хронические заболевания: нервная анорексия, синдром мальабсорбции, печени, воспалительные кишечника, первичный гиперпаратиреозидизм,

период после трансплантации, почечная недостаточность, гипертиреоз, длительная иммобилизация, синдром Кушинга

- Предшествующие переломы, особенно бедра, позвоночника и запястья
- Потеря веса, грудной кифоз

Определение минеральной плотности кости (BMD) является общепринятым стандартом для диагностирования ОП. BMD ниже, чем 2,5 стандартных отклонения от среднего значения для женщин, указывает на ОП. Женщины в возрасте старше 70 лет с предшествующим переломом являются кандидатами на лечение ОП даже без предварительного проведения денситометрии. Пациентов с переломами позвонков при минимальной травме надо рассматривать как больных с ОП даже в том случае, если значения BMD не указывают на это заболевание.

Рентгенологические методы широко используются в диагностике ОП в клинической практике, однако этим методом можно обнаружить наличие остеопении только при потере более 30% костной массы, т.е. выявляются только поздние признаки ОП. В отсутствие переломов позвонков рентгенография не может быть использована для диагностики или исключения ОП в связи с низкой чувствительностью рентгенологического метода. При выявлении на рентгенограммах остеопенического синдрома или «выраженного ОП» следует проводить денситометрическое исследование.

Денситометрия позволяет проводить количественное определение показателей костной плотности в различных участках скелета, выраженные в граммах на 1 см² площади исследованного участка кости. В настоящее время двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DXA, рассматривается как «золотой стандарт» методов костной денситометрии. При денситометрической оценке рекомендуется проводить исследование поясничного отдела позвоночника и одной или двух бедренных костей. Денситометрия – наиболее чувствительный метод выявления ОП, но она не подходит для немедленной оценки адекватности лечения, т.к. улавливает изменения в плотности костной ткани только через год и более. В этом плане динамическое определение биохимических маркеров костного обмена уже через 3-6 мес. после начала лечения антирезорбтивными препаратами может иметь очень большое значение для оценки эффективности проводимой терапии.

Костная ультрасонометрия (КУС) в отличие от рентгеновской денситометрии позволяет получать совершенно иные характеристики костной ткани – скорость прохождения звука через кость и единицу механической реакции кости. Степень корреляции этих показателей с минеральной плотностью кости, оцениваемой при рентгеновской денситометрии, до конца не ясна. Точность, воспроизводимость, чув-

ствительность КУС ниже, чем DXA. Основная область применения КУС в настоящее время – это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией на аксиальном DXA-денситометре. Результаты КУС не могут служить основанием для назначения лечения ОП или для контроля эффективности.

Рутинные клинические лабораторные показатели чаще всего остаются в норме при всех формах ОП. Наибольшее значение в дифференциальной диагностике этого заболевания имеет оценка гормонального статуса больных, которая включает исследование паратиреоидного гормона (ПТГ), половых стероидных и гонадотропных гормонов, витамина D, участвующего вместе с ПТГ и кальцитонином (КТ) в регуляции обмена кальция.

Два подхода к лечению ОП:

- Противорезорбтивная терапия, цель которой предотвратить дальнейшее снижение костной массы (бисфосфонаты, гормон-заместительная терапия)
- Анаболическая терапия, цель которой усилить костеобразование (терипаратид, ренелат стронция)

Биохимические маркеры метаболизма костной ткани

Метаболизм кости характеризуется двумя противоположными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и деградацией старой – остеокластами. Масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости в данный период времени в зависимости от количества активированных участков ремоделирования. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной. По оценкам, ремоделированию подвергается от 2 до 10% костной массы в год. При всех заболеваниях скелета происходят нарушения процессов ремоделирования кости, что сопровождается возникновением отклонений в уровне биохимических маркеров. Для этих патологических состояний, кроме остеопении и сенильного ОП, характерно ускорение ремоделирования с усилением процессов резорбции кости. Формирование кости при этом может быть или снижено, или нормально, или даже повышено, но степень усиления формирования всегда меньше, чем степень усиления резорбции. Иными словами, происходит нарушение нормального соотношения между процессами резорбции и формирования кости. Такое же нарушение характерно для сенильного ОП (2-й тип ОП), при котором наблюдается снижение формирования на фоне нормальной резорбции вследствие нарушения функций остеобластов.

Определение биохимических маркеров метаболизма костной ткани позволяет: оценить состояние кости, установить скорость обменных процессов в

костной ткани и темпы спонтанной потери костной массы, проводить мониторинг лечения ОП антирезорбционными препаратами, прогнозировать риск переломов при постменопаузальном ОП.

Практика показывает, что 50% пациентов не выдерживают и прерывают лечение в течение 1 года (побочные эффекты со стороны ЖКТ, нежелание соблюдать режим, отсутствие немедленного улучшения от лечения). Определение костных маркеров помогает увеличить длительность терапии (на 25% по сравнению с пациентами без мониторинга). Сообщение пациенту об успехе терапии повышает его выносливость.

Различают биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие функции остеобластов и остеокластов.

Образование	Резорбция
<p>Сыворотка: остеокальцин, общая и специфическая костная щелочная фосфатаза, карбокси- и аминотерминальные проколлагена I типа</p>	<p>Плазма: устойчивая к тартрату кислая фосфатаза, пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды</p> <p>Моча: пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды, кальций и гидроксипролин натошак, гликозиды гидроксизина; спиралевидные участки α-цепи коллагена I типа</p>

Маркеры резорбции кости

Поскольку для большинства заболеваний скелета характерно ускорение ремоделирования с усилением резорбции, для контроля лечения используют, главным образом, маркеры резорбции кости. Биохимические маркеры резорбции кости – это в основном различные фрагменты коллагена I типа, а также неколлагеновые белки (сиалопротеин и костная кислая фосфатаза), попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Эти маркеры определяются в моче или в сыворотке крови. Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике в качестве критерия резорбции костной ткани, служат гидроксипролин мочи, пиридиновые шивки коллагена и продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды. Поскольку гидроксипролин присутствует также и в коже и других тканях, его определение относительно неспецифично для оценки резорбции костной ткани. Пиридиновые производные обеспечивают прочность кости за счет ковалентных связей между некоторыми аминокислотами, входящими в состав полипептидной цепи коллагена. Длительное время определение пиридиновых производных было возможно только с помощью высокоэффектив-

ной жидкостной хроматографии. Однако серьезной проблемой является необходимость использования дорогостоящего и сложного оборудования. Сейчас возможно их измерение методом ELISA.

