

УДК 616-053.9

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КОСТНО-МИНЕРАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ОСТЕОПОРОЗОМ

Курносенко В.Ю.

ФГБУ ГНЦ РФ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Проблема диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста в современных условиях становится все более актуальной. С возрастом повышается частота встречаемости синдрома минеральных и костных нарушений, остеопороза и его осложнений. Наиболее значимым фактором у пожилых людей являются падения и переломы. В этой связи важным становится разработка алгоритма лабораторного мониторинга этих нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. Цель данного исследования - разработать мониторинг лабораторной диагностики синдрома костно-минеральных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста хирургического профиля. В работе дано представление о биомаркерах, имеющих потенциальное клиническое значение для диагностики костно-минеральных нарушений и остеопороза.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, остеопороз, пожилые люди

ALGORITHM OF LABORATORY MONITORING IN SURGICAL PATIENTS WITH BONE-MINERAL DISORDERS AND OSTEOPOROSIS

Kurnosenko V.Y.

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow

The problem of diagnosis and treatment of elderly and senile patients in modern conditions is becoming more and more relevant. With age, the frequency of occurrence of mineral and bone disorders, osteoporosis and its complications increases. The most significant factor in the elderly is falls and fractures. In this regard, it is important to develop an algorithm for laboratory monitoring of these disorders in elderly and senile patients. The aim of this study is to develop monitoring of laboratory diagnostics of the syndrome of bone and mineral disorders in elderly and senile patients of surgical profile. The paper provides an idea of biomarkers that have potential clinical significance for the diagnosis of bone-mineral disorders and osteoporosis.

Key words: laboratory diagnostics, osteoporosis, elderly people

Введение. Синдром минеральных и костных нарушений (СМКН) — метаболическое заболевание скелета, частота встречаемости которого повышается с возрастом и характеризуется прогрессирующим снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Как видно из определения, в основе заболевания лежит потеря костной массы, которая происходит постепенно, скрытно и часто диагностируется уже в стадии остеопороза (ОП) после появления осложнений (переломов), что и дало основание называть остеопороз «безмолвной эпидемией». В условиях стареющего общества проблема диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста становится все

более актуальной. Стертость клинической картины у пожилых людей затрудняет диагностический поиск, а пациент обращается за помощью к специалисту на более поздних стадиях при развитии осложнений. Переломы у пациентов гериатрического профиля могут происходить даже при нормальной минеральной плотности костной ткани, поэтому, чем старше пациент, тем падения становятся все более значимым фактором риска переломов. Поэтому с целью определения тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста с костно-минеральными нарушениями и остеопорозом необходима диагностика этих нарушений.

Цель исследования.

Разработать мониторинг лабораторной диагностики синдрома костно-минеральных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста хирургического профиля.

Материалы и методы.

Всего было изучено 9143 единицы пожилых пациентов с целью выявления факторов риска развития остеопороза на базе ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, ГБУЗ МО ЛРБ № 2) г. Люберцы.

Статистическая обработка полученной информации осуществлялась путём вычисления ошибки средней арифметической (m), коэффициента Пирсона (t) и коэффициента корреляции (r) при вероятности безошибочного прогноза $P \geq 95\%$ с применением персонального компьютера с использованием пакетов анализа данных STATISTICA 5,0, SPSS-10,0.

Результаты и обсуждения.

Говоря о пациентах пожилого и старческого возраста, необходимо отметить, что в диагностике СМКН у пожилых пациентов должны широко использоваться различные маркеры, которые могут быть разделены на три большие группы, позволяющие определить тип нарушения минерального обмена и установить патогенетические механизмы его возникновения:

1. Маркеры костного ремоделирования.
2. Исследование различных гормонов, связанных с костным ремоделированием (эстрогены, паратиреоидный гормон, тиреоидные гормоны, кальцитонин, витамин D и его активные метаболиты и др.).
3. Концентрация электролитов (кальция, фосфора и магния), бикарбонатов в крови (мочи).

Алгоритм лабораторного мониторинга пациентов с костно-минеральными нарушениями и остеопорозом представлен на схеме (рисунок 1).



