

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Ларина В.Н.¹, Распопова Т.Н.², Барт Б.Я.¹

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва; ²ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1» Департамента здравоохранения Москвы, 117485 Москва

Для корреспонденции: Ларина Вера Николаевна — д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии № 1 лечебного факультета; e-mail: larinav@mail.ru

Представлены современные возможности комплексного обследования женщин с остеопорозом в амбулаторной практике с использованием разных типов специфических биохимических маркеров костного обмена, отражающих скорость и направленность процессов костного метаболизма. Рассматривается применение биохимических маркеров метаболизма костной ткани и остеопороза в совокупности с определением минеральной плотности костной ткани как дополнительного фактора для предсказания снижения плотности кости, дальнейшего возникновения переломов, а также для уточнения правильного выбора и эффективности антирезорбтивной терапии.

Ключевые слова: остеопороз; постменопауза; минеральная плотность кости; биохимические маркеры метаболизма костной ткани и остеопороза.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (3): 21—26.

POSSIBILITIES FOR COMPREHENSIVE LABORATORY EXAMINATION OF WOMEN WITH OSTEOPOROSIS ON AN OUTPATIENT BASIS

Larina V.N.¹, Raspopova T.N.², Bart B. Ya.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ²Diagnostic Center N 1, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Correspondence to: Vera N. Larina – MD, PhD, DSc; e-mail: larinav@mail.ru

The current possibilities for comprehensive laboratory examination of women with osteoporosis on an outpatient basis are discussed with reference to the use of different specific biomarkers of bone metabolism are discussed. The use of biochemical markers of bone metabolism and osteoporosis together with the determination of bone mineral tissue density as an additional factor for the prediction of bone density reduction and risk of fractures is considered. Such approach is believed to be instrumental for the correct choice and improvement of antiresorption therapy.

Key words: osteoporosis; postmenopause; bone mineral density; biochemical markers of bone tissue metabolism and osteoporosis.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (3): 21—26. (in Russian)

Международным фондом остеопороза определена глобальная проблема остеопороза — отсутствие своевременной диагностики, что главным образом объясняется неспецифичностью клинических проявлений заболевания, хотя существуют возможности диагностики остеопороза уже на доклиническом этапе. По данным Всемирной организации здравоохранения, определение минеральной плотности кости (МПК) как эквивалента количества костной ткани в настоящее время является стандартом для постановки диагноза «остеопороз». А двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия рассматривается как наиболее приемлемый метод диагностики из-за низкой радиационной нагрузки, доступной себестоимости и небольшого времени для сканирования пациента [1]. Этот метод имеет высокую воспроизводимость и способность определять МПК в важных с точки зрения риска остеопоротических переломов участках скелета — позвоночнике и бедренной кости. Однако низкая чувствительность методики при достаточно высокой специфичности свидетельствует о том, что при определении только МПК можно упустить возможность развития переломов в будущем [2].

В прошедшее десятилетие благодаря совершенствованию технологий появились данные, касающиеся специфических костных биомаркеров как дополнительного неинвазивного, быстрого, высокочувствительного диагностического инструмента при ведении больных с метаболическими заболеваниями кости. Несмотря на эти достижения, до сегодняшнего дня костные биомаркеры имеют ограниченное клиническое применение. Поскольку возможность применения костных биомаркеров для предсказания выраженности потерь МПК и риска остеопоротических переломов в клинической практике не была доказана, возможно из-за достаточно высоких индивидуальных колебаний их значений, в настоящее время маркеры синтеза и резорбции кости рекомендовано использовать для оценки скорости обмена костной ткани и спаренности процессов ремоделирования [3].

Структура и физиология костной ткани

Костная ткань является метаболически активной и динамической структурой, в которой в течение жизни происходит процесс образования новой кости, а также

процесс разрушения — резорбции старой кости, направленный на поддержание минерального гомеостаза, сохранение костной микроархитектуры и прочности. Костное ремоделирование как результат клеточного взаимодействия остеокластов и остеобластов является непрерывным, координированным и сопряженным процессом костной резорбции и костеобразования, в результате которого ежегодно обновляется около 20% костной ткани [4].

