

DOI: 10.17238/issn2223-2427.2019.1.45-47

УДК 616.62-006

© Закиров Ф.Х., Красильников А.А., Лубышев Е.А., Чубанова Г.Р., 2019

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ ОСТЕОПОРОЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Ф.Х. ЗАКИРОВ<sup>1</sup>, А.А. КРАСИЛЬНИКОВ<sup>2</sup>, Е.А. ЛУБЫШЕВ<sup>2</sup>, Г.Р. ЧУБАНОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ, г. Москва, 119991, Россия<sup>2</sup>ГАОУ ВО Московский городской педагогический университет, г. Москва, 129226, Россия

**Резюме:** Остеопороз – это системное заболевание костной ткани, характеризующееся уменьшением массы костей, их резорбцией, снижением прочности и, следовательно, сниженной их устойчивости к переломам. В настоящее время наиболее часто остеопороз диагностируется методом денситометрии – рентгенографическим анализом плотности костей. Однако весьма перспективным и более совершенным с точки зрения превентивной медицины является использование биомаркеров костного метаболизма – формирования и резорбции костной ткани. Данный обзор рассматривает основные биомаркеры костного метаболизма и обобщает их возможное применение в клинической практике. Согласно обнаруженным данным, наиболее частыми биомаркерами остеопороза являются N- и C-телопептиды коллагена, что чаще всего обуславливается активным процессом резорбции, а также костную щелочную фосфатазу (остазу), которая отражала повышенную активность остеобластов вследствие перенесенных переломов. Вместе с тем было замечено, что в последние годы число публикаций на данную тематику стремительно растет. Таким образом, для разработки новых методов диагностики и более совершенного ведения пациентов с остеопорозом необходимо дальнейшее изучение биомаркеров костного метаболизма, а также поиск способов имплементации новых методов диагностики в клиническую практику. При должном внимании, эти решения позволят вывести профилактику и лечение остеопороза на новый уровень.

**Ключевые слова:** остеопороз, биомаркеры, костный метаболизм, резорбция костей, телопептиды коллагена, щелочная фосфатаза.

## PERSPECTIVES OF USAGE OSTEOPOROSIS BIOMARKERS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

ZAKIROV F.H.<sup>1</sup>, KRASILNIKOV A.A.<sup>2</sup>, LUBYSHEV E.A.<sup>2</sup>, CHUBANOVA G.R.<sup>2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russia<sup>2</sup>State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow City University, Moscow, 129226, Russia

**Summary:** Osteoporosis is a systemic disease characterized by decreased bone mass, deterioration of bone tissue and increased susceptibility to fracture. Today the most of osteoporosis cases are diagnosed by x-ray measuring of bone density. However, there is a tendency of using potential biomarkers for bone formation and degradation diagnostics. The current review observes the main biomarkers of bone remodeling and analyze their possible clinical use. According to the collected data, the most cited markers of bone remodeling was N- and C- collagen telopeptide, showing resorption processes and bone-specific alkaline phosphatase, which reflected the osteoblasts activity, which is increased usually after the fractures. There also was noticed a significant increase in number of published articles. Thus, further studies need to be conducted in order to create and develop new diagnostic techniques and implementing them into clinical practice. Provided with enough attention and resources, future findings will be able to rise the quality of prevention and treatment of osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis, biomarkers, bone turnover, resorption, collagen telopeptide, alkaline phosphatase.

### Введение

Остеопороз – системное заболевание, характеризующееся уменьшением плотности костей вследствие их усиленной резорбции. Подобная перестройка костей сопровождается повышенным риском их переломов [1]. Остеопороз в настоящее время становится все более распространенным заболеванием по всему миру. Согласно International Osteoporosis Foundation, более 200 человек страдают этим заболеванием. Примерно треть всех этих людей сталкиваются с переломами костей, что существенно нарушает качество их жизни и делает остеопороз проблемой не только здравоохранения, но и

всего общества в целом [2]. На сегодняшний день чаще всего диагностика остеопороза происходит методом денситометрии – рентгенографическим обследованием плотности костей пациента [3]. Однако весьма перспективным как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения превентивной медицины является использование биомаркеров костного метаболизма (формирования и резорбции костной ткани). В настоящее время данные биомаркеры становятся объектом большого количества исследования, что приближает их к использованию в клинической практике.

### Материалы и методы

В данный обзор включались исследования последних лет, которые отражали возможность использования основных биомаркеров остеопороза в клинической практике. Для составления обзора литературы были использованы базы данных Pubmed и eLibrary. Поиск осуществлялся с помощью ключевых слов «bone resorption biomarkers», «osteoporosis biomarkers», «bone turnover biomarkers», «биомаркеры остеопороза».

### Результаты

Согласно данным литературы, перестройка костной ткани сопровождается изменением многих биохимических параметров сыворотки крови и мочи [4]. В результате анализа данных имеющихся исследований было установлено, что биомаркеры костного метаболизма можно разделить на две большие группы: те, которые отражают формирование костной ткани и те, наличие которых говорит об активных процессах резорбции [13, 14, 15].