Рисунок 1. Алгоритм лабораторного мониторинга пациентов с костно-минеральными нарушениями и остеопорозом

При использовании гормон-заместительной терапии (HRT) уровни β-CrossLaps должны снижаться, по крайней мере, на 35%; антирезорбтивная терапия, отличная от HRT, может быть признана эффективной лишь при снижении уровней β-CrossLaps, как минимум, на 55% (рисунок 1).

Потери костной массы возникают в результате преобладания резорбирующих кость 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 нарушения костно-минерального обмена характерно увеличение таких маркеров резорбции, как пиридинолин, деоксипиридинолин, а также различной степени выраженности увеличение маркеров формирования костной ткани — остеокальцин, костная щелочная фосфатаза. По соотношению изменений маркеров

резорбции и формирования представляется возможным судить о скорости костных потерь, предсказать риск развивающегося перелома кости, при этом находят снижение остеокальцина и увеличение деоксипиридинолина и тартратрезистентной кислотой фосфатазы (рисунок 2).

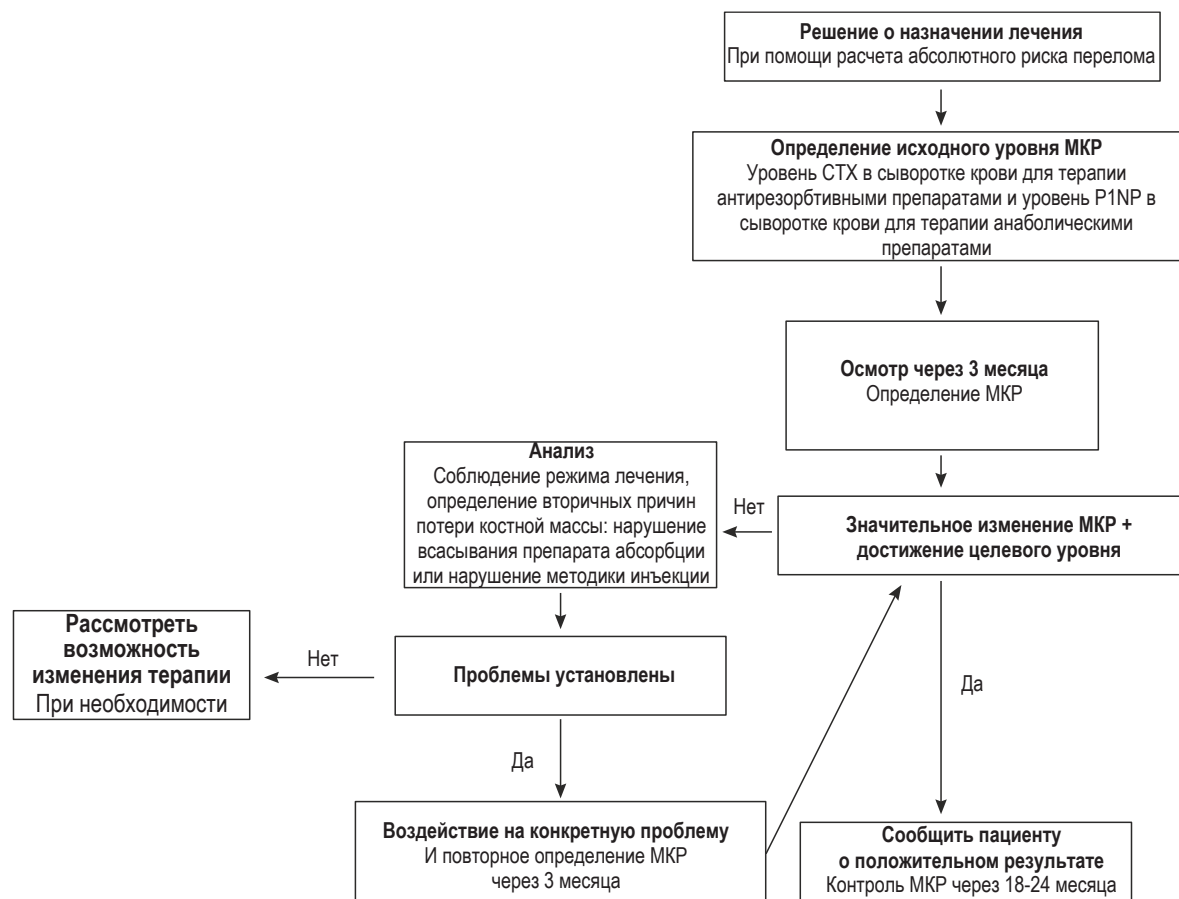


Рисунок 2. Алгоритм использования маркеров костного ремоделирования (МКР) для мониторинга лечения остеопороза.