В возрастных изменениях костного скелета выделяют 3 периода. Первый период — это период достижения пиковой костной массы, который начинается внутриутробно и продолжается до закрытия эпифиза (до 16—25 лет). Пиковая костная масса зависит от генетических факторов, особенностей питания, эндокринного статуса, физической активности, стиля жизни и «здорового» детства [5]. Во втором периоде процессы костной формации и резорбции происходят с одинаковой интенсивностью. У женщин этот период продолжается в среднем до 40—45 лет, у мужчин — до 50 лет. В третьем периоде процессы резорбции превалируют над процессами костеобразования, что приводит к ускорению костного обмена и, как следствие, к уменьшению костной массы.

Кость представляет собой неоднородный материал и состоит из разных типов ткани; 70% костной массы имеет неорганическую, 30% — органическую природу. Неорганическая часть представлена особым типом фосфата кальция — гидроксиапатитом; органическая часть состоит в основном из коллагена типа I, остеокальцина и остатков протеинов. Основным компонентом, отвечающим за биохимические функции, структурную интеграцию кости, ее эластичность и гибкость, является коллаген. Субъединицы коллагена типа I образуют тройную спираль с «расплетенными» на концах нитями, названными телопептидами. Эти протеины богаты аминокислотами, лизином и пролином, которые частично гидроксилируются и могут использоваться для прочного поперечного связывания с соседними молекулами коллагена [6].

Клеточный компонент костной ткани представлен остеобластами, остеоцитами и остеокластами. Остеобласты синтезируют белки органического матрикса, способны к пролиферации и содержат костный изофермент щелочной фосфатазы (ЩФ), рецепторы паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитриола. Остеоциты представляют собой зрелые непролиферирующие клетки, которые располагаются в полостях новообразованной кости. Их функция направлена на поддержание целостности костного матрикса за счет участия в метаболических процессах, происходящих в межклеточном веществе костной ткани. Остеокласты — это многоядерные клетки, которые образуются в результате слияния гемопоэтических стволовых клеток моноцитарно-макрофагального ростка. На остеокластах присутствует Na^+, K^+ -АТФаза, и характерным для них является наличие рецепторов к кальцитонину. Основная функция остеокластов — резорбция костной ткани.

К межклеточным компонентам костной ткани относятся органический матрикс (коллаген типа I, альбумин, фетuin, остеокальцин, матриксный белок, содержащий γ -карбоксиглутамат, остонектин, тромбоспондин) и минеральное вещество (частично кристаллизованный гидроксиапатит, аморфный фосфат кальция).

Открытие сигнальной системы, состоящей из рецептора — активатора ядерного фактора κB (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина и являющейся регулятором процессов функционирования и апоптоза остеокластов, совершило революцию в понимании костного метаболизма и патофизиологии остеопороза [7].

Гликопротеин RANKL, продуцируемый остеобластными клетками и активированными Т-лимфоцитами, относится к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли и является ключевым фактором дифференцировки остеокластов. Его специфический рецептор RANK расположен на поверхности остеокластов, дендритных, гладкомышечных и эндотелиальных клеток [8]. Взаимодействие RANKL и RANK приводит к каскаде геномных трансформаций в костно-мозговых предшественниках остеокластов, превращающихся в преостеокласты и в дальнейшем в зрелые активные многоядерные остеокласты, осуществляющие резорбцию костной ткани. Параллельно с этим тормозится процесс апоптоза зрелых остеокластов. Остеопротегерин, синтезируемый остеобластными клетками, клетками стромы, эндотелоцитами и В-лимфоцитами, действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL. Благодаря блокировке взаимодействия RANKL с собственным рецептором (RANK) остеопротегерин угнетает формирование зрелых многоядерных остеокластов, нарушая процесс остеокластогенеза, и снижает активность костной резорбции [9, 10].

Нельзя не принимать во внимание участие в регуляции костного метаболизма паратиреоидного гормона, системных гормонов, инсулиноподобного фактора роста 1, фактора роста фибробластов, простагландина E_2 и интерлейкинов. К тому же костный метаболизм частично регулируется остеоцитами и высокодифференцированными остеобластами [6, 11].

