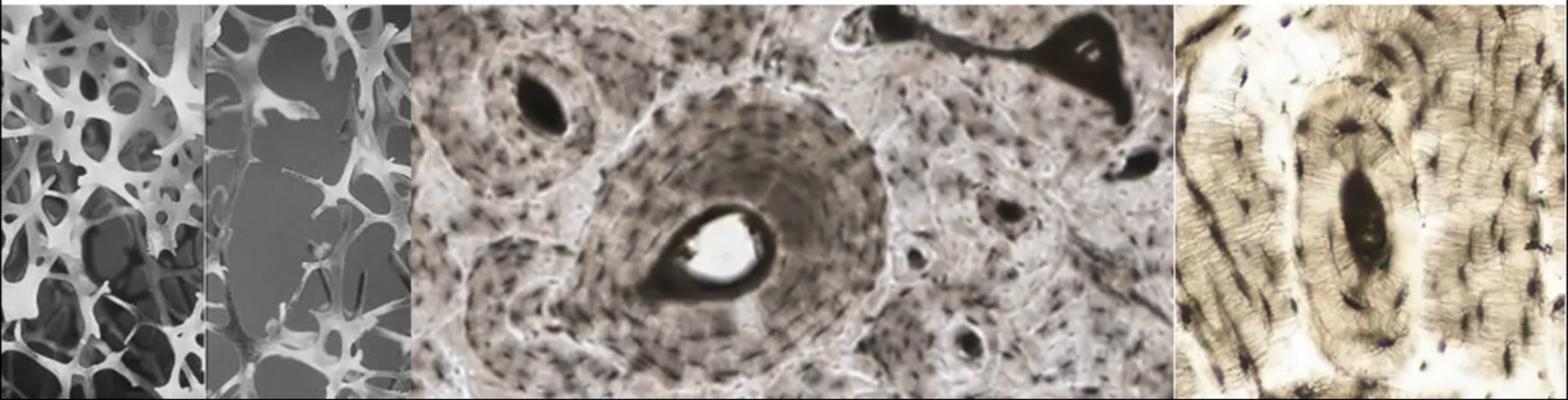
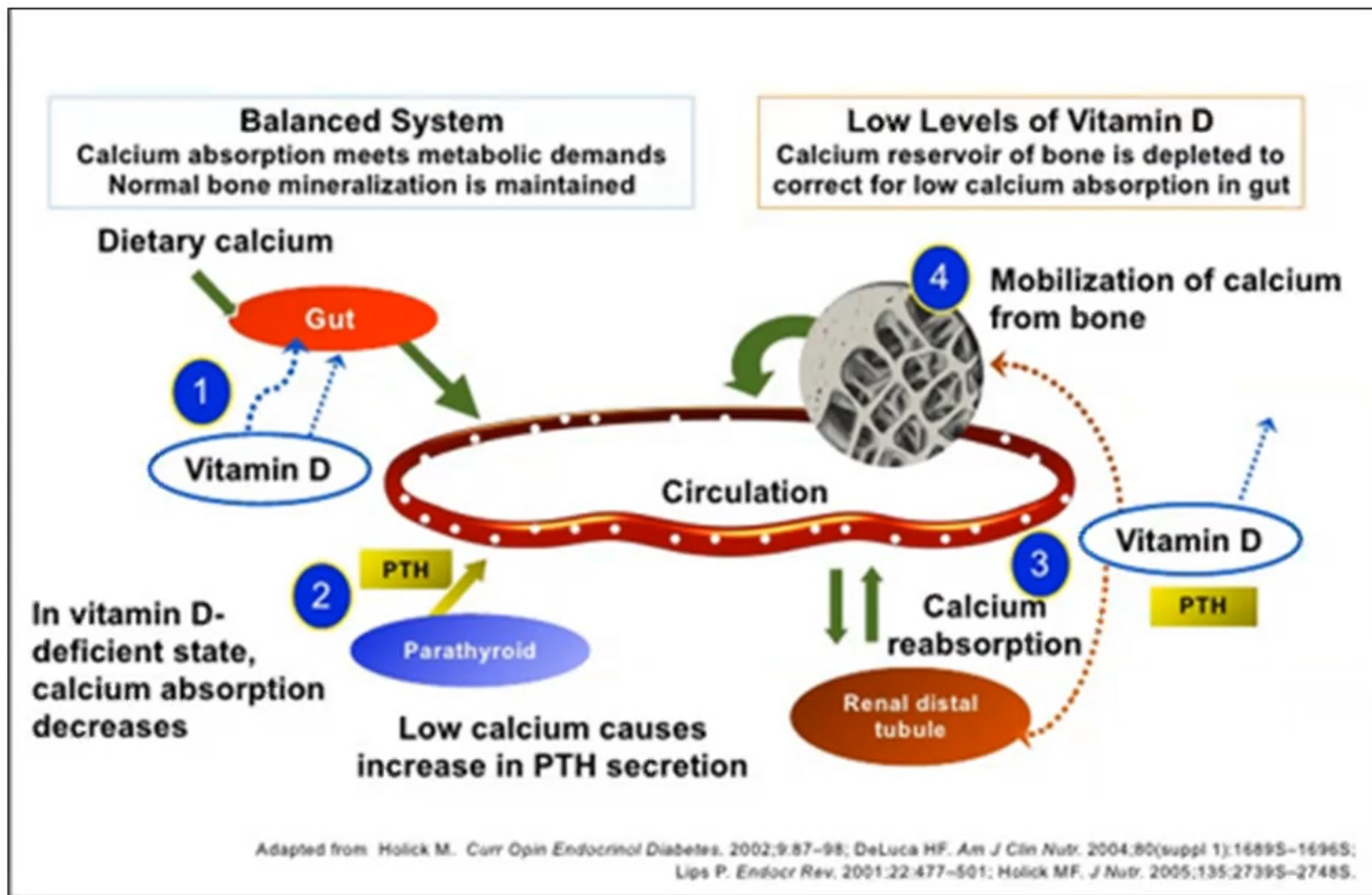


