

## Лабораторная диагностика

Добавляет  
ценность диагнозу



**СИНЭВО**  
медическа лабораторія

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

Ж.А. Климова, А.А. Зафт, ООО «Синэво Украины»; В.Б. Зафт, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

## Современная лабораторная диагностика остеопороза

**Остеопороз – это метаболическое заболевание костей, которое характеризуется уменьшением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, в связи с чем снижается прочность кости и повышается риск переломов [1]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопороз сегодня – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, раком и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.**

По данным ВОЗ, остеопороз является второй по значимости после сердечно-сосудистых заболеваний проблемой здравоохранения. Во всем мире примерно у каждой третьей женщины и каждого восьмого мужчины в возрасте старше 50 лет когда-либо в течение жизни имели место переломы костей, связанные с остеопорозом (рис. 1). Вследствие старения населения Земли ожидается, что количество случаев переломов шейки бедра увеличится с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн в 2050 г.

Потеря массы костной ткани происходит постепенно и часто диагностируется только после переломов. По мере увеличения продолжительности жизни риск развития остеопороза и переломов возрастает.

Ежегодно у 80 тыс. мужчин развивается перелом шейки бедра, и каждый третий из них умирает в течение года. Расходы на лечение остеопороза и обусловленные им переломы составляют в США 14 млрд долларов в год (стационарное лечение и уход медсестры на дому).

После наступления менопаузы у женщин отмечается максимальная скорость потери костной массы, которая достигает 2-5% в год. В итоге, к 70 годам у них теряется от 30 до 50% массы костной ткани. У мужчин эти потери составляют от 15 до 30%. Смертность в результате осложнений после перелома шейки бедра в популяции женщин европеоидной расы в возрасте старше 50 лет составляет 2,8%. Такой же процент смертности среди женщин с раком грудной железы.

### Классификация остеопороза

- А. Первичный остеопороз:**
1. Постменопаузальный остеопороз (1 типа).
  2. Сенильный остеопороз (2 типа).
  3. Ювенильный остеопороз.
  4. Идиопатический остеопороз.

### Б. Вторичный остеопороз:

- I. При заболеваниях эндокринной системы.
- II. Вследствие ревматических заболеваний.
- III. В результате заболеваний органов пищеварения.
- IV. Вследствие заболеваний почек.

- V. При заболеваниях крови.
- VI. Вследствие других заболеваний и состояний.
- VII. При генетических нарушениях.
- VIII. Вследствие приема некоторых медикаментов.

В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра различают остеопороз с патологическими переломами костей и остеопороз без патологических переломов.

### По морфологическим критериям:

1. Трабекулярный остеопороз.
2. Кортикальный остеопороз.
3. Смешанный остеопороз.

### По метаболической активности:

1. Остеопороз с высоким уровнем костного метаболизма.
2. Остеопороз с низким уровнем метаболизма костной ткани.
3. Остеопороз с нормальными показателями костного метаболизма.

Среди различных видов остеопороза преобладает первичный остеопороз (постменопаузальный и сенильный), составляющий 85% всех случаев. Среди видов вторичного остеопороза наиболее распространены стероидный остеопороз и остеопороз при эндокринных и ревматологических заболеваниях.

### Этиология

Факторы риска остеопороза:

- Немодифицируемые:
  - низкая минеральная плотность кости;
  - женский пол;
  - возраст старше 65 лет;
  - европеоидная раса;
  - в семейном анамнезе остеопороз и переломы при минимальной травме у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте старше 50 лет;
  - гипогонадизм;
  - системный прием глюкокортикоидов в течение более 3 мес;
  - предшествующие переломы;
  - иммобилизация.
- Модифицируемые:
  - индекс массы тела <20 кг/м<sup>2</sup> или масса тела <57 кг;
  - курение;

- низкая физическая активность;
- склонность к падениям;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- злоупотребление алкоголем.

### Патогенез

Остеопороз сегодня широко используется как модель фундаментальных исследований в изучении молекулярных механизмов межклеточного взаимодействия. Остеопороз – многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Ремоделирование костной ткани начинается с резорбции, осуществляемой в процессе остеокластогенеза с образованием полости резорбции. Остеобласты (ОБ) «атакуют» полость резорбции, где строят новый костный матрикс для последующей минерализации. Оба процесса костеобразования тесно связаны. Образование кости превышает резорбцию в течение роста скелета, и наоборот, резорбция превалирует в течение последующего периода жизни человека. Оба процесса костеобразования являются результатом тесного клеточного взаимодействия ОБ и остеокластов (ОК), которые берут начало от предшественников различных клеточных линий, а именно: ОБ –

из мезенхиальных стволовых клеток, ОК – из макрофагально-моноцитарных клеток крови.