Биохимические маркеры костного метаболизма

Использование биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза — важное дополнение к измерению плотности костной ткани. В отличие от денситометрии, которая констатирует состояние минерализации костной ткани на момент исследования, биохимические маркеры позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма.

Активность и функциональное состояние остеобластов оценивают по продуцируемым ими продуктам, к которым относятся ферменты, остатки протеинов, органические компоненты костного матрикса, цитокины. По количеству этих компонентов в сыворотке крови можно судить о процессе костеобразования [12].

Биомаркеры костного обмена, как правило, не явля-

ются специфическими, могут определяться как в крови, так и в моче, отражают метаболическую активность остеобластов или остеокластов, хотя некоторые из них, в частности остеокальцин, отражают оба процесса костного ремоделирования — синтез и резорбцию. Ряд маркеров могут свидетельствовать о метаболических процессах не только кости, но и других тканей организма. В связи с этим при интерпретации полученных результатов необходимо оценивать в первую очередь клиническую картину, природу и источник каждого маркера, учитывая влияние на них внескелетных процессов, происходящих в организме [13].

К наиболее часто применяемым в клинической практике маркерам костного формирования относятся остеокальцин, костный изофермент ЩФ (bALP), карбокси (P1CP)- и аминоксид (P1NP)-концевые пропептиды проколлагена типа I.

В процессе синтеза коллагена типа I высвобождается N-терминальный пропептид общего проколлагена типа I (P1NP). Под влиянием пептидаз глобулярные проколлагеновые аминоксид- и карбоксиконцевые пропептиды коллагена типа I (общий P1NP—N-концевой пропептид, P1CP—C-концевой пропептид) отщепляются от молекулы проколлагена, который при этом превращается в молекулу тропоколлагена. Поскольку пропептиды высвобождаются исключительно при образовании коллагена, их концентрация в сыворотке крови отражает раннюю фазу костной формации — синтез *de novo* коллагена типа I. P1NP имеет низкую внутрииндивидуальную вариабельность, что является его преимуществом перед другими маркерами, к тому же он относительно стабилен в сыворотке крови при комнатной температуре [14].

Остеокальцин представляет собой малый неколлагеновый протеин костного матрикса, который высвобождается в процессе образования или разрушения кости. Этот маркер отражает второй этап костеобразования — минерализацию синтезированного коллагена типа I [15]. Часть образованного остеокальцина из внеклеточной жидкости кости попадает в кровоток и подвергается протеолитической дефрагментации. Циркулирующий в крови остеокальцин имеет достаточно короткий период полувыведения и экскретируется из организма почками (благодаря клубочковой фильтрации и деградации в канальцах почек).

Большинство маркеров резорбции костной ткани являются продуктами деградации костного коллагена. К ним относятся N-терминальный телопептид (NTx) и C-терминальный телопептид молекул коллагена типа I (β -СТx) в сыворотке крови или моче; окси- и дезоксиридинолины, оксипролин и кальций в моче. Тартратрезистентная кислая фосфатаза (изоформа 5b) и катепсин K характеризуют активность остеокластов. Эти ферменты малоустойчивы при комнатной температуре, и их применение в клинической практике требует дальнейшего изучения. В настоящее время предпочтительнее определять сывороточные биомаркеры, поскольку это не требует больших временных затрат в отличие от

маркеров, которые определяют в моче, собранной, как правило, в течение 24 ч.

К маркерам гормональной и клеточной регуляции процессов ремоделирования кости относятся паратиреоидный гормон, половые гормоны (тестостерон; эстрадиол; глобулин, связывающий половые гормоны) и остеопротегерин. Последний играет ключевую роль в молекулярной регуляции остеокластогенеза и является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов и потому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. Роль остеопротегерина как биомаркера доказана в экспериментальных условиях и требует дальнейшего клинического изучения и подтверждения аналитической надежности [13].

Применение костных биомаркеров в клинической практике

На сегодняшний день возможность применения биохимических маркеров костного метаболизма для оценки уменьшения МПК и предсказания риска возникновения переломов в рутинной амбулаторной практике остается достаточно актуальной проблемой. Особенно это касается женщин в период пре- и постменопаузы, когда необходимо не только оценить риск развития и прогрессирования остеопенического синдрома, но и своевременно контролировать эффективность антиостеопоротической терапии [3].