Продукты деградации коллагена I типа – C-телопептиды (S-CTX, CrossLaps™) – β CrossLaps™ и α CrossLaps™

NEW

Во время обновления костной ткани коллаген I типа, который составляет более 90% органического матрикса и синтезируется непосредственно в костях, деградирует, а небольшие пептидные фрагменты попадают в кровь или выделяются почками. Отщепление C-телопептидов происходит на самом начальном этапе деградации коллагена, поэтому метаболиты коллагена не влияют на концентрацию C-телопептидов.



Структура коллагена I типа и локализация CrossLaps эпитопа

Продукты деградации коллагена можно определять как в моче, так и в сыворотке с использованием ИФА тест-систем CrossLaps™ компании «Nordic Bioscience Diagnostics A/S». Специфичность тест-системы обеспечивается применением двух моноклональных антител, каждое из которых связывается с концевыми линейными октапептидами (8AA) α1-цепи коллагена I типа. Во вновь сформированной кости последовательность 8AA содержит α-аспарагиновую кислоту, но по мере старения кости она изомеризуется в β-форму. Используемые моноклональные антитела специфически распознают линейные октапептиды, содержащие β- или α-аспарагиновую кислоту. Измерение β CrossLaps в сыворотке крови или моче позволяет оценить темпы деградации относительно старой кости, а α CrossLaps – темпы деградации недавно сформированной кости.

Первичный ОП сопровождается отчетливым повышением уровня C-телопептида коллагена I типа. В основе постменопаузального ОП лежит дефицит эстрогенов, который первично вызывает активизацию процесса резорбции кости, с вторичным усилением процесса формирования кости вследствие спаренности обоих процессов. Потери костной массы возникают в результате преобладания ре-

зорбтивных процессов и могут быть как быстрыми, так и медленными, в зависимости от степени усиления резорбции и степени нарушения соотношения между процессами ремоделирования кости. Поэтому для постменопаузального ОП характерно увеличение таких маркеров резорбции, как С-телопептид коллагена I типа. Было показано, что в период менопаузы уровни маркеров резорбции CrossLaps увеличиваются в сыворотке почти в 2 раза. В основе заболевания Педжета лежит нарушение ремоделирования кости. Для этой болезни нехарактерно повышение CrossLaps в сыворотке. В то же время экскреция CrossLaps с мочой существенно увеличена у больных по сравнению с группой здоровых людей.

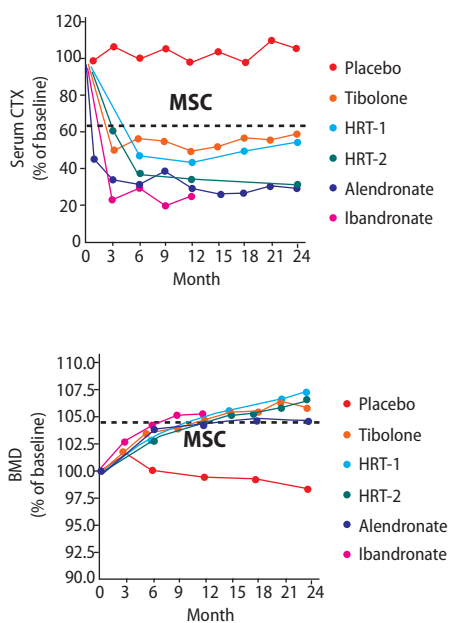


Рис. CrossLaps и BMD в мониторинге терапии.

CrossLaps определяли в сыворотке женщин получавших антирезорбтивные препараты до начала терапии, а затем через 3, 6, 9, 12, 18, и 24 месяца. Минимальные изменения от исходного уровня, которые могут быть приняты значимыми, обозначены пунктирной линией. Для доказательства эффективности терапии уровень CrossLaps должен быть ниже этой отметки. Значения BMD, наоборот, должны находиться выше этой линии. Через три месяца наблюдается снижение уровня CrossLaps, в то время как BMD и спустя 2 года остаются противоречивыми. MSC - минимальные изменения, необходимые для того, чтобы их считать значимыми.

Динамическое определение уровня С-телопептидов имеет важное значение для мониторинга резорбции кости при проведении антирезорбционной терапии у женщин в период менопаузы и у пациентов с остеопенией и болезнью Педжета, а также для прогнозирования восстановления ми-

неральной плотности кости у женщин, прошедших курс антирезорбционной терапии. Преимущество использования CrossLaps состоит в том, что данный маркер костной резорбции позволяет быстро оценить эффективность всех видов терапии ОП уже через 3 месяца после начала лечения. Увеличение концентрации CrossLaps на 2 SD от нормы ассоциируется с 2-кратным увеличением риска переломов шейки бедра. Более того, женщины с низким значением минеральной плотности кости шейки бедра (>2,5 SD от среднего уровня лиц молодого возраста) и повышением уровня CrossLaps имеют более высокий риск переломов шейки бедра, чем женщины с одним из факторов риска.

Спиралевидные участки α-цепи коллагена I типа (helical peptide)

NEW

Helical peptide (спиральный пептид) – это фрагмент АК остатков 620–633 спиральной области α1 цепи коллагена I типа.

В процессе резорбции кости молекула коллагена деградирует с высвобождением в кровотоке пептидов с различными молекулярными массами, которые подвергаются дальнейшей деградации и/или экскретируются с мочой. Пептид Helical peptide обнаруживается в моче больных, страдающих болезнью Педжета.

В основе тест-системы для определения спирального пептида лежит метод конкурентного ИФА.

Данный тест невидоспецифичен и позволяет определять маркер резорбции в образцах крыс, кроликов, морских свинок, кошек, собак, свиней, овец, коров, лошадей и приматов, что предполагает его научное применение для изучения процессов костного метаболизма на модельных животных.

Пиридинолин (ПИД) и дезоксипиридинолин (ДПИД)

NEW

В костном коллагене присутствуют поперечные связи между отдельными молекулами коллагена (рис.), которые играют большую роль в его стабилизации и представлены в виде ПИД и ДПИД. Поперечные связи формируются экстрацеллюлярно после отложения молекул коллагена в матрикс. В результате резорбции, осуществляемой остеокластами, при разрушении коллагена возможен выход ПИД и ДПИД из кости в сосудистое русло. Наиболее специфичным для костей является ДПИД, поскольку он содержится преимущественно в коллагене I типа костной ткани и в небольшом количестве в дентине, аорте и связках. Соотношение ПИД:ДПИД соответствует 4:1. При этом другие ткани, помимо костной, характеризуются очень медленным обменом, поэтому их вклад в экскрецию ДПИД с

мочой ничтожный. ПИД в основном присутствует в коллагене II типа в хрящах и, в меньшей степени, в костной ткани. ПИД и ДПИД не метаболизируются в организме, а экскретируются с мочой.