К первой группе чаще всего относят вещества, которые отражают активность остеобластов. Щелочная фосфатаза способствует отщеплению фосфата от пирофосфата, который в дальнейшем входит в состав гидроксиапатита – основного компонента неорганического вещества кости. Таким образом, она принимает участие в минерализации костного матрикса, являясь показателем активности остеобластов [5]. Для диагностики нарушений костного метаболизма чаще всего определяют общую концентрацию щелочной фосфатазы в сыворотке крови [6]. Однако уровень щелочной фосфатазы имеет низкую специфичность, поскольку она представлена рядом изоферментов, многие из которых отражают деятельность других органов. Поэтому в клинической практике рекомендуется рассматривать изофермент – костную щелочную фосфатазу (остазу) [7].

Достаточно широко в исследованиях последних лет рассматривались С- и N- телопептиды коллагена I типа, которые являются продуктом деградации коллагена и образуются в результате действия фермента катепсина К и матриксной металлопротеазы. Отмечается, что высокие показатели содержания С-телопептида в моче наблюдались у женщин и низкой минеральной плотностью костей. С-телопептид подвергается последующей деградации с образованием  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров октопептидов, уровень которых увеличивается с возрастом [8]. N-телопептид, обладая довольно стабильной структурой, способен быстро выделяться с мочой. Вместе с тем было обнаружено, что уровень телопептидов закономерно снижается после эффективной антирезорбтивной терапии [9].

### Обсуждение

Стремительное развитие технологий в последние годы позволило рассматривать альтернативные методы диагностики помимо классической денситометрии. Использование биомаркеров является весьма чувствительным и точным методом диа-

гностическим методом, позволяющим осуществлять эффективное ведение больных с нарушениями костного метаболизма.

Помимо дополнительной меры диагностики остеопороза, важным моментом в использовании биомаркеров является оценка текущей терапии. Дело в том, что динамика изменения содержания определённых веществ у пациента может свидетельствовать об эффективной терапии или же, наоборот, сигнализировать о том, что необходимо искать другие методы лечения [10]. В отличие от оценки минеральной плотности кости, изменения которой можно обнаружить только через 1-2 года, биомаркеры дают результат гораздо быстрее. На сегодняшний день определение биохимических маркеров костного обмена рекомендовано использовать для оценки эффективности терапии через 3 месяца от ее начала. Изменение их содержания в биологических жидкостях на 30% и более свидетельствует об эффективности лечения [11].

Следует помнить, что использование биохимических маркеров костного метаболизма для диагностики остеопороза является не более чем дополнением к денситометрии, в связи с существенной вариабельностью результатов, полученных таким способом. Данные различия могут быть обусловлены различными причинами (пол, возраст, гормональный фон, проводимое лечение, наличие других заболеваний) [12].

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день использование биомаркеров костного метаболизма является удобным и эффективным методом дополнительной диагностики и оценки текущей терапии остеопороза. Вещества, отражающие перестройки костной ткани, такие как N- и С-телопептиды коллагена, щелочная фосфатаза способны достоверно показывать динамику и направленность изменений, происходящих в костях. Имеющиеся на сегодняшний день данные и опыт свидетельствуют об эффективной практике использования указанных маркеров в ведении больных с остеопорозом. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования биомаркеров костного метаболизма для разработки более совершенных методов диагностики, профилактики остеопороза, а также для улучшения качества жизни больных данным заболеванием.

### Список литературы

1. Cabral H.W., Andolphi B.F., Ferreira B.V., Alves D.C., Morelato R.L., Filho C.A., Borges L.S. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev Assoc Med Bras*, 2016, 62(4), pp. 368-76. doi: 10.1590/1806-9282.62.04.368
2. Johansson H., Odén A., Kanis J.A., McCloskey E.V., Morris H.A., Cooper C., Vasikaran S. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Calcif Tissue Int*. 2014 May, 94(5), pp. 560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y
3. Ларина В.Н. Михайлузова М.П., Распопова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача // Лечебное дело. 2015. №2. С. 10-14.

4. **Chavassieux P., Portero-Muzy N., Roux J.P., Garnero P., Chapurlat R.** Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100(12), pp. 4662-4668. doi: 10.1210/jc.2015-2957

5. **Bandeira F., Costa A.G., Soares Filho M.A., Pimentel L., Lima L., Bilezikian J.P.** Bone markers and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014, 58(5), pp. 504-13.

6. **Vuksanović M., Beljić-Živković T.** Capture the fracture – Use of bone turnover markers in clinical practice. *Srp Arh Celok Lek.* 2016, pp. 144(7-8), pp. 450-5.

7. **Chapurlat R.D., Confavreux C.B.** Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(10), pp. 1714-25. doi: 10.1093/rheumatology/kev410

8. **Bhattoa H.P.** Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC*, 2018, 29(2), pp. 117-128.

9. **Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В.** Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе // Вестник Авиценны. 2013. № 4. С. 119-123.