Интересно, что остеопороз не удавалось диагностировать с помощью определения МПК примерно у 50% женщин, у которых в дальнейшем возникли переломы при минимальной травме. Этот факт является достаточно весомым аргументом в пользу того, что костные биомаркеры наряду с возрастом, массой тела, семейным анамнезом, МПК могут эффективно и своевременно выявлять лиц с высоким риском переломов при остеопорозе [16].

В настоящее время существуют данные, полученные в ряде одномоментных и проспективных исследований по лечению остеопороза, свидетельствующие об ассоциации повышенных уровней костных биомаркеров с низкой МПК и риском переломов бедренной кости и позвонков [17—20]. Доказано, что риск переломов возрастает более чем в 2 раза у женщин при наличии повышенного уровня нескольких маркеров резорбции костной ткани [21].

В исследовании O. Löfman и соавт. [22] изучена связь между маркерами костного обмена (сывороточных ЩФ и остеокальцина, гидроксипролина и кальция в моче), МПК, возрастом и длительностью менопаузы у 429 женщин с пре- и постменопаузой в возрасте от 21 года до 79 лет (в среднем 50 лет). Наблюдение фокусировалось на изменениях МПК и на возможностях костных маркеров предсказывать в будущем потерю костной массы. В начале наступления менопаузы наблюдалось повышение концентрации всех изучаемых маркеров, а во время постменопаузы — снижение уровня ЩФ и кальция до пременопаузального уровня, в то

время как уровень остеокальцина и гидроксипролина оставался повышенным в течение 15 лет после наступления менопаузы. Также исходно наблюдалась обратная корреляционная связь между костными маркерами и костной массой независимо от выбранного маркера и участка скелета ($r = -0,14$ — $-0,46$, $p < 0,05$). Корреляция между уровнем ИФФ, остеокальцина, гидроксипролина и последующей потерей костной массы в течение 5 лет была статистически значима для лучевой кости ($r = -0,23$ — $-0,36$, $p < 0,01$). Исходные уровни всех биомаркеров коррелировали с МПК во всех участках скелета через 5 лет наблюдения. Возможность маркеров прогнозировать индивидуальную потерю костной массы была оценена в многофакторном регрессионном анализе, который включал исходную МПК, возраст, индекс массы тела как независимые переменные. ROC-анализ показал, что костные маркеры способны предсказывать перелом предплечья с вероятностью до 76%, бедренной кости — до 55% и тел позвонков — до 65% [22].

Эти данные поддерживают гипотезу о применении маркеров костного метаболизма как дополнительного фактора для прогнозирования снижения плотности костной ткани, дальнейшего возникновения переломов, а также для уточнения правильного выбора терапии. Комбинация маркера костной резорбции с МПК является лучшим предиктором перелома, чем единственный параметр костного маркера или МПК, поэтому эти показатели оценки костной ткани являются взаимодополняемыми.

В исследовании P. Ravn [23] уровень остеокальцина и β -СТх имел обратную ассоциацию с МПК и у женщин в пременопаузе был ниже, чем в период постменопаузы. Повышение содержания этих маркеров отражало небольшую потерю костной массы в некоторых отделах бедренной кости. С наступлением менопаузы костные маркеры имели тенденцию к увеличению параллельно с началом потери костной массы и одновременно наблюдалась отрицательная ассоциация с массой кости. Результаты работы свидетельствовали о повышении костного обмена в период постменопаузы, так как биохимические маркеры были выше у женщин со сниженной МПК, находившихся в этом периоде. Результаты настоящей работы показали центральную роль повышения костного обмена в потере костной массы и развитии остеопороза у женщин в период постменопаузы, а С-концевой телопептид коллагена типа I и остеокальцин оказались надежным инструментом для мониторинга и предсказания эффективности лечения остеопороза бисфосфонатами. Через 6 мес от начала терапии бисфосфонатами наблюдалось снижение концентрации сывороточного телопептида на 40%, а остеокальцина — на 20%, что предсказывало эффективность подобранной терапии и предотвращение потери костной ткани [23].