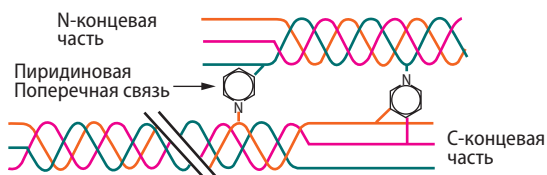


Рис. Структура зрелого коллагена I типа

Уровень ДПИД в моче у женщин несколько выше, чем у мужчин, и повышается с возрастом. У женщин в период менопаузы экскреция ДПИД с мочой в 2-3 раза выше, чем у женщин детородного возраста, причем экскреция не зависит от диеты и физической активности. Как у женщин, так и у мужчин экскреция ПИД и ДПИД увеличивается при первичном гиперпаратиреозе (примерно в 3 раза), гипертиреозе (примерно в 5 раз), болезни Педжета (в 12 раз). Менее значимо, но тем не менее достоверно, экскреция ДПИД увеличивается при ОП, остеоартритах и ревматоидном артрите. Экскреция во всех случаях снижается при успешном лечении.

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRACP)

Клинические состояния, связанные с изменением в сыворотке активности тартратрезистентной кислой фосфатазы

Состояния	Степень изменения
Увеличение:	
Метастазы опухоли в кость	+++
Остеомаляция	+++
Болезнь Педжета	++
Первичный гиперпаратиреоз	++
ОП	+
Гипертиреоз	+
Множественная миелома	+
Болезнь Кушинга	++
Волосатоклеточный лейкоз	++
Снижение	
Гипотиреоз	-

TRACP – фермент, секретируемый остеокластами и попадающий в повышенном количестве в кровоток

при увеличении количества и возрастании активности остеокластов. TRACP представлена двумя субформами – 5а и 5в. TRACP в остеокластах увеличивается при действии ПТГ и уменьшается под влиянием КТ. Исследование этого маркера особенно полезно при мониторинге лечения препаратами, подавляющими резорбцию костной ткани (бисфосфонатами, эстрогенами и другими), ОП, болезни Педжета и онкологических заболеваний с метастазами в кость.

Маркеры формирования кости

Биохимические маркеры формирования кости являются продуктами остеобластов. Они измеряются в сыворотке крови. К основным маркерами формирования костной ткани относятся остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы.

Остеокальцин

Остеокальцин (костный глутаминовый белок – BGP) – небольшой витамин К-зависимый неколлагиновый белок, присутствующий в костной и зубной тканях. Остеокальцин синтезируется остеобластами и включается во внеклеточное пространство кости. Но часть синтезированного остеокальцина попадает в кровоток, где и может быть проанализирована. Высокий уровень ПТГ в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и снижает его содержание в костной ткани и крови.

Измерение сывороточного остеокальцина:

- Позволяет определить риск развития ОП у женщин;
- Позволяет проводить мониторинг костного метаболизма во время менопаузы и после нее, во время гормональной заместительной терапии и терапии антагонистами гонадотропин рилизинг гормона (ГРГ);
- Помогает в диагностике пациентов с дефицитом гормона роста, гипо- и гипертиреозом, хроническими заболеваниями почек.
- Помогает в диагностике рахита у детей раннего возраста. Рахит сопровождается снижением в крови содержания остеокальцина, степень снижения его концентрации зависит от выраженности рахитического процесса и наиболее выражена при рахите II степени. Содержание остеокальцина в крови детей, больных рахитом, находится в обратной зависимости от концентрации ПТГ и в прямой – с уровнем общего и ионизированного кальция и КТ.
- Является диагностическим критерием гиперкортицизма (болезнь и синдром Иценко-Кушинга) и позволяет мониторировать пациентов, получающих преднизолон. При этих состояниях содержание остеокальцина в крови значительно снижено.



Использование ряда моноклональных антител к различным эпитомам молекулы человеческого остеокальцина позволило установить, что интактные молекулы представляют собой только треть иммунореактивного остеокальцина в сыворотке, треть – это несколько небольших фрагментов, и последняя треть – это большой N-концевой фрагмент молекулы. Было показано, что за несколько часов при комнатной температуре интактный остеокальцин в плазме быстро деградирует до N-концевой фрагмент, что ведет к значительной потере иммунореактивности к большинству поликлональных антител.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает тест-систему для оценки интактного остеокальцина на основе двух высокоспецифических моноклональных антител, одно из которых распознает интактную молекулу остеокальцина, а другое – N-MID фрагмент, что повышает чувствительность метода

Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР)

Описано две изоформы щелочной фосфатазы – костная (ВАР) и печеночная. У здорового взрослого человека костный и печеночный изоферменты присутствуют в сыворотке крови примерно в равных количествах. Однако в растущем организме – у детей и подростков – уровень ВАР достигает 90% от уровня общей щелочной фосфатазы. При метаболических заболеваниях костей общая активность щелочной фосфатазы коррелирует с уровнем формирования костной ткани. Умеренное нарастание активности щелочной фосфатазы у пожилых больных может отражать нарушение минерализации или быть связанным с воздействием некоторых лекарственных препаратов, увеличивающих образование печеночных изоферментов. Для метаболизма костной ткани рекомендуется определять ВАР.

ВАР представляет собой тетрамерный гликопротеин, обнаруженный на клеточной поверхности ос-

теобластов. Количественное определение ВАР дает полезную информацию о костном ремоделировании у пациентов с ОП и болезнью Педжета, а также об изменениях активности заболевания под влиянием антирезорбтивной терапии. Специфичность ВАР, а также такие характеристики ее метаболизма, как время полужизни в крови (составляющее 1-2 дня), отсутствие метаболизма в печени, выведение почками, приближают ВАР к идеальным маркерам активности остеобластов. Значительное увеличение активности ВАР в сыворотке крови наблюдается при повышенной деятельности остеобластов: рост костей (у детей активность выше, чем у взрослых), последний триместр беременности, возобновление движений после длительного постельного режима, переломы, деформирующий остит, болезнь Педжета, рахит, гиперпаратиреоз. Это характерно и для процессов остеомаляции (злокачественные опухоли костей, миелома), а также костного туберкулеза и лейкозов. Повышение активности ВАР при рахите отмечается чаще, чем увеличение содержания неорганического фосфора; при выздоровлении активность ВАР нормализуется позднее, чем уровень Са и Р, примерно в те же сроки, что и рентгенологические показатели.