Біологічні маркери метаболізму кісткової тканини

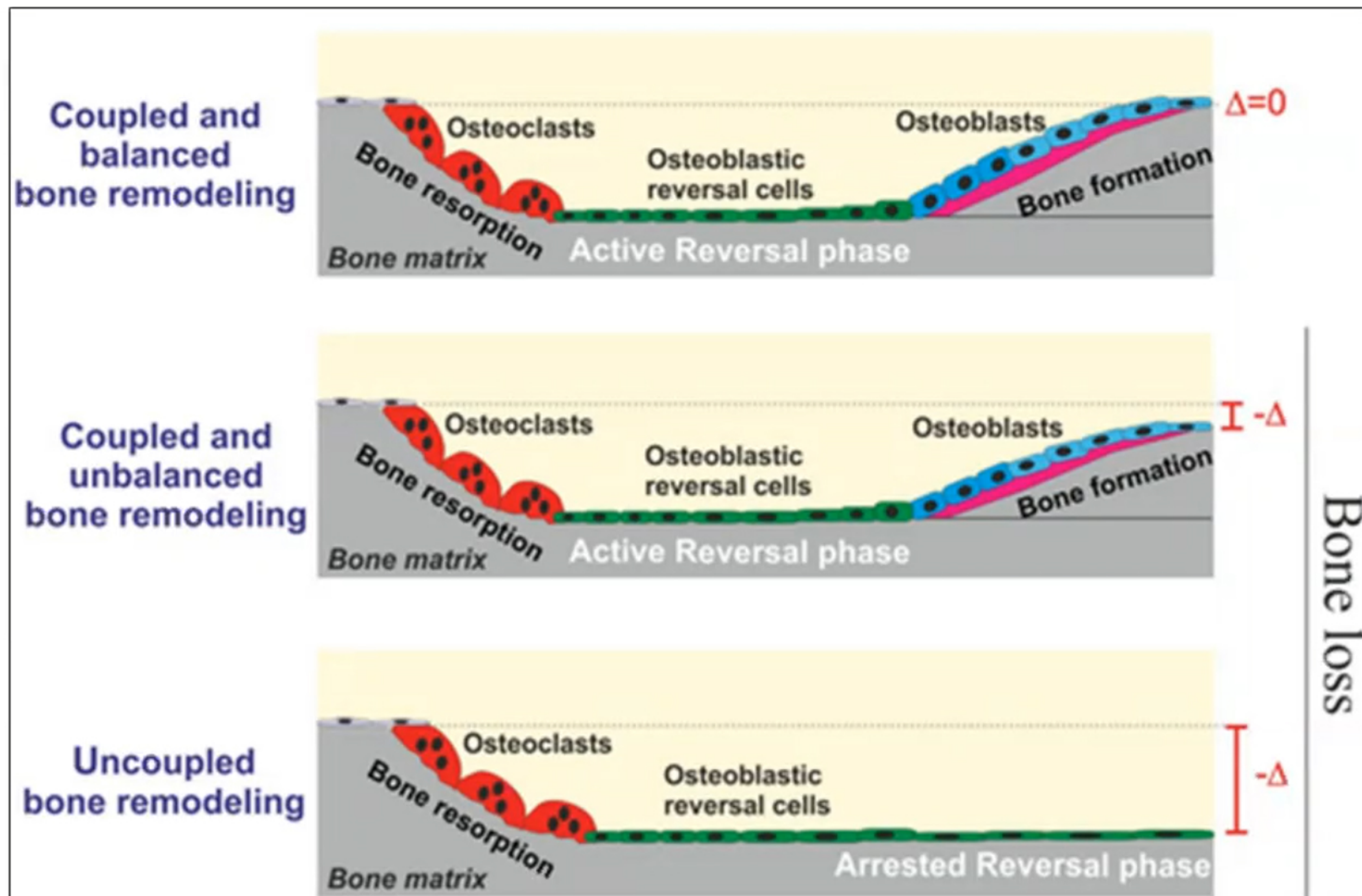
Д. мед.н., професор Березін О.Є.



Роль вітаміну D та паратіреоїдного гормону у регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу



Типи ремоделювання кісткової тканини



Патологічні стани та захворювання, які супроводжуються порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини

- Хронічне захворювання нирок
- Пері та постменопаузальний остеопороз
- Сенільний остеопороз
- Хвороба Педжета
- Первинний та вторинний гіперпаратіреоз
- Ожиріння, цукровий діабет
- Гіпогонадізм, склерокістозні яєчники
- Імобілізація та переломи кісток
- Ревматичні захворювання (остеоартроз, ревматоїдний артрит, серонегативні артрити)
- Синдроми дисплазії сполученої тканини
- Захворювання парадонту, у тому числі після імплантації штифтів
- Метастатичний рак
- Ятрогенні стани (лікування кортикоїдами, біфосфонатами [асептичні некрози], ПХТ)

Патологічні стани та хвороби, що асоціюються з остеопорозом

Фактори ризику	Генетичні фактори	Гіпогонадізм
Алкоголь	Гомоцистеїнурія	Анорексія
Падіння	Синдром Марфану	Аменорея
Збагачена сіллю дієта	Синдром Елерса-Данло	Рання менопауза
Низьке споживання кальцію	Хвороби накопичення (Гоше)	Гіперпролактинемія
Дефіцит вітаміну D	Порфірія	
Низька фізична активність	Склерокістозні яєчники	
Імобілізація	Глікогенози	
Підвищений рівень вітаміну А у сироватці крові	Сімейний анамнез щодо переломів	
Куріння	Синдром Менкеса	

Патологічні стани та хвороби, що асоціюються з остеопорозом

Ендокринні хвороби	Хвороби ШКТ	Інші захворювання
Ожиріння	Целіакія	Ревматоїдний артрит
Синдром Кушингу	Гастрити Синдром мальабсорбції	СЧВ
Цукровий діабет	Панкреатит з екзокринною недостатністю	Епілепсія
Гіпопаратіреодизм	Запальні захворювання кишківника	Спінальна атрофія
Тіреотоксикоз	Первинний біліарний цироз	Амілоїдоз
Автоімунний тиреоїдит	Оперативні втручання на ШКТ	Депресія
		Саркоїдоз
		ВІЛ / СНІД

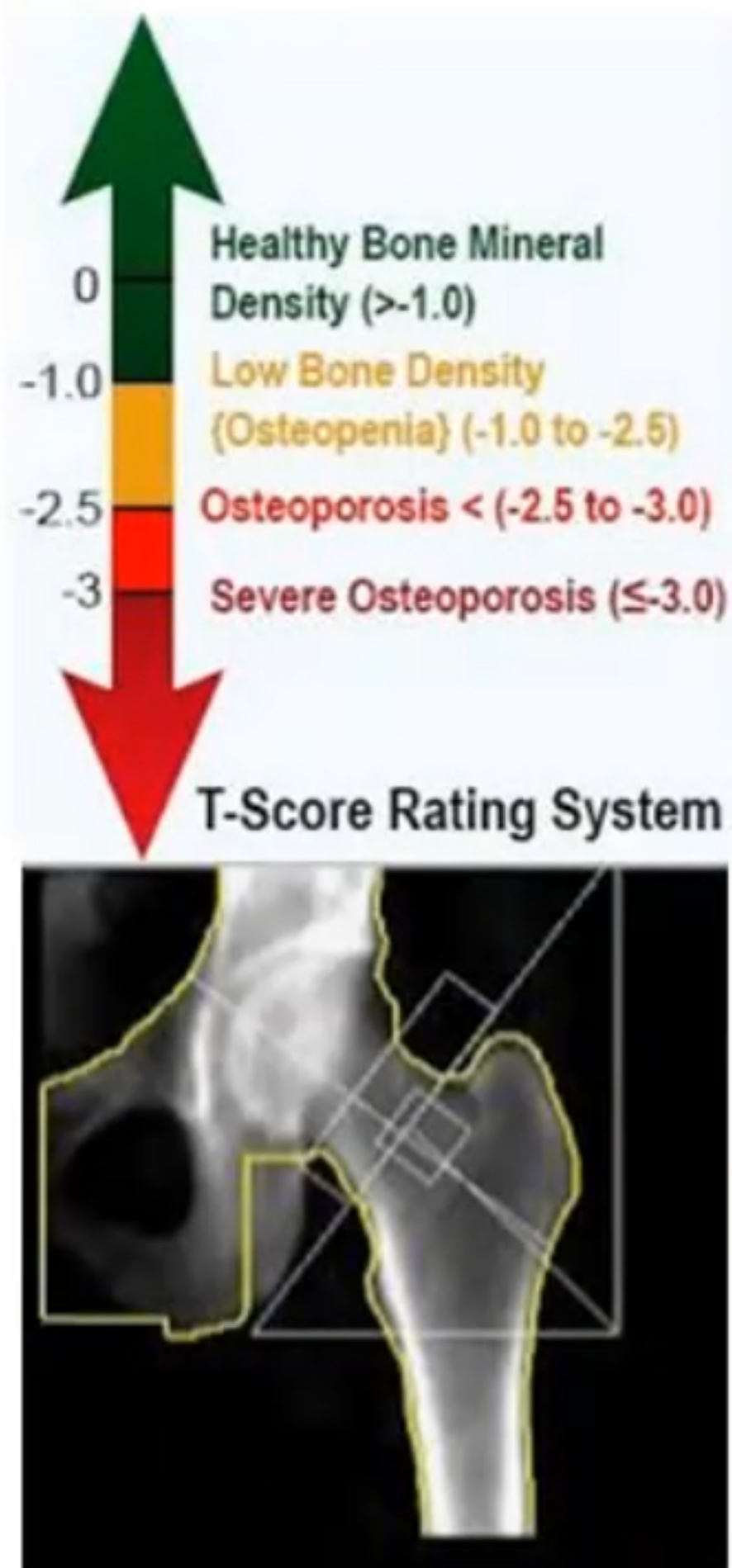
Хворі, які потребують вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (International Society for Clinical Densitometry, 2017)