Поскольку установлена связь между риском перелома и МПК, обычно для контроля оценки проводимой терапии рекомендуется исследование МПК [1, 16]. Однако изменение МПК можно обнаружить лишь через

1—2 года от начала лечения. Костные маркеры имеют ошибку точности около 14% (внутрииндивидуальные колебания), поэтому минимальные изменения должны составлять 30—35% для того, чтобы рассматривать их как статистически значимые. Эти изменения регистрируются довольно рано — через 3 мес от начала антирезорбтивной терапии. В этом аспекте костные маркеры имеют преимущество перед определением МПК, поскольку они являются достоверными индикаторами эффективности терапии уже на ранних этапах от ее начала, включая и немедикаментозное лечение в виде здорового питания, обогащенного кальцием и витамином D [24, 25]. Пациенты, получающие положительную информацию благодаря применению костных биомаркеров, могут уже через 3 мес от начала терапии убедиться в ее эффективности и положительном влиянии на костный метаболизм. Благодаря этому пациент становится более терпимым и приверженным к рекомендуемой терапии.

Таким образом, биомаркеры синтеза и резорбции костной ткани могут использоваться для оценки костного метаболизма у женщин в постменопаузе. Повторное определение костных биомаркеров через 3 мес от начала лечения рекомендовано использовать для оценки эффективности терапии. Изменение биомаркеров на 30% и более в сравнении с исходным показателем (снижение при антирезорбтивной терапии и повышение при лечении терипаратидом) свидетельствует о хорошей эффективности лечения. Благодаря получению положительной информации рекомендовано мониторинг биомаркеров костного обмена для повышения ответа на терапию у пациента [3, 5]. Необходимо отметить, что костные биомаркеры без денситометрии неприменимы для диагностики остеопороза, а диагноз остеопороза может быть поставлен лишь на основании совокупности данных, полученных при комплексном обследовании пациента.

Аналитические характеристики костных биомаркеров

При использовании биохимических костных маркеров необходимо учитывать вариабельность результатов теста, которая может быть обусловлена разными причинами (ответом пациента на проводимое лечение, непосредственно самим заболеванием, фазой менструального цикла, аналитической стабильностью, биологической вариабельностью, циркадными ритмами, пищевыми продуктами, медикаментозной терапией, включая и антирезорбтивную, заболеваниями печени и почек). Для минимизации вариабельности и повышения аналитической надежности результатов необходимо проводить забор биообразцов в утреннее время и натощак. Например, определение β -СТх следует всегда проводить строго натощак, поскольку этот маркер имеет широкую циркадную вариабельность, а на уровень PINP прием пищи и циркадные ритмы не оказывают влияния. Данные о влиянии времени года на уровень костных биомаркеров противоречивы. Есть работы, свидетельствующие об отсутствии их колебаний в за-

висимости от сезона [26] и показавшие повышение уровня биомаркеров в зимний период, что объяснялось дефицитом витамина D [27]. Для принятия референсных границ необходимо учитывать пол, возраст, менопаузальный статус.

Особое внимание следует уделять техническим аспектам, таким как условия забора биообразца, длительность хранения и исследования образца, особенно для биомаркеров с ограниченной стабильностью.

В настоящее время сывороточные костные биомаркеры определяются на злектрохемилюминесцентных анализаторах семейства Elecsys (Швейцария) со значениями коэффициента вариабельности менее 8%. PINP имеет высокую аналитическую точность, достаточно стабилен и существенно не изменяется со временем. Коэффициент вариабельности для PINP составляет менее 3,7%, остеокальцина — менее 4,2%, костного изофермента ЩФ — менее 4,3%, β -СТх — менее 5,4%. В связи с тем что ПТГ является регуляторным гормоном и определить его биологическую вариабельность достаточно сложно, коэффициент его вариабельности значительно выше и достигает 10%. На сегодняшний день для определения концентрации β -СТх и остеокальцина рекомендовано, чтобы образцы собирали в пробирки с ЭДТА и подвергали центрифугированию как можно скорее. Если образцы