Карбокситерминальные пропептиды проколлагена I типа (СІСР)

NEW

Коллаген I типа синтезируется остеобластами в виде предшественника – проколлагена, который представляет собой большую молекулу, содержащую на C- и N-концах частично глобулярные фрагменты: СІСР и СІNР. Зрелая молекула коллагена I типа включается в состав костного матрикса, а СІСР и СІNР остаются в экстрацеллюлярной жидкости. Соотношение между количеством коллагена, откладываемого в костный матрикс и количеством СІСР (или СІNР), поступающих в кровотоки, теоретически равняется 1, поэтому по уровню пропептидов можно судить о способности остеобластов синтезировать коллаген I типа. Ни СІСР, ни СІNР не могут пройти через почечный фильтр в клубочках. СІСР имеет слишком большую м.м. (100 кДа), СІNР, хотя и имеет м.м. меньшую, чем альбумин, однако у него слишком большая развернутая структура и отрицательный заряд, что препятствует его фильтрации в клубочках. Поэтому уровень пропептидов в крови не зависит от почечной фильтрации. Они метаболизируются в печени: на клетках печеночных синусоидов имеются специфические рецепторы, благодаря чему пропептиды быстро исчезают из кровотока (время полувыведения – 6-8 мин.).

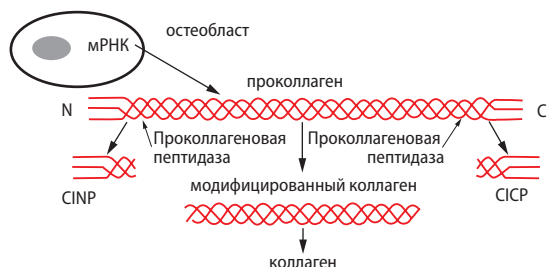


Схема биосинтеза коллагена I типа в костной ткани.

C1NP – аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, C1CP – карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа

Факторы риска переломов шейки бедра (P. Garnero et al., 1996)

Показатели	Относительный риск переломов
Снижение МПК шейки бедра*	2,7
Увеличение S-СТХ**	2,2
Увеличение свободного Д-ПИД**	1,9
Снижение МПК шейки бедра*	4,8
Увеличение S-СТХ**	4,1
Увеличение Д-ПИД**	4,1

Примечание: *значение >2,5 SD от T-индекса; ** значение >2 SD от пременопаузального уровня

Повышенные концентрации C1CP выявлены при заболеваниях, связанных с высоким уровнем ремоделирования кости, включая болезнь Педжета, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз и нефрогенную остеодистрофию. В некоторых случаях повышенные уровни C1CP также выявляются при ранней менопаузе. Низкая концентрация C1CP обнаружена у детей с дефицитом гормона роста.

Таким образом, по соотношению уровней маркеров резорбции и синтеза представляется возможным судить о скорости костных потерь, предсказывать риск перелома кости, а также выбирать наиболее адекватную терапию: при высокой скорости костного оборота предпочтительны препараты, подавляющие резорбцию, а при низкой – препараты, стимулирующие формирование кости. По изменениям маркеров костной ткани в сыворотке и моче удастся оценить эффективность лечения.

Прогностическая значимость тест-систем:

- высокие уровни маркеров резорбции костей (превышение пременопаузального уровня на 2 стандартных отклонения) связывают с примерно двукратным увеличением риска переломов;

- маркеры резорбции могут быть использованы дополнительно при решении вопроса о назначении терапии, когда денситометрия и другие клинические факторы риска не являются однозначными для принятия решения;
- пациенты с ОП, у которых уровень маркеров костного метаболизма превышает норму более чем в 3 раза, предположительно, имеют другую метаболическую костную патологию, включая злокачественную;
- нормальными являются референсные значения, определённые для здоровых пременопаузальных женщин в возрасте 30-45 лет.

По клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2005 г. предлагается использовать маркеры образования и резорбции костной ткани (АТТКИ, S-СТХ, ВАР, остеокальцин) только для оценки скорости обмена кости у женщин в постменопаузе. Для дифференциальной диагностики первичного ОП и метаболических заболеваний скелета, а также перед назначением антирезорбтивной терапии рекомендуется исследование кальция и фосфора в крови и кальция в суточной моче или соотношения кальция к креатинину в утренней моче.

В соответствии с рекомендациями Международного фонда по исследованию ОП, опубликованными в журнале "Osteoporosis International" (Vol. 11, 2000, Suppl. 6) может быть предложена следующая схема выявления и мониторинга постменопаузального ОП:



Тест-системы «Остеокальцин» и «CrossLaps™» фирмы «Nordic Bioscience Diagnostics A/S» рекомендованы международным фондом изучения ОП как маркеры мониторинга антирезорбционной терапии. Маркеры костной резорбции следует определить до начала терапии, а затем через 3 или 6 месяцев. Маркеры образования костей – до начала терапии и 6 месяцев спустя. В случае эквивокальных (неоднозначных) изменений костных маркеров необходимо провести третье измерение спустя 3 месяца.

Регуляция остеокластогенеза

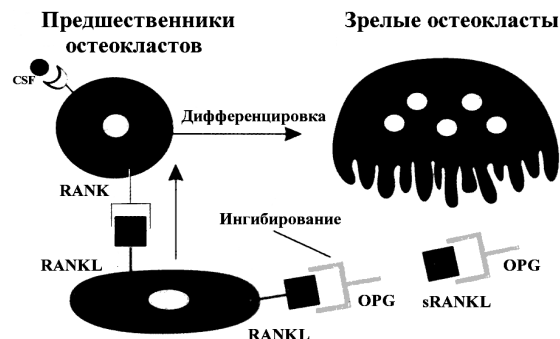
sRANKL и остеопротегерин (OPG)

sRANKL и OPG играют ключевую роль в молекулярной регуляции остеокластогенеза.

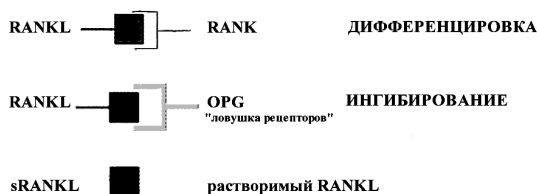
sRANKL – растворимый лиганд RANK, также известный как OPG-лиганд, играющий ключевую роль в молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани. RANKL продуцируется остеобластами и активированными Т-лимфоцитами. Он связывается со специфическим рецептором RANK, который расположен на остеокластах и дендритных клетках. RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов. Поэтому увеличение его экспрессии приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы.

OPG, также известный как остеокласт-ингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор, является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов и потому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. OPG представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Являясь «ловушкой» рецепторов, OPG ингибирует связывание RANK и RANK-лиганда, тем самым угнетая мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов. У взрослых людей мРНК OPG сильно экспрессируется в различных тканях, например, в сердце, легких, почках, костях, печени, плаценте, мозге.

Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Например, имеются данные о том, что недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени экспрессируют RANKL и в меньшей – OPG. Повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциируется со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов. Когда клетки дифференцируются соотношение RANKL/OPG уменьшается. Дисбаланс системы RANKL/RANK/OPG приводит к серьезным на-



Остеобласты/Стромальные клетки



рушениям ремоделирования кости, которое лежит в основе разрушения кости при постменопаузальном ОП, болезни Педжета, костных потерях при метастазах рака и ревматоидном артрите.