- Дорослі з неміцним переломом
- Дорослі із захворюванням або станом, пов'язаним із низькою кістковою масою або втратою кісток
- Дорослі, які приймають ліки, пов'язані з низькою кістковою масою або втратою кісток
- Будь-хто, кого розглядають як кандидата для подальшої фармакологічної терапії остеопрозу
- Кожен, хто лікується від остеопорозу, для контролю ефективності лікування
- Хворі, які не отримують лікування за наявності доказів, що темпи втрат щільності кісткової тканини призведуть до лікування

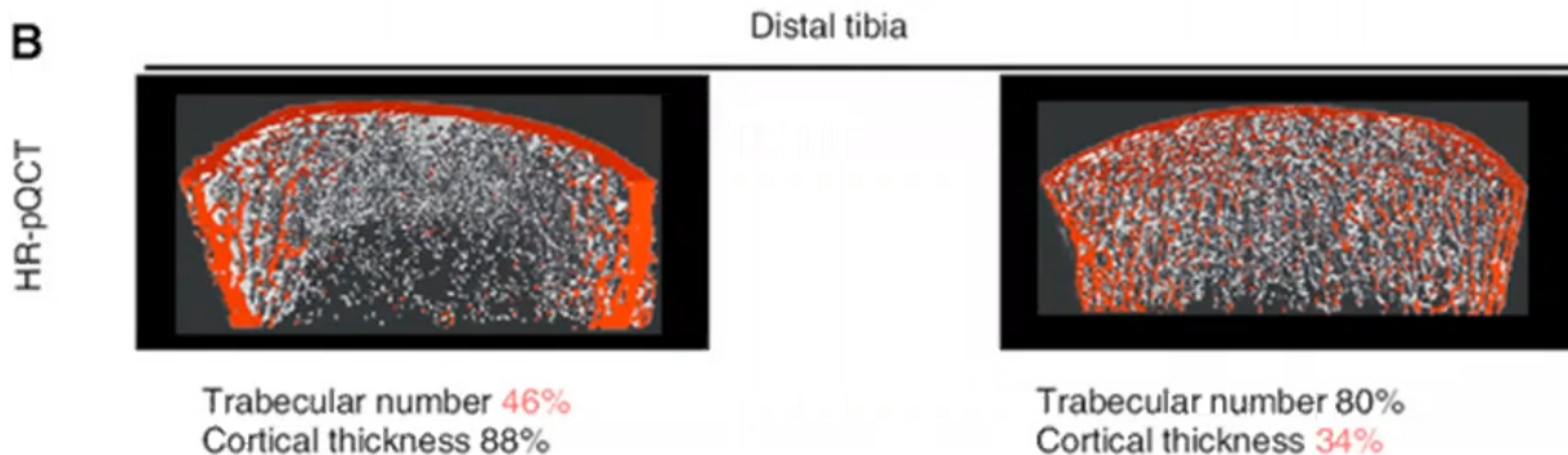
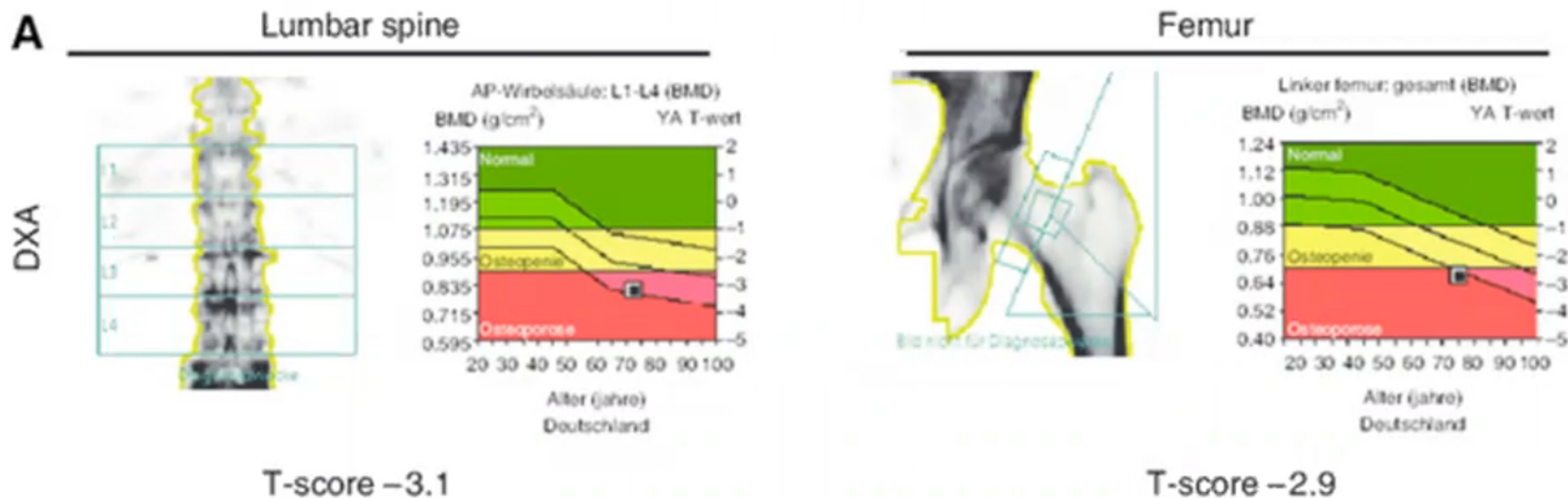


Чому визначення біологічних маркерів ремоделювання кісткової тканини важливо якщо є денсіометрія та двох-енергетична рентгенівська абсорбціометрія ?