не анализируются в ближайшее время, то рекомендуется их заморозить. Сывороточная костная кислая фосфатаза и PINP (сывороточный или плазменный) достаточно стабильны и подходят для рутинной процедуры. Что касается ПТГ, то рекомендовано биообразцы собирать в пробирки с ЭДТА или с антикоагулянтом литий-гепарин и анализировать результат немедленно или подвергать центрифугированию и хранить сыворотку в замороженном виде до проведения анализа результата [14]. Преимущества костных биомаркеров определяются и тем, что в настоящее время тесты по их определению отличаются воспроизводимостью, пригодностью как для лабораторий с небольшим объемом исследований, так и для централизованных лабораторий с большой рабочей нагрузкой, что соответствует клиническим и современным аналитическим требованиям.

Таким образом, хрупкость кости при остеопорозе определяется не только снижением ее плотности, но и нарушением микроархитектоники, выраженность которой можно оценить с помощью биохимических маркеров. Высокий уровень костных биомаркеров указывает на ускорение костного обмена и может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска снижения МПК и риска возникновения переломов у женщин в постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Melton L., Khaitaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42(3): 467—475.
2. Rabenda V., Bruyère O., Reginster J. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos. Int*. 2011; 22(3): 893—901.
3. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. *Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Carey J., Licata A., Delaney M. Biochemical markers of bone turnover. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*. 2006; 11(3): 197—212.
5. Cosman F., Lindsay R., LeBoff M., Jan de Beur S., Tanner B. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation; 2013.
6. Datta H., Ng W., Walker J., Tuck S., Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol*. 2008; 61(5): 577—87.
7. Vega D., Maafouf N., Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/Osteoprotegerin: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92(12): 4514—21.
8. Hsu H., Lacey D., Dunstan C., Solovyev I., Colombero A., Timms E. et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1999; 96(7): 3540—5.
9. Юреньева С. В. Новая концепция в лечении постменопаузального остеопороза (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2010; 5: 88—91.
10. Jabbar S., Drury J., Fordham J., Datta H., Francis R., Tuck S. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Pathol*. 2011; 64(4): 354—7.
11. Klein-Nulend J., Bakker A., Vancabac R., Vatsa A., Wenbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013; 54(2): 182—90.
12. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology*. 2008; 47(Suppl. 4): iv2—iv8.
13. Wheeler G., Elshahafy M., Tuck S., Datta H., van Laar J. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med*. 2013; 11: 201—14.
14. Stokes F., Ivanov P., Bailey L., Fraser W. The effects of sampling procedures and storage Conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clin. Chem*. 2011; 57(1): 138—40.
15. Wu C., Kato T., Pronschinske K., Qiu S., Naka Y., Takayama H. et al. Dynamics of bone turnover markers in patients with heart failure and following haemodynamic improvement through ventricular assist device implantation. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14(12): 1356—65.
16. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E., DuBoef F., Delmas P. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone*. 2003; 32(1): 78—85.
17. Cummings S., Karpf D., Harris F., Genant H., Ensrud K., LaCroix A. et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am. J. Med*. 2002; 112(4): 281—9.
18. Eastell R., Christiansen C., Grauer A., Kutilek S., Libanati C., McClung M. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res*. 2011; 26(3): 530—7.
19. Jacques R., Boonen S., Cosman F., Reid I., Bauer D., Black D. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and non vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON- Pivotal Fracture Trial (PFT). *J. Bone Miner. Res*. 2012; 27(8): 1627—34.
20. Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Судаков Д. С. Роль оценки биохимических маркеров костного обмена в контроле лечения постменопаузального остеопороза. *Клинико-лабораторный консилуум*. 2008; 6(25): 39—45.
21. Hannon R., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J. Br. Menopause Soc*. 2003; 9(1): 10—5.
22. Löfman O., Magnusson P., Toss G., Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin. Chim Acta*. 2005; 356(1—2): 67—75.
23. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan. Med. Bull*. 2002; 49(1): 1—18.
24. Eastell R., Hannon R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc. Nutr. Soc*. 2008; 67(2): 157—62.
25. Якушевская О. В. Влияние медикаментозной терапии на костный метаболизм. *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 84—8.
26. Blumsohn A., Naylor K., Timm W., Eagan A., Hannon R., Eastell R. Absence of marked seasonal change in bone turnover: a longitudinal and multicentre cross-sectional study. *J. Bone Miner. Res*. 2003; 18 (7): 1274—81.
27. Woitge H., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A. et al. Seasonal variation of biochemical indices of bone turnover: results of a population-based study. *J. Clin. Endocrinol*. 1998; 83(1): 68—75.