Возможные показания к исследованию:

- Постменопаузальный и сенильный ОП
- Глюкокортикоид-индуцированный ОП
- Заболевания с локальным ростом резорбтивной активности
- Мониторинг терапии остеопротегерином
- Артриты
- Онкозаболевания

Dickkopf-1 (Dkk-1)

NEW Dkk-1 – это секретируемый протеин с молекулярной массой 28 кДа, который действует как растворимый ингибитор сигнального пути Wnt. Этот путь передачи сигнала, опосредованный рецепторами клеточной поверхности, регулирует такие типы клеточной активности как гибель клетки, пролиферация, миграция, поляриность и экспрессия генов. Установлена важная роль Wnt-сигналинга в подавлении дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в адипоциты и хондроциты (клетки хряща) и в усилении образования остеобластов. Dkk-1 участвует в регуляции костного метаболизма, т.к. останавливает дифференцировку и пролиферацию остеобластов (рис.). Экспрессия Dkk-1 повышает миграционную активность клеток, в связи с этим он может играть важную роль в прогрессии опухоли. Измерение циркулирующего Dkk-1 может быть исполь-

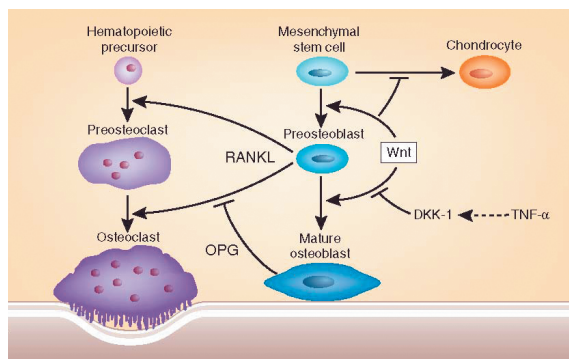
зовано для анализа изменений сигнального пути Wnt у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и метастазами в кость и другими нарушениями костного метаболизма.

Возможные области применения:

- остеоартриты
- ОП
- рак желудка
- множественная миелома
- метастазы в кость

Уровень Dkk-1 повышен в сыворотке у пациентов с ревматоидным артритом. И наоборот, он очень низкий у больных анкилозирующим спондилоартритом – формой артрита, ассоциированной с избыточным формированием кости. Все эти находки подтверждают роль Wnt-сигналинга в контроле механизмов образования и резорбции кости при патологиях сустава у человека.

Двойная роль сигнального пути Wnt в регуляции дифференцировки остеобластов и остеокластов



Примечание:

hematopoietic precursor – кроветворная клетка-предшественник, mesenchymal stem cell – мезенхимальная стволовая клетка, chondrocyte – хондроцит, preosteoclast – преостеокласт, osteoclast – остеокласт, mature osteoblast – зрелый остеобласт, preosteoblast – преостеобласт, bone – кость

TRAIL

TRAIL (родственный фактору некроза опухоли (TNF) апоптоз-индуцирующий лиганд) – недавно открытый член суперсемейства гена TNF. Для TRAIL были идентифицированы 5 рецепторов. Два из них, DR4 и DR5, являются трансмембранными белками, содержащими «домен смерти». Функция двух других, DcR1 и DcR2, – закрепление TRAIL при связывании с рецепторами DR4 и DR5, «домен смерти» у этих рецепторов отсутствует. TRAIL может связывать OPG – растворимый рецептор, участвующий в процессах остеокластогенеза. Некоторые исследова-

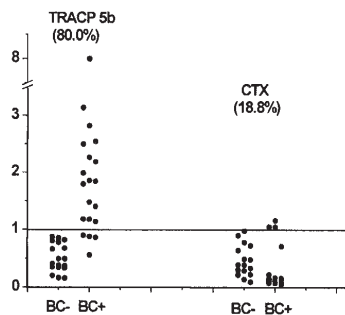
тели полагают, что физиологическая функция TRAIL – поддержание иммунных механизмов, нормального клеточного развития.

Гомоцистеин

Гомоцистеин представляет собой серусодержащую аминокислоту, образующуюся в организме в метаболическом цикле метионина. Установлена связь риска развития сенильного ОП с повышенным уровнем ГЦ. Сообщалось о повышении риска переломов в 2-4 раза у лиц с высоким ГЦ по сравнению с лицами с низким ГЦ. Этот риск не зависел от минеральной плотности кости и от других факторов риска. Обсуждается, является ли ГЦ прямой причиной ОП или следствием других причин, таких как нарушение питания и витаминная недостаточность. Однако у детей с гомоцистинурией, при которой высокий уровень ГЦ обусловлен генетическими нарушениями, известны не только тяжелый атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, но и рано развивающийся генерализованный ОП.

Злокачественные заболевания костной ткани

При обширном поражении костей опухолью, чаще всего при метастазах РМЖ, миеломной болезни и лимфоме, возникает остеолитическая гиперкальциемия, при которой продукты жизнедеятельности опухолевых клеток, например цитокины, стимулируют локальную резорбцию кости остеокластами. При солидных опухолях из-за секреции опухолью пептидов, подобных ПТГ, также стимулируется резорбция кости. Возникает гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия – опухолевые метаболиты оказывают общее действие, снижая обычно экскрецию Ca^{2+} . Эффектом по стимуляции резорбции кости обладают ростовые факторы, простагландины и особенно цитокины, активирующие остеокласты, которые часто повышаются при лейкозах.



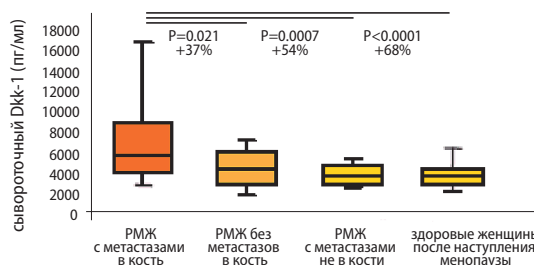
BC – рак молочной железы без метастазов в кость, BC+ – рак молочной железы с метастазами в кость (J.M. Hallen, et al. Clinical chemistry 47, 3, 2001).

При метастазах злокачественных опухолей в кости определяются следующие маркеры: ВАР, TRACP, Dkk. Наблюдается повышение ВАР и снижение остеокальцина. При рецидиве онкологических заболеваний с метастазами в кости уровень TRACP возрастает. Показатели TRACP не зависят от наличия хронических заболеваний печени и почек.

Одним из основных осложнений РМЖ являются метастазы в кость. Хотя метастазы в кость при РМЖ в основном характеризуются остеолитическими повреждениями, часто вовлечены и остеобласты. Различные факторы, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют активность остеокластов и деградацию кости при костных метастазах РМЖ. Механизмы, приводящие к аномальной активности остеобластов при костном метастазировании РМЖ, остаются неизвестными. Линии клеток РМЖ человека (MDA-MB-В02), метастазирующие в кость при введении мышам, экспрессируют Dkk-1.