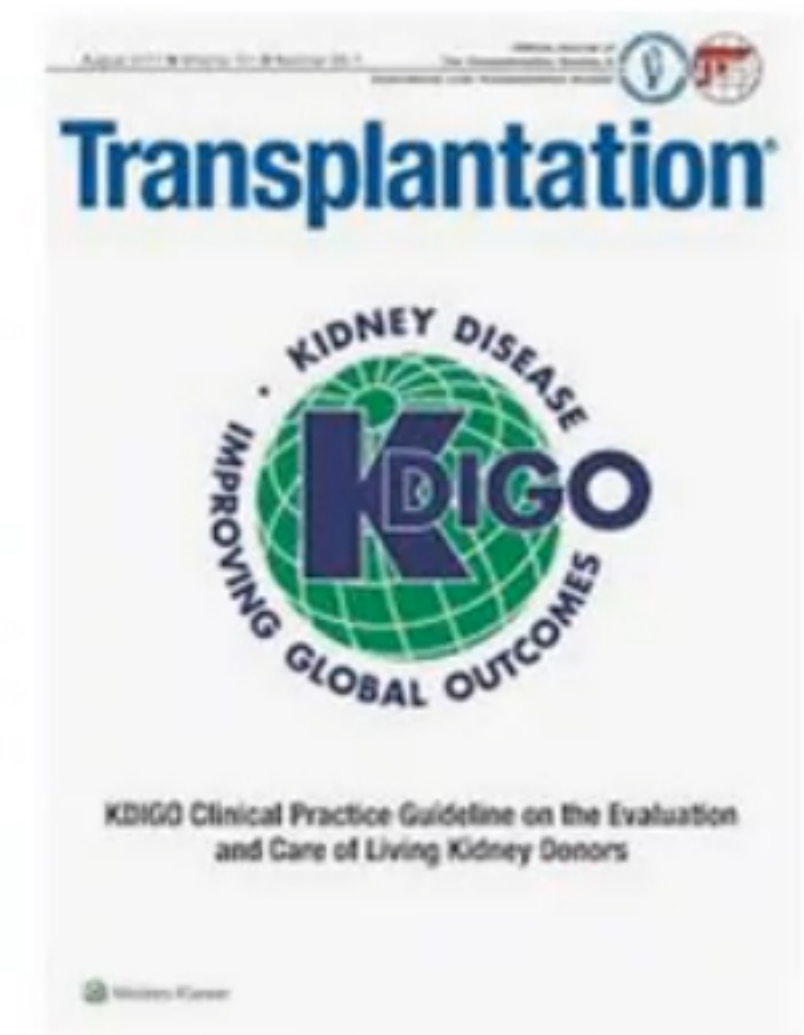
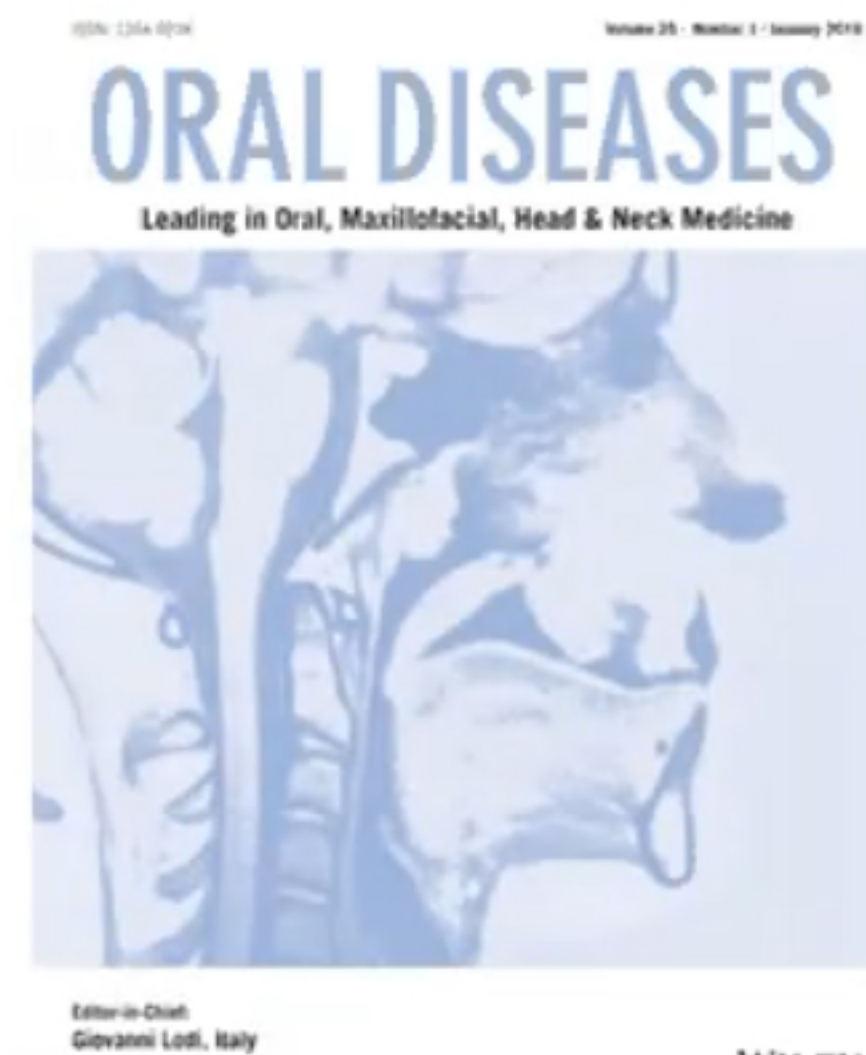


- Двох-енергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) є «золотим стандартом» методів кісткової денситометрії.
- При денситометрической оцінці рекомендується проводити дослідження поперекового відділу хребта і однієї або двох стегнових кісток.
- **Денситометрія не підходить для негайної оцінки адекватності лікування, тому що вловлює зміни в щільності кісткової тканини тільки через рік і більше.**
- В цьому плані динамічна вимірювання вмісту циркулюючих біохімічних маркерів кісткового обміну вже через 3-6 місяців після початку лікування анти-резорбційними препаратами може мати дуже велике значення для оцінки ефективності терапії

Не існує прямої кореляції між даними двох-енергетичної рентгенівська абсорбціометрії, ультразвукової денсіометрії та мінеральною щільністю кісткової тканини



Чи є інтернаціональні рекомендації щодо визначення маркерів ремоделювання кісткової тканини у хворих з остеопенією / остеопорозом або при будь-яких інших типах ремоделювання кісткової тканини ?