Костные биомаркеры, или маркеры костногообмена, будучи продуктами костного матрикса или клеток кости, являются индикаторами костного метаболизма. Они считаются важным диагностическим средством в оценке синдрома костно-минеральных нарушений и лечении остеопороза. В ходе терапии, проводимой пациентам с остеопорозом, костные маркеры позволяют осуществлять мониторинг и соответствующее тестирование. Они также могут быть полезными в прогнозировании риска переломов. Международная организация по остеопорозу IOF (International Osteoporosis Foundation) предлагает использовать костные маркеры в соответствии с опубликованными рекомендациями [13].

В работе показано наличие прямой корреляции между снижением уровней костных маркеров и снижением риска переломов. Это является свидетельством того, что костные

маркеры способны корректно предсказать снижение риска переломов под воздействием терапии и определять некоторые показания к хирургической тактике лечения больных.

Кроме описанных выше маркеров в последние годы значительное внимание уделяется новым маркерам, имеющих потенциальное клиническое значение. Среди них стоит остановиться на изоформе 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP-5b), катепсине К (CatK), склеростине (SCL), Dickkopf-1 (DKK-1), активатор лиганда рецептора ядерного фактора NF-Карра В (RANKL) и остеопротегерин (OPG). В то же время более подробно стоит остановиться на изоформе 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP-5b), катепсине К (CatK), склеростине (SCL).

TRAP-5b продуцируется остеокластами и считается надежным маркером резорбции кости. Роль TRAP-5b в костном метаболизме до сих пор изучена недостаточно. Несомненно, что для проявления полной активности для TRAP-5b необходимо быть отделенным от катепсина К, но для объяснения ее роли в резорбции кости имеются две гипотезы: образование активных форм кислорода, способных разрушать матриксные белки или дефосфорилирование остеопонтина и сиалопротеина кости, что приводит к отделению остеопонтина от костной матрицы и миграции остеокластов на поверхность кости. TRAP-5b отражает количество остеокластов и, как было доказано, у женщин в постменопаузе этот биомаркер обратно коррелирует с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и прогнозирует повышенный риск перелома шейки бедренной кости или позвонков.

Как и другие биомаркеры резорбции кости или костеобразования, TRAP-5b может быть особенно полезна при мониторинге лечения остеопороза. В отличие от продуктов деградации коллагена, TRAP-5b не зависит от функции почек или печени, не обладает изменчивостью под влиянием циркадных ритмов и приема пищи. Совсем недавно был разработан автоматизированный метод определения TRAP-5b, который будет способствовать его использованию в клинической практике.

Катепсин К (CatK) относится к группе протеаз цистеина и содержится в остеокластах. CatK расщепляет тройную спираль коллагена I типа, а также C- терминальные и N- терминальные телопептиды коллагена. CatK необходим для процесса резорбции кости: у мышей при дефиците CatK развивается остеопетроз, тогда как у мышей с избыточной выработкой данного фермента имеется снижение объема губчатой костной ткани и усиление костного ремоделирования. Изолированное удаление CatK из остеокластов приводит к увеличению объема костной ткани, повышению показателя костеобразования, а также к увеличению количества остеокластов и остеобластов, а удаление этого фермента из остеобластов не влияет на костное ремоделирование или костеобразование.

Таким образом, CatK является интересной мишенью для терапии, поскольку его ингибирование может снизить резорбцию кости с сохранением костеобразования. Циркулирующие в сыворотке концентрации CatK являются низкими, что затрудняет их определение. Две формы, про-катепсин и активный катепсин, как правило, измеряются различными «общими» анализами, выполняемыми на автоматизированных аналитических системах ELISA, представленными на рынке. Лечение, направленное на снижение уровня катепсина К, воздействует на его активную форму.