Концентрация Dkk-1 значительно выше у женщин с РМЖ и метастазами в кость по сравнению с женщинами с локализованным заболеванием, женщинами с РМЖ, но без костных метастазов и здоровыми женщинами в постменопаузе (рис.).

Уровни Dkk-1 у РМЖ пациенток с и без метастазов и у здоровых доноров



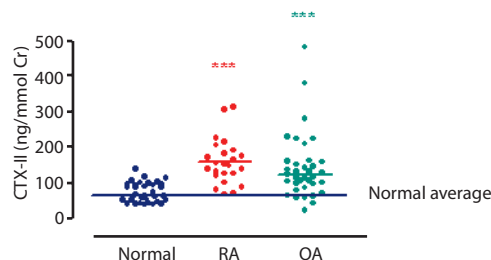
Биохимические маркеры остеоартрита

Остеоартрит (ОА) – системное заболевание суставов и околоуставных тканей. В основе заболевания лежит изменение и разрушение суставного хряща с последующим разрастанием подлежащей костной ткани.

СТХ-II – новый маркер в диагностике остео- и ревматоидного артрита. Аналогично CrossLaps (продуктам деградации коллагена I типа), CartiLaps являются продуктами деградации коллагена II типа – главного структурного компонента суставного хряща.

Определение СТХ-II позволяет: прогнозировать развитие заболевания, оценить степень повреждения суставного хряща, проводить мониторинг лече-

Продукты деградации коллагена II типа – CartiLaps эпителин (СТХ-II)



RA – ревматоидный артрит
 OA – остеоартрит

ния. При сравнении CartiLaps с такими маркерами как COMP (хрящевой олигомерный белок), N-терминальный пропептид коллагена III типа, гиалуриновая кислота, он показал лучшую корреляцию со структурным повреждением суставного хряща.

Олигомерный матриксный белок хряща (COMP)

NEW

COMP, также известный как тромбоспондин 5 (TSP 5), это неколлагеновый гликопротеин, принадлежащий семейству тромбоспондинов, внеклеточных белков. COMP – это кальций-связывающий протеин с высокой молекулярной массой (>500 кДа), присутствующий во внеклеточном матриксе суставного, назального и трахеального хряща. COMP имеет не только хрящевое происхождение, он выявляется во многих других тканях, включая синовиальные оболочки и сухожилия.

COMP связывает коллагены I, II и IX. Было выдвинуто предположение, что молекулы COMP играют важную роль в поддержании свойств и целостности коллагеновой сети. Кроме того, COMP может выполнять функции хранения и доставки гидрофобных молекул клеточной сигнализации, таких как витамин D.

Большинство опубликованных исследований показали, что уровень COMP в сыворотке дает важную информацию о метаболических изменениях, происходящих в хрящевом матриксе при заболеваниях суставов. Эти исследования описывают корреляцию уровня COMP в сыворотке с деградацией хряща и его потенциальную прогностическую значимость как маркера воспалительных заболеваний суставов, таких как остео- и ревматоидный артриты. Результаты показали связь повышенного уровня COMP с прогрессирующей деструкцией суставного хряща, наблюдаемой методом радиографии.

Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40)

NEW

YKL-40, также известный как HC gp-39, это гликопротеин с молекулярной массой 40 кДа. Он продуцируется хондроцитами, синовиальными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами и клетками остеосаркомы (MG-63). Хотя в настоящее время функции YKL-40 до конца не известны, характер его экспрессии и наблюдаемые связи с активностью различных заболеваний свидетельствуют, что он играет важную роль в ремоделировании ткани. YKL-40 содержит домены связывания с гепарином и хитином. Считается, что он является аутоантигеном при ревматоидном артрите. Первый метод определения YKL-40 в сыворотке и синовиальной жидкости был описан в 1993 году (РИА). Этот метод был использован в большом количестве клинических исследований, подтверждающих значимость определений YKL-40 как маркера активности деструкции сустава при ревматоидном артрите и остеоартрите, фиброзе печени при алкогольном циррозе и в прогнозе выживаемости при мониторинге рецидивирующего РМЖ или колоректального рака.

Агрекан

NEW

Хрящевая ткань состоит из двух основных элементов: соединительнотканного матрикса и хондроцитов. Основными компонентами хрящевого матрикса являются коллаген и протеогликаны, более 90% последних формируется в агрекан. Структура этой молекулы идеально противодействует нагрузке на сустав за счет сочетания высокой гидрофобности и низкой вязкости. Агрекан состоит из белкового ядра, к которому прикреплены кератан сульфат, гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат. Структура агрекана обеспечивает очень высокую гидрофобность, что в сочетании с низкой вязкостью делает агрекан идеальной молекулой для противодействия нагрузке на сустав. Хондроциты регулируют ремоделирование хрящевой ткани, т.е. синтез (анаболизм) и деградацию (катаболизм) агрекана и других компонентов хрящевого матрикса. В норме эти процессы находятся в сбалансированном состоянии, однако при ОА наблюдается нарушение нормального обмена хрящевой ткани в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими. Предполагается, что агрекан высвобождается в синовиальную жидкость и сыворотку в течение деградации хряща и может служить маркером метаболических изменений хрящевой ткани. Функциональная активность хондроцитов регулируется разнообразными медиаторами, многие из которых синтезируются самими хондроцитами. Существенную роль в развитии катаболических процессов в хряще при ОА играют «провоспалительные» цитокины, под действием которых хонд-

роциты синтезируют матриксные металлопротеиназы, вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща. По уровню агрекана возможно судить об эффектах цитокинов, факторов роста, хондропротективных веществ на гомеостаз хряща.