Кость формируется остеобластами. Основная их функция – синтез остеоида (протеинового матрикса), который на 90-95% состоит из коллагена I-го типа, на 5% из белка остеокальцина и впоследствии минерализуется кальцием и фосфатом из внеклеточной жидкости. ОБ содержат фермент – щелочную фосфатазу, несут рецепторы к паратиреоидному гормону (ПТГ) и кальцитриолу и способны к пролиферации. Минеральная часть кости состоит из гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция, которые нековалентно связаны с белками органического матрикса.

Резорбция кости осуществляется ОК. Это подвижные клетки. Выделяя протеолитические ферменты и кислую фосфатазу, вызывают деградацию коллагена, разрушение гидроксиапатита и выведение минералов из матрикса. Имеется корреляция между активностью тартратрезистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови и выраженностью резорбтивных процессов в кости.

В норме оба процесса – образование и разрушение – уравновешены (рис. 4).

### Клиническая картина

Наиболее постоянный симптом – боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, в области тазобедренных суставов; возможны боли в области голеностопных суставов, ребрах, костях таза. Усиливаются при физической нагрузке, при изменении атмосферного давления, погоды.

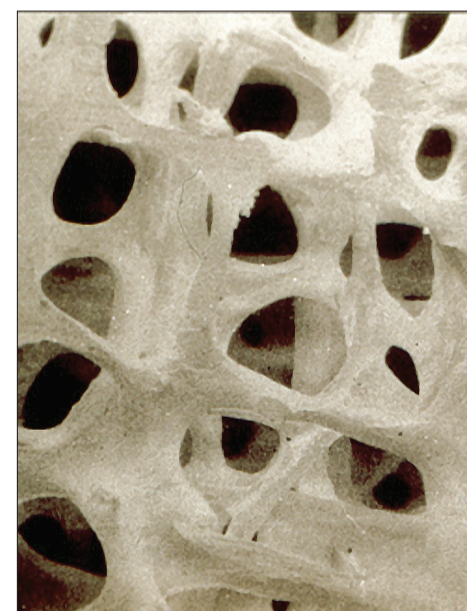


Рис. 2. Нормальная кость

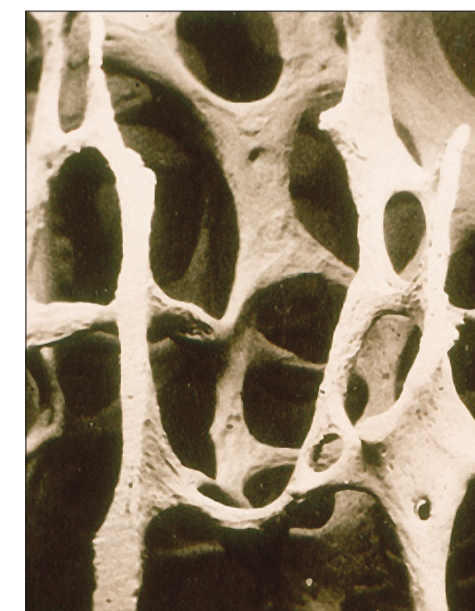


Рис. 3. Кость при остеопорозе

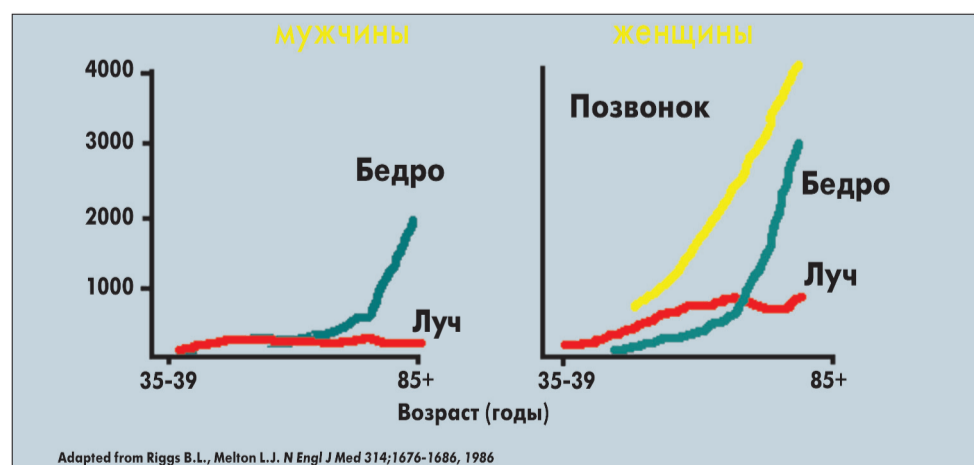


Рис. 1. Частота переломов на 100 тыс. населения в год

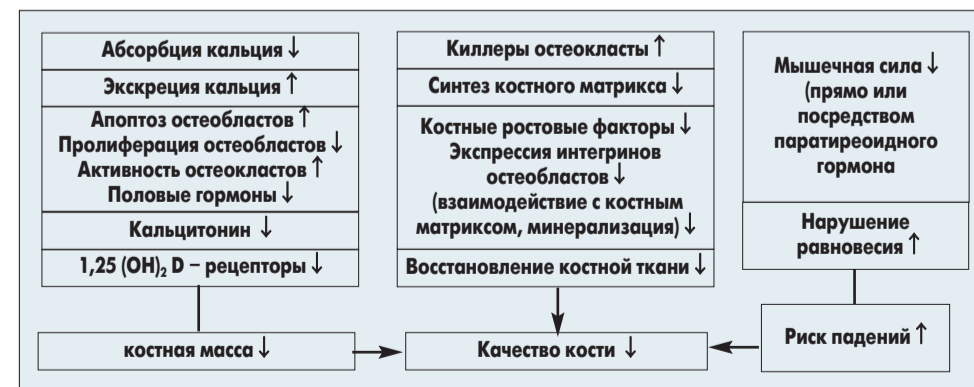


Рис. 4.

Продолжение на стр. 52.



## Лабораторная диагностика

**Ж.А. Климова, А.А. Зафт, ООО «Синэво Украины»; В.Б. Зафт, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев**

## Современная лабораторная диагностика остеопороза

Продолжение. Начало на стр. 51.

Боли в спине усиливаются по мере усугубления остеопороза позвоночника и при прогрессировании кифоза, в дальнейшем становятся постоянными в связи с перенапряжением мышц спины и связок позвоночника. В период возникновения перелома позвонков или ребер появляется острая боль в соответствии с локализацией перелома.

## Симптомы остеопороза

1. Чувство тяжести в межлопаточной области, общая мышечная слабость.
2. Снижение роста; при этом размах рук более, чем на 3 см превышает длину тела.
3. Болезненность при пальпации и поколачивании позвоночника, напряжение длинных мышц спины.