ORIGINAL ARTICLE

JBMR®

Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline

Stuart H Ralston,¹ Luis Corral-Gudino,² Cyrus Cooper,^{3,4} Roger M Francis,⁵ William D Fraser,⁶ Luigi Gennari,⁷ Núria Guañabens,⁸ M Kassim Javaid,⁴ Robert Layfield,⁹ Terence W O'Neill,^{10,11} R Graham G Russell,^{4,12} Michael D Stone,¹³ Keith Simpson,⁴ Diana Wilkinson,⁴ Ruth Wills,¹⁴ M Carola Zillikens,¹⁵ and Stephen P Tuck^{16,17}

Scottish Dental
Clinical Effectiveness Programme



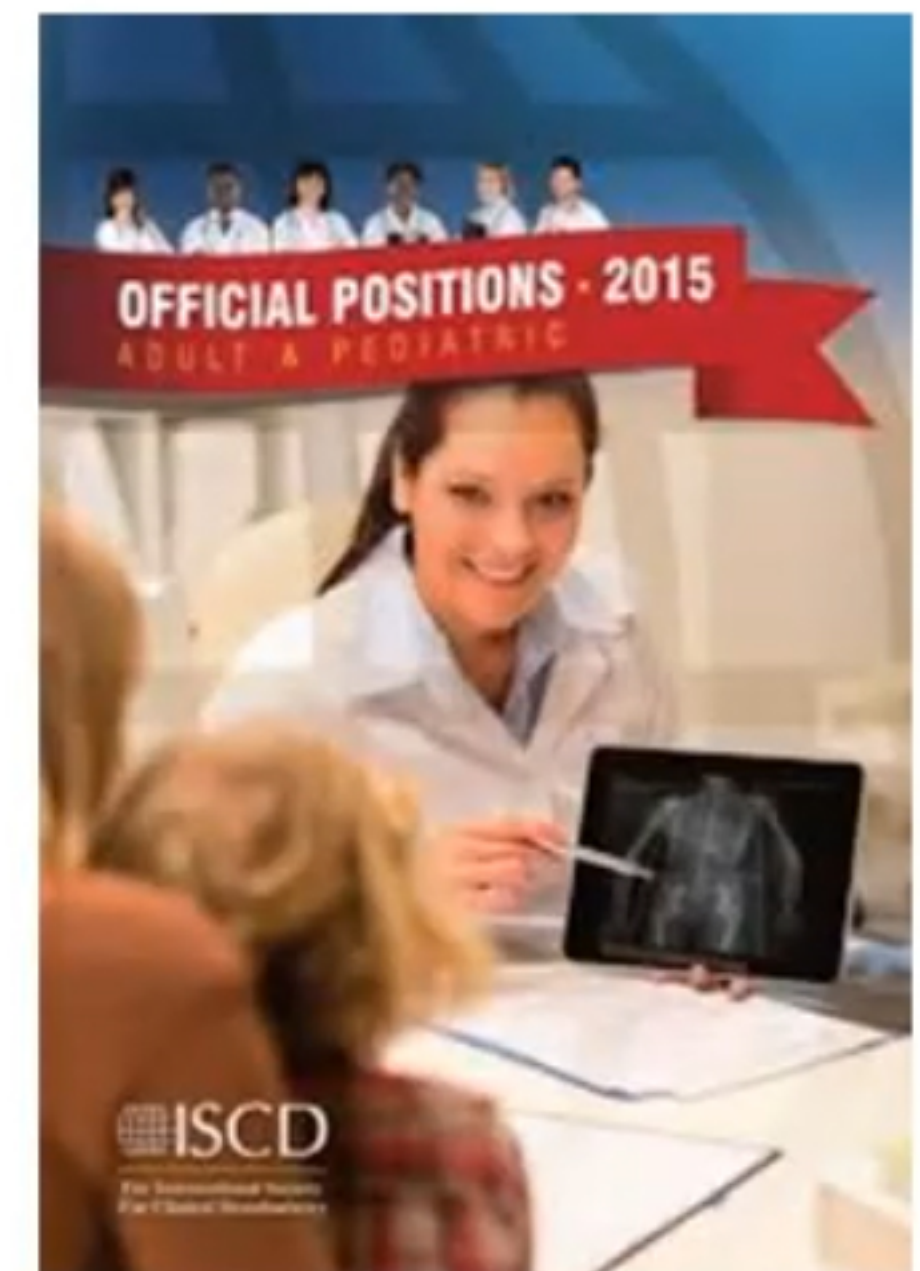
Перелік обов'язкових тестів, які потребує хворий на остеопороз

Кров або сироватка

- Загальний аналіз крові
- Рівень кальцію, креатинину, фосфору і магнію
- Печінкові тести
- ТТГ +/- вільний Т4
- **25 (ОН) D3**
Паратиреоїдний гормон
- Загальний тестостерон і гонадотропін у молодших чоловіків
- **Маркери ремоделювання кістяної тканини**
Електрофорез сироваткового білка
- Імунофіксація сироватки крові, легкі ланцюги сироватки
- Тканинні атиглютаміназні антитіла (IgA та IgG)
- Рівень заліза та ферритину
- Гомоцистеїн, Пролактин, Триптаза

Сеча

- 24-годинний сечовий кальцій
- Електрофорез протеїнів
- Рівень вільного кортизолу в сечі
- Гістамін сечі



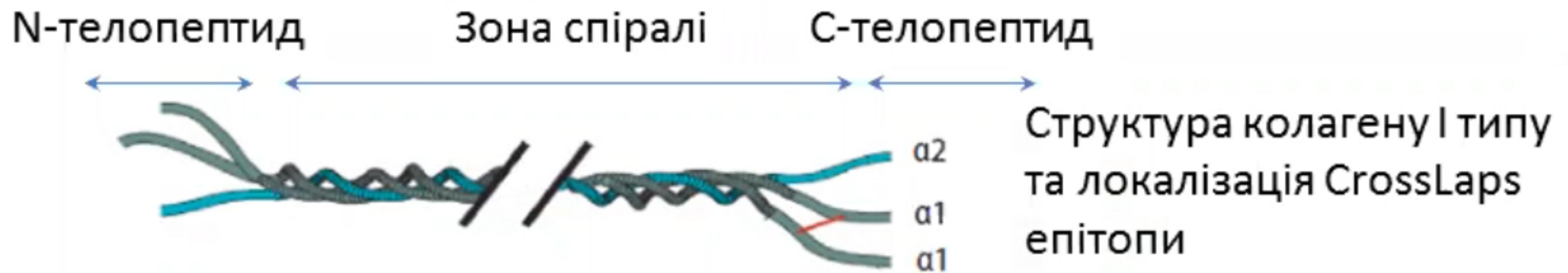
Що саме дозволяє визначати циркулюючі біомаркери метаболізму кісткової тканини ?

- оцінити стан кістки
- встановити швидкість обмінних процесів в кістковій тканині і темпи спонтанної втрати кісткової маси
- проводити моніторинг лікування остеопорозу анти-резорбційними препаратами
- прогнозувати ризик переломів при постменопаузальному та сенільному остеопорозі

Біомаркери ремоделювання кісткової тканини

Маркери трансформації	Маркери резорбції	Маркери регуляції обміну
кістково-специфічна лужна фосфатаза	піридинолін	активатор рецепторів ліганда NF-κB (RANKL)
остеокальцин	дезоксипіридолін	остеопротегерин
пропептиди проколагену I типу (P1NP і P1CP)	карбокси-кінцевий зшитий телопептид колагену типу 1	дикоф-1
	аміно-кінцевий зшитий телопептид колагену типу 1	склеростин
	гідроксипролін	
	гідроксилізін	
	тартрат-резистентна кислотна фосфатаза 5b (TRAP 5b)	
	кістковий сіалопротеїн	
	остеопонтин	
	Катепсин К	

Продукти деградації колагена I типу – С-телопептиди (S-CTX, CrossLaps™) – β CrossLaps™ і α CrossLaps™