10. **Yoon B.H., Yu W.** Clinical Utility of Biochemical Marker of Bone Turnover: Fracture Risk Prediction and Bone Healing. *J Bone Metab.* 2018, 25(2), pp. 73-78. doi: 10.11005/jbm.2018.25.2.73

11. **Ларина В.Н., Распопова Т.Н., Барт Б.Я.** Роль биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза у женщин // Проблемы женского здоровья. 2014. Т. 9. № 2. С. 75-79.

12. **Langdahl B.L.** Is There a Place for Bone Turnover Markers in the Management of Osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2018, 33(7), pp. 1197-1198. doi: 10.1002/jbmr.3478

13. **Malyuga O.** (2017). Supersuit - its past, present, future. *World Ecology Journal*, 7(10), pp. 8-15.

14. **Malyuga O.** (2019). The kinematic structure of the mechanism of the exoskeleton. *World Ecology Journal*, 7(11), pp. 3-10.

15. **Malyuga O.** (2017). Varieties of exoskeletons. *World Ecology Journal*, 7(12), pp. 3-12.

## References

1. **Cabral H.W., Andolphi B.F., Ferreira B.V., Alves D.C., Morelato R.L., Filho C.A., Borges L.S.** The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2016, 62(4), pp. 368-76. doi: 10.1590/1806-9282.62.04.368

2. **Johansson H., Odén A., Kanis J.A., McCloskey E.V., Morris H.A., Cooper C., Vasikaran S.** A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Calcif Tissue Int.* 2014 May, 94(5), pp. 560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y

3. **Larina V.N., Mikhaylusova M.P., Raspopova T.N.** Primeneniye biokhimicheskikh markerov kostnogo obmena v povsednevnoy deyatelnosti vracha. *Lechebnoye delo*, 2015, no. 2, pp. 10-14. [in Russ].

4. **Chavassieux P., Portero-Muzy N., Roux J.P., Garnero P., Chapurlat R.** Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100(12), pp. 4662-4668. doi: 10.1210/jc.2015-2957

5. **Bandeira F., Costa A.G., Soares Filho M.A., Pimentel L., Lima L., Bilezikian J.P.** Bone markers and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014, 58(5), pp. 504-13.

6. **Vuksanović M., Beljić-Živković T.** Capture the fracture – Use of bone turnover markers in clinical practice. *Srp Arh Celok Lek.* 2016, pp. 144(7-8), pp. 450-5.

7. **Chapurlat R.D., Confavreux C.B.** Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(10), pp. 1714-25. doi: 10.1093/rheumatology/kev410

8. **Bhattoa H.P.** Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC*, 2018, 29(2), pp. 117-128.

9. **Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V.** Biokhimicheskiye markory v diagnostike narusheniy remodelirovaniya kostnoy tkani pri osteoporoze. *Vestnik Avitsenny*, 2013, no. 4, pp. 119-123. [in Russ].

10. **Yoon B.H., Yu W.** Clinical Utility of Biochemical Marker of Bone Turnover: Fracture Risk Prediction and Bone Healing. *J Bone Metab.* 2018, 25(2), pp. 73-78. doi: 10.11005/jbm.2018.25.2.73

11. **Larina V.N., Raspopova T.N., Bart B.YA.** Rol' biokhimicheskikh markerov kostnogo metabolizma v diagnostike i kontrole lecheniya osteoporoza u zhenshchin. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*, 2014, T. 9, no. 2, pp. 75-79. [in Russ].

12. **Langdahl B.L.** Is There a Place for Bone Turnover Markers in the Management of Osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2018, 33(7), pp. 1197-1198. doi: 10.1002/jbmr.3478

13. **Malyuga O.** (2017). Supersuit - its past, present, future. *World Ecology Journal*, 7(10), pp. 8-15.

14. **Malyuga O.** (2019). The kinematic structure of the mechanism of the exoskeleton. *World Ecology Journal*, 7(11), pp. 3-10.

15. **Malyuga O.** (2017). Varieties of exoskeletons. *World Ecology Journal*, 7(12), pp. 3-12.

## Сведения об авторах

**Закиров Феликс Хайдарович** – студент. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Красильников Арсентий Александрович** – кандидат педагогических наук, доцент кафедры физического воспитания и безопасности жизнедеятельности. ГАОУ ВО Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

**Лубышев Евгений Александрович** – кандидат педагогических наук, Старший преподаватель кафедры физического воспитания и безопасности жизнедеятельности. ГАОУ ВО Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

**Чубанова Гюлнара Рамазановна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физического воспитания и безопасности жизнедеятельности. ГАОУ ВО Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

## Information about the authors

**Zakirov F. H.** – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**Krasilnikov A. A.** – assistant professor of physical education and training methodology department. State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow City University, Moscow, Russia

**Lubyshev E.A.** – assistant professor of physical education and training methodology department. State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow City University, Moscow, Russia

**Chubanov G. R.** – assistant professor of physical education and training methodology department. State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow City University, Moscow, Russia.