4. Изменение осанки больного (появление сутулости, «позы просителя»; при наличии деформированных позвонков усиливается кифоз грудного отдела позвоночника, развивается «вдовий горб» или «горб престарелых дам»; возможно усиление поясничного лордоза).
5. Уменьшение расстояния между нижними ребрами и гребнем подвздошной кости (за счет уменьшения длины позвоночника) и появление мелких кожных складок по бокам живота.
6. Переломы костей — наиболее демонстративный симптом остеопороза. При постменопаузальном остеопорозе наблюдается преимущественно потеря трабекулярной (губчатой) кости. Чрезвычайно характерны переломы тел позвонков. При I типе системного остеопороза (постменопаузальном) компрессионные переломы тел позвонков возникают в течение 10 лет после наступления менопаузы, их частота достигает максимума к 60-65 годам. Наиболее часто наблюдаются переломы с VI грудного до III поясничного позвонков. Диагноз перелома тела позвонка ставится на основании появления острой боли в соответствующем отделе позвоночника, резко усиливающейся при движениях и перкуссии этой зоны, а также рентгенографии позвоночника в двух проекциях.

Характерны также переломы луча в типичном месте — дистальном отделе (переломы Коллеса), их частота увеличивается у женщин в возрасте старше 45 лет.

На более поздних стадиях остеопороза часто наблюдаются переломы проксимального отдела бедренной кости (шейки бедра).

При стероидном остеопорозе часто возникают множественные переломы ребер.

При системном остеопорозе II типа (сенильном) наблюдаются потери как трабекулярной, так и кортикальной кости. Особенно характерны переломы проксимальных отделов бедра. Переломы шейки бедра связаны с кортикальным остеопорозом, а межвертельные — с потерей трабекулярного вещества.

Классическая клиническая триада остеопороза:

- боли в костях;
- переломы костей;
- изменение осанки и деформация скелета.

## Диагностика

На начальном этапе диагностики остеопороза выявляют факторы риска у пациента. К ним относятся следующие:

- низкое содержание кальция в рационе;
- дефицит витамина D;
- заболевания ЖКТ (снижение всасываемости кальция);
- ранняя менопауза;
- длительные периоды иммобилизации;
- длительный прием глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы;
- заболевания щитовидной железы, надпочечников, почек, печени;
- низкий индекс массы тела;

- вредные привычки (курение, алкоголь);
- низкая физическая активность.