Катепсин К

Катепсин К – основной протеолитический фермент остеокластов. В результате действия катепсина К из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых сшивков (NTX). Активность этого фермента выше, чем у катепсина L и панкреатической эластазы. Протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH. Фактически это наиболее синтезируемый белок активных остеокластов и поэтому наиболее специфичный маркер резорбтивной активности. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, ремоделировании и деградации хряща. Катепсин К человека имеет высокую степень гомологии с белком у других видов (мышь – 86%, крыса – 88%, свинья – 97%, кролик – 96%), что дает возможность изучать следующие болезни и на животных моделях:

- Первичный и вторичный (тиреотоксикоз, первичный гиперпаратиреозидизм, множественная миелома, РМЖ, рак простаты) ОП
- Воспалительные заболевания с вовлечением многих участков скелета (полиартрит, ревматоидный артрит, болезнь Педжета)
- Контроль антирезорбтивной терапии
- Исследование костного метаболизма

Гиалуроновая кислота (HA)

HA, также известная как гиалуронат – это гликозаминогликан, высокомолекулярный полисахарид с неразветвленной основной цепью, состоящей из чередующихся остатков β -(1-4)-глюкуроновой кислоты и β -(1-3)-N-ацетилглюкозамина. Каждый димер рассматривается как одна структурная единица и имеет молекулярную массу около 450 Да. HA продуцируется в основном фибробластами и другими специализированными клетками соединительной ткани. Она играет структурную роль в соединительнотканном матриксе (протеогликан) и участвует в различных межклеточных взаимодействиях. HA широко распространена в организме и может обнаруживаться в свободном виде в плазме или синовиальной жидкости. В плазме время полужизни молекулы HA составляет около 5-6 минут. HA присутствует в высокой концентрации в синовиальной

жидкости и отвечает за нормальное сохранение воды и смазывание сустава. Через лимфатическую систему НА синовиальной жидкости может переходить в плазму. Определение гиалуроновой кислоты помогает оценить степень повреждения хряща. Уровень НА в сыворотке также повышается при различных заболеваниях печени, характеризующихся фиброзом и циррозом, из-за снижения функции удаления НА печенью и/или из-за возрастания продукции НА в период воспаления (стимуляции) печени.

Матриксные металлопротеиназы (MMPs)

MMPs играют важную роль в физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, тканевое ремоделирование, заживление ран, воспаление, ревматоидный артрит, остеоартрит, рак и другие. Они относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, воздействующих на метаболизм компонентов экстрацеллюлярного матрикса. MMP-1 (также известная как интестинальная коллагеназа) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. MMP-1 принимает участие в деградации коллагеновых фибрилл в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Если катепсин К отщепляет N-концевой участок коллагена, то MMP образует в зоне резорбции кости большие фрагменты, состоящие из двух C-телопептидов одной молекулы коллагена I типа, спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти фрагменты, обозначенные СТХ-MMP, попадают в кровоток и затем выводятся с мочой. Однако их структура нестабильна и разрушается под действием катепсина К, а также протеолитических ферментов в сосудистом русле, в результате чего в кровотоке циркулируют различные фрагменты C-телопептидов.

Гормональная регуляция обмена кальция и фосфора

Гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой ПТГ-КТ-витамин D. Основная функция всех этих гормонов – регуляция движения Ca^{2+} и фосфатов в организме и поддержание постоянства концентрации Ca^{2+} в крови. Метаболизм кальция в костной ткани (в процессе роста, развития, ремоделирования) и поддержание кальциевого гомеостаза в организме — сопряженные процессы. Их согласованность регулируется и контролируется на системном уровне (так называемые дистантные регуляторы), а также локальными, или местными, факторами (таб.).

• **См. также:** главу «Заболевания печени», стр. 183

Системные (гормональные) и локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (Canalis, 1990)

Гормоны	Локальные факторы
Белковой природы: ПТГ КТ инсулин гормоны роста	Синтезируемые (предположительно) костными клетками: IGF-1 β 2-микроглобулин
Стероидной природы: 1,25-(ОН) $_2$ D $_3$ ГК	ТФР- β ФРФ ТцФР
Гормоны щитовидной железы	Синтезируемые костнозависимыми тканями: в хрящевой ткани: ФРФ, ТФР- β , ИФР-1 в крови: ИЛ-1, ФНО
	Другие факторы локального действия: простагландины, неколлагеновые белки, цитокины

Примечание: ТФР – трансформирующий фактор роста, ФРФ – фактор роста фибробластов, ТцФР – тромбоцитарный фактор роста.

Паратгормон (ПТГ)

Синтезируется паратиреоидными железами в ответ на уменьшение внеклеточной концентрации кальция. Он активирует остеокласты, т.е. резорбцию и приводит к поступлению в кровь кальция и фосфора. Интактный ПТГ быстро подвергается протеолизу с образованием четырех фрагментов. N-концевой фрагмент сохраняет полную биологическую активность и тоже быстро расщепляется в крови. C-концевые фрагменты и фрагменты средней части ПТГ циркулируют в крови дольше в концентрациях, в 5-10 раз превышающих интактный и N-концевой ПТГ. Все фрагменты и сам гормон выделяются почками. Концентрации ПТГ и кальция в организме имеют обратную зависимость. Аномальные уровни ПТГ следует проверить измерением в сыворотке кальция.

Увеличение содержания гормона в крови характерно для различных форм гиперпаратиреоидизма, включая множественную эндокринную неоплазию I и II типов, опухоли околощитовидных желез и идиопатический гиперпаратиреоидизм. Низкий или нормальный уровень ПТГ при чрезвычайно высокой концентрации кальция в крови связан со злокачественной гиперкальциемией. Аномально высокое содержание ПТГ при нормальном содержании кальция в крови характеризует почечную остеодистрофию.

Кроме того, для характеристики метаболических сдвигов при гиперпаратиреозе рекомендуется исследовать почечный клиренс фосфата, а также провести подробный биохимический анализ больного.

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности часто возникает гиперкальциемия, которая развивается из-за автономной секреции ПТГ, особенно, если этому предшествовала гипокальциемия. Такая же гиперкальциемия может первое время поддерживаться у больных после трансплантации почки, у которых нормализуется способность метаболизировать витамин D. Это состояние получило название третичного гиперпаратиреоза.

Наиболее распространенные методы иммуноанализа основаны на выявлении средних фрагментов или С-концевого фрагмента. Однако при почечной недостаточности в крови накапливаются С-концевые фрагменты ПТГ, и определяемый уровень ПТГ оказывается искусственно завышенным. ЗАО «БиоХимМак» предлагает тест-систему на основе двух видов высокоспецифичных поликлональных антител, которые реагируют с эпитопами N-терминальной части интактного ПТГ.

25-ОН витамин D (25-ОН D)

Витамин D является стероидом, участвующим в кишечной абсорбции кальция и регуляции гомеостаза кальция. Известны две различные формы витамина D – D₃ и D₂, которые имеют очень близкое строение. Последний представляет собой синтетический продукт, который преимущественно абсорбируется из обогащенных пищевых продуктов. Физиологический уровень D₃ зависит от его поступления с пищей, а также от процессов его биосинтеза в коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием ультрафиолета солнечных лучей. Синтезированный витамин далее при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы преобразуется в печени с образованием 25-гидроксивитамина D (25-ОН D), являющегося главным циркулирующим метаболитом витамина D. Несмотря на то, что биологически активной является форма 1,25-(ОН)₂D, синтезируемая в почках, определение циркулирующего 25-ОН D широко признано в качестве метода диагностики гиповитаминоза. Концентрация 25-ОН D снижается с возрастом, у лиц пожилого возраста обычно наблюдается дефицит витамина D. Клинически определение 25-ОН D используется для диагностики и контроля лечения постменопаузального ОП, рахита, остеомалации, почечной остеодистрофии, при беременности, неонатальной гипокальциемии и гипопаратиреозе. Также в последнее время обсуждается проблема субклинического дефицита витамина D в различных европейских странах. Интоксикация витамином D наблюдается в основном при передозировке его фармакологических препаратов и может приводить к гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальцинозу у предрасположенных детей.