Предбачуване використання

- Кількісне визначення продуктів розпаду С-кінцевих телопептидів колагену типу I в сироватці та плазмі людини
- Призначений для використання як ознака резорбції кісток людини (β CrossLaps™ і- для старої кістки, α CrossLaps™ – для відносно нової кістки)
- Моніторинг антирезорбційної терапії
 - Ідентифікація осіб, які не відповідають на лікування
 - Перевірка відповідності
 - Персоналізація режиму лікування (вибір дози та препарату)

Особливості та переваги

- Підходить для вимірювання різних типів проб (сироватка та плазма)
- Висока кореляція зі встановленим автоматизованим аналізом
- Відмінна чутливість та відтворювані результати
- Підтримується комплексним набором тестових наборів для формування кісток та резорбції

Продукти дегградації колагена І типу

Клінічне використання

BETA CrossLaps® (CTX-I) ELISA у сечі

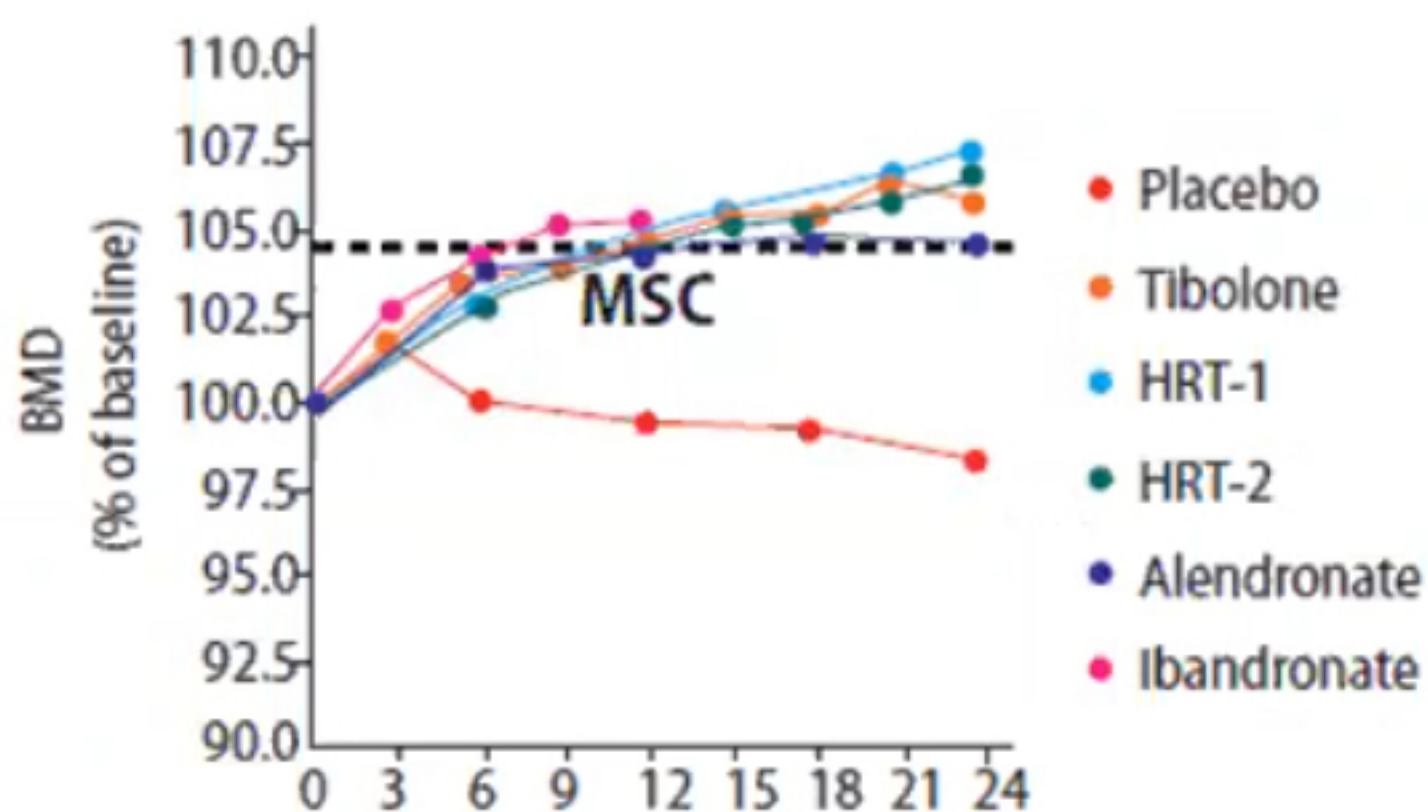
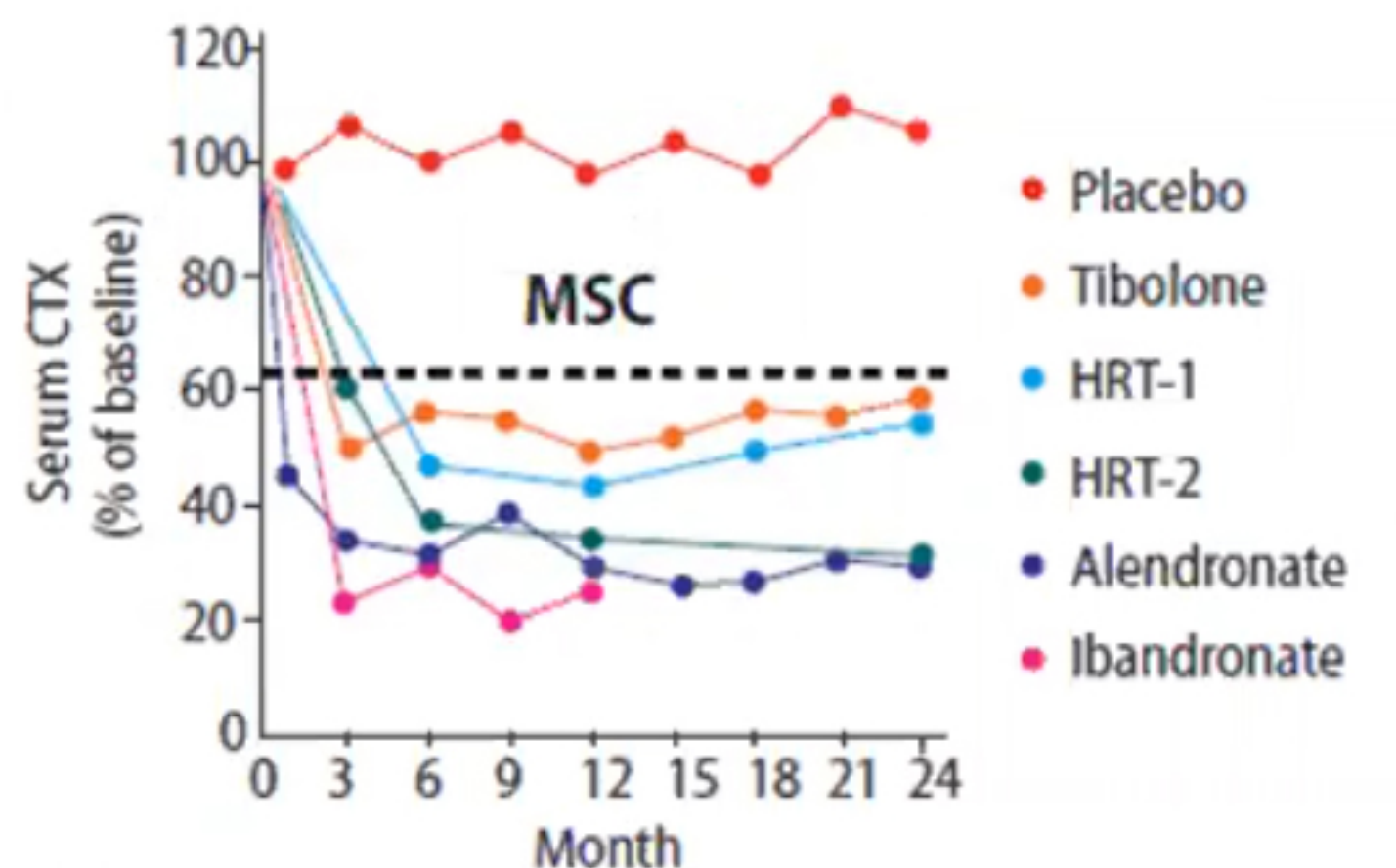
Передбачуване використання