Рентгенологические методы являются наиболее доступными и широко используются в клинической практике при исследовании костей. Однако при рентгенографии можно обнаружить наличие остеопении только при потере более 30% костной массы, поэтому с помощью этого метода чаще выявляют поздние признаки остеопороза — деформацию позвонков или переломы трубчатых костей.

Золотым стандартом диагностики остеопоротических изменений является рентгеновская денситометрия, однако данный метод доступен лишь пациентам крупных городов Украины.

Денситометрия — измерение плотности костной ткани, основано на измерении минерального компонента костной ткани — кальция.

В настоящее время для ранней диагностики остеопороза используют различные методы костной денситометрии, позволяющие выявить даже 2-5% потери массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или эффективность лечения. Применяются изотопные (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые методы. Наиболее универсальным является использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерить содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме. Стандартированными (автоматическими) программами для таких денситометров являются программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело».

Отсутствие всеобщей доступности дорогостоящего оборудования заставляет использовать альтернативные способы диагностики нарушений костного обмена.

С целью оценки метаболизма костной ткани применяются лабораторные методы диагностики.

Цель лабораторной диагностики — исключение заболеваний, проявлением которых может быть остеопения (остеомаляция, болезнь Педжета, костные метастазы, миеломная болезнь и др.), установление причин вторичного ОП, а также — метаболическая характеристика ОП. Последняя важна не только для постановки диагноза, но и для выбора метода адекватной терапии и оценки ее эффективности.

Основная цель ранней биохимической диагностики остеопороза состоит в оценке интенсивности костного метаболизма. Для этого используются специальные биохимические маркеры, которые можно разделить на три группы.

## Маркеры формирования костной ткани

**1. Остеокальцин** — основной неколлагеновый белок костного матрикса, который синтезируется остеобластами. Синтез остеокальцина зависит от витамина K и D, что до некоторой степени снижает чувствительность и специфичность определения остеокальцина как маркера метаболизма костной ткани. Но именно его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, поскольку остеокальцин крови — результат нового синтеза, а не освобождения его при резорбции кости. Он синтезируется остеобластами во внеклеточное пространство кости, часть попадает в кровотоки, где он и может быть проанализирован. Высокий уровень ПТГ подавляет выработку белка остеобластами, в результате чего снижается его концентрация в костной ткани и крови. По мнению многих авторов,

этот показатель «возможный» прогностический индикатор усиления заболевания костей. При первичном ОП выявляется как нормальный, так и слегка повышенный уровень ОКЦ. Повышенное его содержание при первичном ОП обнаруживают у лиц с высоким уровнем костного обмена [2, 3]. Повышенный уровень декарбосилированного ОКЦ может свидетельствовать об увеличении риска возникновения переломов бедра при сенильном ОП [2, 4].

**2. Кальцитонин (КТ)** — продуцируется парафолликулярными клетками щитовидной железы и оказывает следующее влияние на костную ткань и метаболизм кальция и фосфора:

- ингибирует деятельность остеокластов и тем самым резорбцию костной ткани;
- стимулирует деятельность остеобластов, синтез костного матрикса и отложение кальция в костях;
- снижает содержание кальция в крови, стимулируя поступление его в кости;
- ингибирует поглощение костями фосфора и снижает содержание фосфатов в крови;
- увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфора, натрия, магния, калия, воды;
- стимулирует превращение в почках неактивной формы витамина D<sub>3</sub> в биологически активную 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитриол) совместно с ПТГ [4].

**3. Костный фермент щелочной фосфатазы (остаз)** — показатель состояния костной ткани. Основные показания к применению: болезнь Педжета, опухоли кости и метастазы в костях, остеопороз [4].

## Показания к назначению исследования:

- Диагностика обменных заболеваний кости.
- Контроль эффективности лечения остеопороза.

## Повышение активности остазы:

- Патология костной ткани (с повышением активности остеобластов или распада костной ткани): болезнь Педжета (деформирующий остеоит), остеомаляция, болезнь Гоше с резорбцией костей.
- Гиперпаратиреоз.
- Рахит.
- Заживление переломов.
- Остеосаркомы и метастазы злокачественных опухолей в кости.
- Нарушения питания (недостаток кальция и фосфатов в пище).
- Физиологическое: у недоношенных, у детей в период быстрого роста, у женщин в последнем триместре беременности и после менопаузы.