1,25(ОН)₂ витамин D₃ (кальцитриол)

1,25(ОН)₂D₃ образуется в митохондриях клеток почек под действием 1-гидроксилазы и является наиболее активной формой витамина D₃. По своему действию 1,25(ОН)₂D₃ является прямым антирахитическим фактором и его механизм действия подобен стероидным гормонам. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальцийсвязывающего протеина, который участвует во всасывании кальция из пищи. В результате этих процессов уровень кальция в крови повышается. На секрецию 1,25(ОН)₂D₃ почками влияет содержание кальция и фосфора в пище. Сам он также действует как регулятор: его избыток ингибирует синтез и секрецию паратгормона. Избыток ионов кальция в крови, вызванный избытком 1,25(ОН)₂D₃ также ингибирует высвобождение паратгормона. Пролактин и соматотропный гормоны являются важными регуляторами метаболизма витамина D во время беременности и роста. Потеря 1,25(ОН)₂D₃ ведет к гипокальциемии, остеомалации и связанным с ними расстройствам. Измерение 1,25(ОН)₂D₃ – не слишком хороший показатель для оценки общего статуса витамина D, но оно применяется для дифференцирования первичного гиперпаратиреозидизма от гиперкальциемии при раке; помогает отличить витамин D-зависимый и витамин D-резистентный рахит; используется для мониторинга статуса витамина D у больных с хронической почечной недостаточностью и для оценки эффективности 1,25(ОН)₂D₃ терапии.

Кальцитонин (КТ)

Синтезируется и секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Основное его действие – это снижение концентрации кальция в плазме через ингибирование активности остеокластов, приводящее к уменьшению высвобождения кальция из кости. Секреция КТ стимулируется увеличением концентрации кальция в плазме и регулируется желудочно-кишечными пептидами, эстрогенами и витамином D. Абnormally высокие уровни КТ характерны для С-клеточной гиперплазии или медуллярной тироидной карциномы. Хотя точный механизм действия КТ не ясен, несомненно его терапевтическая роль, причем КТ некоторых рыб более активен в организме человека, чем его собственный гормон. При интерпретации результатов следует иметь в виду, что увеличение концентрации КТ наблюдается также при беременности; при лечении эстрогенами; после внутривенного введения кальция; гастрин и пентагастрин; после приема алкоголя. В системной регуляции кальциевого гомеостаза заметная роль принадлежит ряду других гормонов. К их числу относятся тиреот-

• **см. также:**
раздел
«Гормоны ЖКТ»,
стр. 151

ропные гормоны, глюкокортикоиды, гормоны роста, половые гормоны, а также упоминавшиеся гастроинтестинальные гормоны. • Их изолированное действие и, особенно, кооперативные эффекты во многом не ясны и активно изучаются. Известно, что благодаря наличию глюкокортикоидных цитоплазматических рецепторов в остеобластах возможен прямой ингибирующий эффект, в частности, кортизола на синтетическую активность остеобластов, что приводит к замедлению костеобразования.

Эстрадиол вызывает дифференцировку ранних остеобластов (клеток костеобразования), стимулирует синтез коллагена в кости и ингибирует активность остеокластов. Низкий уровень эстрадиола (<10 пг/мл) у женщин приводит к незначительной потере, а уро-

вень ниже 5 пг/мл связан с сильной потерей костной массы. Кроме того, установлено, что и у мужчин наблюдается связь между низкой концентрацией эстрадиола (приблизительно 13 пг/мл), ОП и повышенным риском переломов. Обнаружено, что гипогонадизм у мужчин коррелирует с частотой переломов бедра. Тестостерон оказывает анаболический эффект на кости. Высокая концентрация SHBG в крови снижает биодоступность свободных гормонов и, таким образом, увеличивает риск переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин. Этот транспортный белок также отрицательно коррелирует с BMD. Обнаружена положительная корреляция между ДГЭА и BMD у мужчин и женщин. Снижение уровня ДГЭА коррелирует с повышением риска переломов.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
434-3000	Nordic Bioscience	N-MID Остеокальцин, 96
434-1000	Nordic Bioscience	CrossLaps (определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в моче), 96
434-2000	Nordic Bioscience	Serum CrossLaps One Step (определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в сыворотке), 96
8012	BCM Diagnostics	Костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP), 96
8003	BCM Diagnostics	Карбоксипропептид проколлагена I типа (CICP), 96
8007	BCM Diagnostics	Дезоксипиридинолин (в моче), 96
8019	BCM Diagnostics	Пиридинолин (в сыворотке), 96
8020	BCM Diagnostics	Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40, HC gp-39), 96
8022	BCM Diagnostics	Спиралевидные участки α-цепи коллагена I типа в моче (Helical Peptide), 96
8009	BCM Diagnostics	Креатинин, 96
SB-TR201	IDS	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP5b), 96
197-0250	BioVendor	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP), 96
442-0402	Biomedica	Остеопротегерин, 96
BMS2021	Bender Medsystems	Остеопротегерин, 96
BMS2005	Bender Medsystems	TRANCE (RANKL), 96
442-0422	Biomedica	sRANKL, 96
194-0801	BioVendor	Олигомерный матриксный белок хряща (COMP), 96
449-7700	DSL	Кальцитонин человека, 96
KHC1631	Biosource	TRAIL, 96
414-8880	Axis-Shield	Гомоцистеин, 96
434-4000	Nordic Bioscience	CartiLaps, 96
442-0432	Biomedica	Катепсин K, 96
029-001	BCM Diagnostics	Гиалуроновая кислота, 96
DMP100	R&D	Pro-MMP-1, 96
449-8000	DSL	Паратиреоидный гормон, 96
AC-57	IDS	25-ОН-Витамин D, 96
AC-62	IDS	1,25(OH) ₂ витамин D ₃ , 96
900-067	BCM Diagnostics	Циклический AMP, 96
900-013	BCM Diagnostics	Циклический GMP, 96
406	Bio-Rad	Bone marker контроль (для мочи), уровни I, II, 2x3x2 мл
KAP1461	Biosource	Агрекан, 96
473-4220	Immundiagnostik	Костный сиалопротеин, 96
473-2314	Immundiagnostik	Витамин D-связывающий белок, 96
900-151	BCM Diagnostics	Dkk-1, 96