- BETA CrossLaps® (CTX-I) - це імунологічний тест на ферменти для кількісного визначення продуктів деструкції С-кінцевих телопептидів колагену типу І в сечі людини.
- Він призначений для діагностики in vitro ступеня резорбції кісток людини як допоміжного засобу при наступних станах
 - Моніторингу змін кісткової резорбції
 - Прогнозування скелетної реакції (мінеральна щільність кісток) у жінок в постменопаузі, які проходять антирезорбційну терапію

Показання

- Моніторинг антирезорбційної терапії
 - Визначення хворих, які не відповіли на терапію
 - Оцінка комплаєнтності
 - Персоналізація терапій (визначення тривалості лікування та доз препаратів)
- Спостереження за окремими пацієнтами
- Прогнозування ризику переломів

Ефективність вимірювання продуктів деградації колагену I типу в сироватці та сечі



- CrossLaps підвищуються у крові при остеопорозі
- На протязі лікування CrossLaps вірогідно знижуються у крові вже через 2-3 місяці
- Хворі з підвищенням CrossLaps у крові мають в 2 рази вищий ризик переломів ніж ті, хто має нормальний рівень CrossLaps незалежно від даних DXA
- У сечі навпроти, вихідний рівень при остеопорозі знижений та зростає при лікуванні.
- При хворобі Педжета, мієломній хворобі, метастатичному раку, CrossLaps прогнозують відповідь на лікування

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (TRACP)

Передбачуване використання

- TRACP – це біомаркер активності остеокластів, якій існує у двох формах: TRAcP та TRAcP 5b.
- Призначений для використання як **показник резорбції кісткової тканини при моніторингу лікування препаратами, що пригнічують резорбцію кісткової тканини (бісфосфонатами, естрогенами та іншими), остеопорозі, хвороби Педжета і онкологічних захворювань з метастазами в кістку.**

Клінічне значення

- Єдиний маркер, що відображає деградацію кісток, якій підходить для використання у хворих з **нирковою дисфункцією**
- Єдиний маркер резорбції кісток, на який не впливає на **стан голодування**
- Підтримується всебічним портфоліо як маркер формування кісток, так і їх резорбції

Остеокальцин – маркер формування кісткової тканини

- Остеокальцин (кістковий глутамінової білок - BGP) - невеликий вітамін К-залежний не колагеновий білок, який є присутнім в кістковій і зубної тканинах.
- Остеокальцин синтезується остеобластами і включається в позаклітинний простір кістки, але частина синтезованого остеокальцину потрапляє в кровотік, де і може бути проаналізована.
- Високий рівень ПТГ у крові має інгібуючу дію на активність остеобластів, які синтезують остеокальцин, і знижує його вміст у кісткової тканини і крові.

Остеокальцин: кому та коли вимірювати ?

- Стратифікація жінок у групу високого ризику розвитку остеопорозу
- моніторинг кісткового метаболізму під час менопаузи і після неї, під час гормональної замісної терапії та терапії антагоністами гонадотропін рилізінг гормону
- Діагностика метаболічних порушень при гіпогонадізмі, ХХН, гіпо- та гіперкортицизмі
- Діагностика рахіту у дітей раннього віку
- Є діагностичним критерієм синдрому та хвороби Іценко-Кушинга

25-гідроксі вітамін D



- Циркуючий метаболіт вітаміну D
- Вимірювання загального 25-гідроксі вітаміну D в сироватці та плазмі людини.
- Результати слід використовувати разом з іншими клінічними та лабораторними даними, щоб допомогти клініцисту в оцінці достатності вітаміну D.

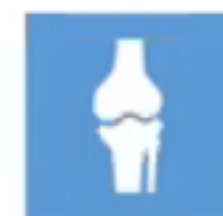
25-гідроксі вітамін D^S ІФА

- VDSP сертифікований ІФА тест
- Простежується до еталонного методу еталонного вітаміну ID-LC-MS / MS 25 (OH)
- Зручне поводження з реагентами; 45 хвилин у мануальному режимі.

25-гідроксі вітамін D PIA

- Рішення для лабораторій, яким потрібно підтримувати свою ліцензію на PIA.
- Низький об'єм проби, придатний для сироватки та плазми.
- 60 хвилин у мануальному режимі.