## Снижение активности остазы:

- Гипотиреоз.
- Наследственная гипофосфатаземия (рецессивное аутосомальное заболевание, характеризующееся нарушением кальцификации кости).
- Нарушения роста кости (ахондроплазия, дефицит аскорбиновой кислоты).
- Недостаток цинка и магния в пище.

## Маркер формирования костного матрикса (Total PINP)

Это маркер активности метаболизма костной ткани в организме человека. Костный матрикс представляет собой систему, состоящую на 90% из коллагена I типа, который образуется из проколлагена I типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами. Total PINP высвобождается в межклеточное пространство и кровотоки в процессе образования коллагена I типа и встраивания его в матрикс кости, отражая таким образом активность формирования костной ткани [5].

## Основные показания к назначению анализа:

1. Оценка эффективности анаболической терапии остеопороза.
2. Оценка эффективности антирезорбтивной терапии остеопороза.
3. Оценка эффективности терапии других видов патологии костной ткани.

## Интерпретация результатов

## Повышенный уровень

1. Остеопороз.
2. Сенильный остеопороз.
3. Остеомаляция.

4. Несовершенный остеогенез.
5. Болезнь Педжета.
6. Почечная остеоидистрофия.
7. Метастатические поражения костной ткани.

**Интерферирующие факторы:** интерпретацию результатов у пациентов с нарушенной функцией почек следует проводить с осторожностью, поскольку может происходить снижение экскреции маркера с мочой и, следовательно, увеличение его уровня в сыворотке.

## Маркеры состояния обмена

**1. Паратгормон (ПТГ).** Оказывает регулирующее влияние на ремоделирование костной ткани, имея точками приложения своего действия кость, почки, желудочно-кишечный тракт (в присутствии витамина D<sub>3</sub> паратгормон усиливает всасывание кальция). Главным показанием к исследованию ПТГ является наличие гиперкальциемии или пониженное содержание фосфора в крови. При постменопаузальном ОП уровень ПТГ чаще нормальный или пониженный, а при сенильном и стероидном ОП, наоборот, — немного повышен.

**2. Кальций.** При первичном ОП уровень кальция в крови, как правило, в пределах нормы, хотя имеются отдельные сообщения о тенденции к его повышению при постменопаузальном ОП с высоким показателем костного обмена. Гиперкальциемия возможна у больных сенильным ОП при длительной иммобилизации после перелома шейки бедра. При первичном ОП гиперкальциемия характерна для тех его вариантов, которые характеризуются повышенным костным обменом.

**3. Фосфор.** При первичном ОП уровень фосфора в крови в большинстве случаев нормальный. Тенденция к его снижению отмечена у пожилых людей при сочетании ОП с остеомаляцией (остеопоромалиция). Для оценки почечной реабсорбции фосфора определяют его концентрацию в утренней моче.

**4. Витамин D общий.** Показатель, отражающий статус витамина D в организме. 25(ОН)D — основной метаболит витамина D, присутствующий в крови. Он образуется преимущественно в печени, при первой ступени гидроксирования витамина D, обладает умеренной биологической активностью. 25(ОН)D в крови переносится в комплексе с транспортным белком, может депонироваться в жировой ткани. Небольшая часть 25(ОН)D подвергается гидроксированию в почках с образованием более активного метаболита — 1,25(ОН)D. Паратгормон повышает образование в почках 1,25(ОН)D при снижении альтернативного, биологически неактивного продукта гидроксирования — 24,25(ОН)D. Две основных формы 25(ОН)D — холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) и эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>). D<sub>3</sub> образуется, главным образом, в коже под действием ультрафиолетовых лучей, в то время как источником D<sub>2</sub> служит только пища. Важно, что концентрация 25(ОН)D отражает вклад двух этих компонентов, обе формы витамина D в данном исследовании измеряются эквивалентно. Уровень 25(ОН)D считается лучшим индикатором статуса витамина D в организме. Основная роль витамина D в организме связана с регуляцией кальциевого обмена. Уровень витамина D может варьировать, в зависимости от возраста (у пожилых людей чаще наблюдается снижение уровня), сезона (выше в конце лета, ниже зимой), характера принимаемой пищи, этнической и географической популяции, наблюдается снижение содержания в крови витамина D при беременности. Помимо известной роли витамина D в кальциевом обмене, в исследованиях последних лет продемонстрировано, что достаточное количество витамина D связано снижением риска развития ряда онкологических заболеваний, сахарного диабета, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулеза.

Продолжение в следующем номере.