Склеростин, представляющий собой белок, продуцируемый исключительно остеocytes костей скелета, является отрицательным регулятором костеобразования и снижает его за счет ингибирования пути Wnt: он ингибирует терминальную дифференцировку остеобластов и способствует их апоптозу путем высоко аффинного связывания рецепторов протеинов 5 и 6 (Lrp-5/6) с липопротеинами низкой плотности, представляющие собой корецепторы, которые активируют β -катениновый сигнальный каскад после сигнальных путей Wnt, являющийся мощным стимулятором костеобразования. Прекращение или ослабление транскрипции SOST, гена, отвечающего за выработку склеростина, приводит к склеростеозу и болезни Ван Бухема - заболеваниям, характеризующимся повышением костной массы. Склеростин подавляется ПТГ и также участвует в реакции остеocytes костной ткани на механическую нагрузку, что имеет фундаментальное значение для нормального развития и поддержания состояния скелета. Поскольку выработка фактора транскрипции SCL производится в костной ткани скелета, этот фактор стал перспективным целевым показателем для мониторинга лечения из-за ограниченной вероятности нецелевого воздействия.

В нашем исследовании была изучена взаимосвязь концентраций SCL с различными клиническими исходами при заболеваниях костей, например, при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, а также взаимосвязь этих концентраций с риском перелома у женщин в период постменопаузы. Однако определение фактора транскрипции SCL является довольно сложным, и представленные на рынке различные тесты показали, что они дают разные, иногда противоположные результаты. Было также установлено, что SCL накапливается при хронических заболеваниях почек, что затрудняет интерпретацию результатов у пациентов с почечной недостаточностью.

Программа рентгенологического обследования в основном позволяет диагностировать начальные формы остеопороза, а не синдрома костно-минеральных нарушений. При подозрении на ОП программа рентгенологического обследования должна включать рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях, обзорный

снимок костей таза с обоими вертелами бедер, снимки черепа в боковой проекции и кистей в прямой проекции.

В настоящее время самым надежным методом диагностики является метод количественной оценки костной массы — костная денситометрия, позволяющая диагностировать костные потери на ранних стадиях с точностью до 2-6% в разных участках скелета.

На сегодняшний день в ежедневной практике наибольшее распространение получили рентгеновская (гамма) и ультразвуковая денситометрия и количественная компьютерная томография (ККТ). Рентгеновские денситометры подразделяются на одноэнергетические (Single Photon Absorptionmetry, SPA, или с рентгеновским источником излучения — Single X-ray Absorptionmetry, SXA) и двухэнергетические (Dual Photon Absorptionmetry, DPA, или с рентгеновским источником излучения — Dual Energy X-ray Absorptionmetry, DEXA), среди которых, в свою очередь, различают периферические (p DXA) и аксиальные (s DXA).

Костная денситометрия позволяет точно измерить костную массу и плотность костной ткани, которые, как правило, выражают в показателях Z и T. Показатель Z представляет разницу между плотностью костной ткани у конкретного пациента и теоретической плотностью костей у здоровых людей того же возраста. Показатель T, который является более информативным, — разница между плотностью костной ткани у конкретного пациента и средней величиной этого показателя у здоровых людей в возрасте 40 лет.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика ОП проводится на основании T-критерия: в пределах нормы находятся значения, отклоняющиеся менее чем на -1 SD; значения < -1 SD, но > -2,5 SD классифицируются как остеопения; значения < -2,5 SD классифицируются как ОП. В референтных кривых, используемых в современных денситометрах, отклонение — 2 SD (T-критерий) соответствует примерно 80% пиковой массы.

Одной из главных задач интерпретации результатов денситометрии является оценка риска перелома в связи с конкретными значениями МПК, полученными при исследовании. По литературным данным, частота переломов позвонков увеличивается примерно в 2-3 раза при снижении МПК на 10% и составляет при МПК T= 90-80% — до 3%; T=80-70% до 10%; T=70-60% — до 30% .

Определение минеральной плотности кости (Bone mineral densitometry - BMD) является общепринятым стандартом для диагностирования остеопороза. BMD ниже, чем 2,5

стандартных отклонения от среднего значения для женщин в пременопаузе, указывает на остеопороз. Кость является метаболически активной и динамической тканью, которая подвергается постоянному ремоделированию. Повышенные уровни маркеров костной резорбции могут предсказывать значительные нарушения в костной массе задолго до выявления последних с помощью BMD.