Кістково-специфічна лужна фосфатаза



Клінічне використання

Ostase® BAP ELISA

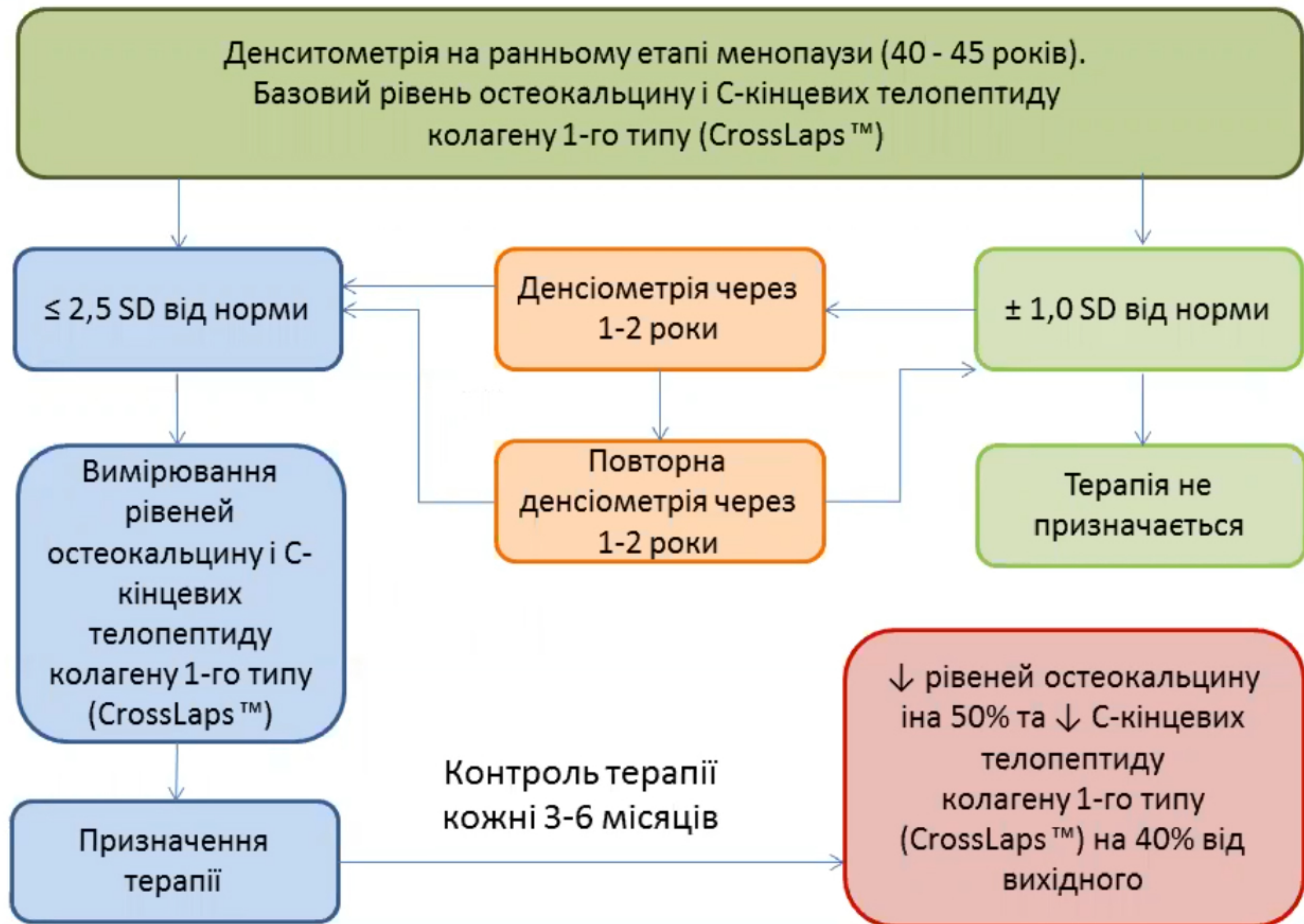
Передбачуване використання

- Кількісне вимірювання кістково-специфічної лужної фосфатази (bone-specific alkaline phosphatase - BAP), показника остеобластичної активності, в сироватці людини.
- Призначений для використання в якості допоміжного засобу для лікування постменопаузального остеопорозу та хвороби Педжета

Клінічні переваги

- Вимірювання активності ферментів
- Підходить для вимірювання різноманітних типів зразків
- Кістково-специфічна лужна фосфатаза має печінковий кліренс
- Рекомендовано міжнародним клінічним протоколом KDIGO у якості кісткового маркера пацієнтам із хронічною хворобою нирок

Алгоритм біомаркер-контрольованої стратегії лікування остеопорозу у жінок

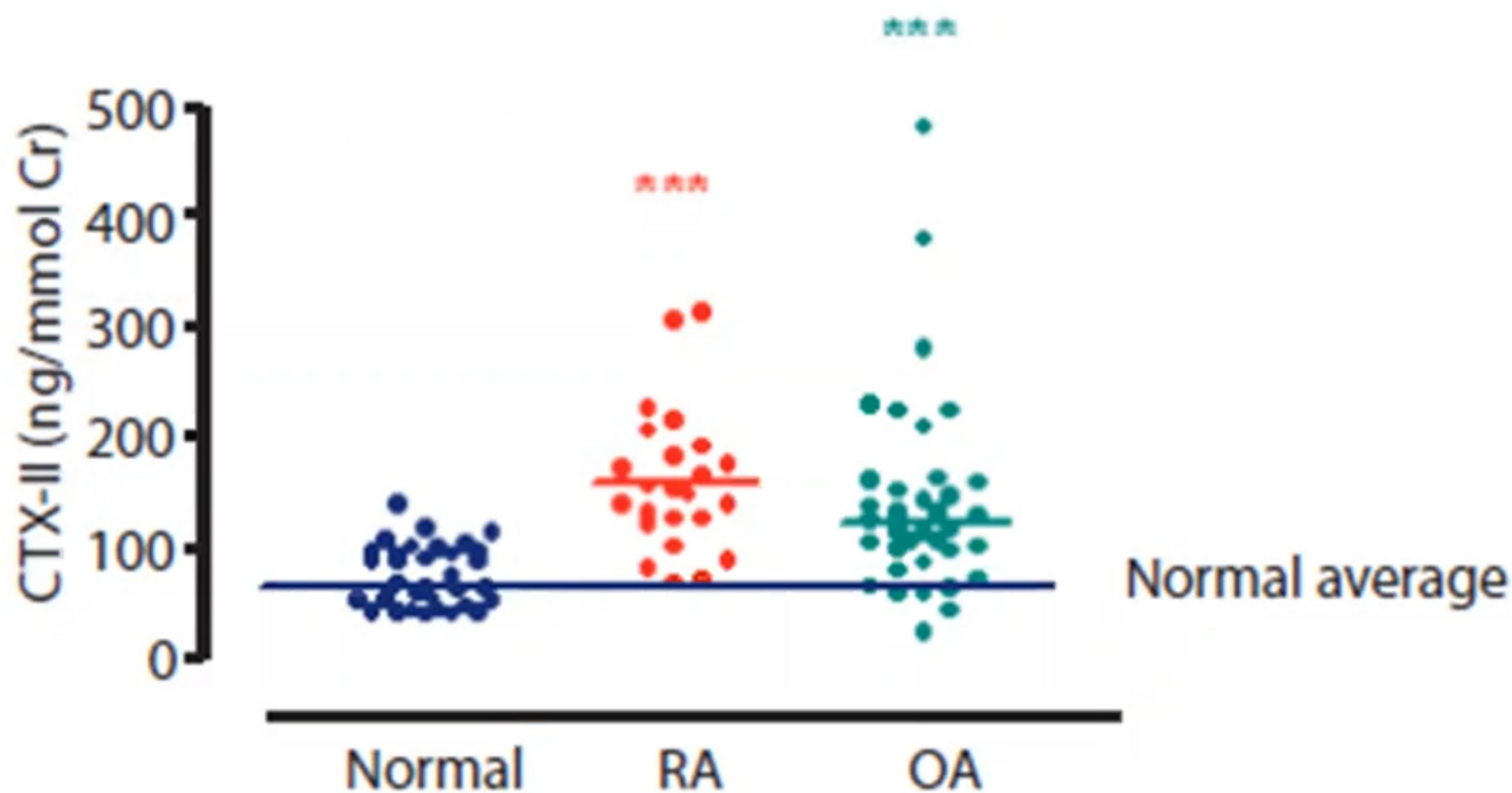


Біомаркери остеокластогенезу

- **sRANKL и остеопротегерин**
- **Dickkopf-1(Dkk-1)**

- Постменопаузальний і сенільний остеопороз
- Глюкокортикоїд-індукований остеопороз
- Захворювання з локальним ростом резорбтивної активності
- Моніторинг терапії мієломної хвороби, хвороби Педжета, метастатичного раку
- Деструктивні артрити
- Інші онкозахворювання

CartiLaps - продукти деградації колагена II типу – при оцінці вираженості деградації структурного компонента суглобового хряща.



CartiLaps суглобового корелюють зі структурним ураженням хряща

Циркулюючі біомаркери метаболізму кістяної тканини:
універсальний інструмент для діагностики, стратифікації та
оцінки ефективності лікування втрати кісткової маси та інших
типів ремоделінгу кісток