REFERENCES

1. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Melton L., Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42(3): 467—75.
2. Rabenda V., Bruyère O., Reginster J. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos. Int*. 2011; 22 (3): 893—901.
3. Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. *Osteoporoz. Diagnostics, Prevention and Treatment: Clinical Recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
4. Carey J., Licata A., Delaney M. Biochemical markers of bone turnover. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*. 2006; 11(3): 197—212.
5. Cosman F., Lindsay R., LeBoff M., Jan de Beur S., Tanner B. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation; 2013.
6. Datta H., Ng W., Walker J., Tuck S., Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol*. 2008; 61(5): 577—87.
7. Vega D., Maalouf N., Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol*. 2007; 92(12): 4514—21.
8. Hsu H., Lacey D., Dunstan C., Solovyev I., Colombero A., Timms E. et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1999; 96(7): 3540—5.
9. Yureneva S. V. The new concept in treatment of post-menopausal osteoporosis (the literature review). *Zezhashchiy Vrach*. 2010; 5: 88—91. (in Russian)
10. Jabbar S., Drury J., Fordham J., Datta H., Francis R., Tuck S. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Pathol*. 2011; 64(4): 354—7.
11. Klein-Nulend J., Bakker A., Bacabac R., Vatsa A., Wenbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013; 54(2): 182—90.
12. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology*. 2008; 47(Suppl. 4): iv2—iv8.
13. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S., Datta H., van Laar J. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Fract. Med*. 2013; 11: 201—14.
14. Stokes F., Ivanov P., Bailey L., Fraser W. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clin. Chem*. 2011; 57(1): 138—40.
15. Wu C., Kato T., Pronschinske K., Qiu S., Naka Y., Takayama H. et al. Dynamics of bone turnover markers in patients with heart failure and following haemodynamic improvement through ventricular assist device implantation. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14(12): 1356—65.
16. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E., DuBoeuf F., Delmas P. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone*. 2003; 32(1): 78—85.
17. Cummings S., Karpf D., Harris F., Genant H., Ensrud K., LaCroix A. et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am. J. Med*. 2002; 112(4): 281—9.
18. Eastell R., Christiansen C., Grauer A., Kutilek S., Libanati C., McClung M. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J. Biomed. Mater. Res*. 2011; 26(3): 530—7.
19. Jacques R., Boonen S., Cosman F., Reid I., Bauer D., Black D. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J. Biomed. Mater. Res*. 2012; 27(8): 1627—34.
20. Kuznetsova L. V., Zazerskaya I. E., Sudakov D. S. Role of an assessment of biochemical markers of a bone exchange in control of treatment of post-menopausal osteoporosis. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2008; 6(25): 39—45. (in Russian)
21. Hannon R., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J. Br. Menopause Soc*. 2003; 9 (1): 10—5.
22. Löfman O., Magnusson P., Toss G., Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin. Chim Acta*. 2005; 356(1—2): 67—75.
23. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan. Med. Bull*. 2002; 49(1): 1—18.
24. Eastell R., Hannon R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc. Nutr. Soc*. 2008; 67(2): 157—62.
25. Yakushevskaya O.V. Influence of medicamentous therapy on a bone metabolism. *Akusherstvo i ginecologiya*. 2011; 1: 84—8. (in Russian)
26. Blumsohn A., Naylor K., Timm W., Eagan A., Hannon R., Eastell R. Absence of marked seasonal change in bone turnover: a longitudinal and multicentre cross-sectional study. *J. Bone Miner. Res*. 2003; 18 (7): 1274—81.
27. Woitge H., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A. et al. Seasonal variation of biochemical indices of bone turnover: results of a population-based study. *J. Clin. Endocrinol*. 1998; 83(1): 68—75.

Поступила (received) 18.10.14