Было показано, что высокие уровни костных маркеров сопряжены с реальной потерей костной массы. В противоположность современным биохимическим маркерам, BMD не способно прогнозировать будущую плотность кости. Более того, показано, что снижение риска переломов не всегда коррелирует с соответствующим увеличением BMD, тогда как костные маркеры могут показывать более высокие корреляции. Костные маркеры могут рано, уже через 3 месяца от начала терапии, обеспечивать информацию о ее эффективности.

Большинство лечебных мероприятий направлено на снижение резорбции кости (противорезорбтивное лечение бисфосфонатами или гормонзаместительная терапия), в то время как новейшие разработки основаны на анаболических эффектах (например, РТН и его производные). Однако зарегистрировать увеличение минеральной плотности кости с помощью денситометрии и оценить эффективность терапии возможно лишь спустя длительный период времени - приблизительно через 2 года после начала лечения. Вне зависимости от выбранного лечения, измерение BMD в целом непригодно для выявления пациентов, ответивших на лечение уже через год после начала терапии. Имеется множество причин для плохого ответа на лечение. Несоблюдение предписаний врача (несоответствие = пациенты принимают лекарства не регулярно, непостоянство = пациенты прекращают прием лекарств) является, возможно, наиболее частой причиной; среди других причин - плохое усвоение препарата или неэффективная терапия. Учитывая, что до 50% пациентов, леченых без эффекта, не были до конца последовательными в выполнении тех или иных врачебных требований, следует признать, что костные маркеры являются чрезвычайно ценным и эффективным средством ведения пациентов.

Перечисленные методы позволяют добиться высокой точности и воспроизводимости измерений (достаточным считается уровень 1-3%). Но на практике диагностическая значимость исследований аксиального скелета (s DXA) оказывается существенно выше, поскольку наибольшая частота переломов при ОП наблюдается в поясничном и нижнегрудном отделах позвоночника и в шейке бедра. Как правило, приборы SXA, p DXA и ультразвуковые предназначены для измерений плотности костей предплечья или пяточной кости. При оценке полученных результатов следует иметь в виду, что скорость изменений

минеральной плотности костей как вследствие заболевания, так и в ответ на проводимую терапию в предплечье существенно ниже, чем в аксиальном скелете.

При исследовании аксиального скелета корреляция между состоянием поясничных позвонков и бедра также наблюдается не всегда. По разным данным, противоречивость результатов этих исследований встречается в 7-17% случаев, причем чаще встречается ситуация, когда в проксимальных отделах бедра ОП обнаружен, а в позвонках (прямая проекция — AP Spine, L1-4) нет, чем наоборот, что может быть связано с большей частотой явлений, маскирующих ОП (остеофиты, кальцификаты в аорте и т. п.). Теоретически можно было ожидать, что у пациентов старше 65 лет в 5% случаев в боковой проекции выявляется ОП при завышенных значениях в прямой проекции, однако, по имеющимся данным, суммарная диагностическая чувствительность боковой проекции не выше, чем в прямой.

В ряде зарубежных стран перечень показаний к денситометрии определяется документами (законодательством), регулирующими вопросы медицинского страхования (в частности, в США — HCFA for Medicare Part B).

В нашем исследовании с учетом накопленных данных относительно риска костной травмы при ОП мы показали, что следует проводить скрининговые исследования у всех женщин в возрасте 45-55 (5 лет после менопаузы) и 65 лет.

Список использованных источников и литературы:

1. Белова К. Ю., Ершова О. Б. Организация медицинской помощи пациентам с тяжелым остеопорозом. Красноярск: научно-инновац. центр; 2016. - 162 с.
2. Кочиш А.Ю., Лесняк О.М., Иванов С.Н., Силиди И.Ю. Первый опыт организации в Санкт-Петербурге вторичной профилактики повторных остеопоротических переломов костей в рамках программы «промелей» Российской ассоциации по остеопорозу. Фарматека. 2014;(10):12-17.
3. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «сила в постоянстве»). Фарматека. 2008; 3:73-79.
4. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «остеоскрининг Россия» в действии. Фарматека. 2012;(6):90-93.
5. Поддубская Е.А., Косматова О.В., Скрипникова И.А. Приверженность лечению пациентов с остеопорозом и возможные пути ее повышения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008;(3):19-24.