



ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Трудов А.А., Рабинович Э.З., Качмазов А.А.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Ключевые слова:

остеопороз, диагностика остеопороза, биохимические маркеры, костные метастазы, резорбция костной ткани, синтез костной ткани

Keywords:

Osteoporosis, diagnosis of osteoporosis, biochemical markers, bone metastases, bone resorption, synthesis of bone tissue

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97



Для корреспонденции:

Трудов Алексей Александрович – младший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
E-mail: atrudov@mail.ru
Статья поступила 08.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Trudov Aleksey Aleksandrovich – junior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3rd Parkovaya ulitsa 51/4, Moscow, 105425, Russia
E-mail: atrudov@mail.ru
The article was received 08.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

Резюме

Остеопороз является одним из самых значимых костных осложнений онкологических заболеваний. Около 1,5 млн онкологических больных во всем мире имеют метастазы в костях. Пациенты с миеломой, раком молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря и легких имеют крайне высокий риск развития костных повреждений и связанных с ними осложнений.

В настоящее время для диагностики остеопороза золотым стандартом является остеоденситометрия. В последнее время все чаще используются инновационные методы визуализации костных метастазов, такие как КТ, МРТ, ПЭТ/МСКТ. К сожалению, диагностическая ценность данных методов такова, что не всегда можно выявить нарушения костного метаболизма при онкологических заболеваниях, особенно на ранних стадиях.

В данном обзоре показан мировой опыт использования биохимических маркеров костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин – BSP) и маркеры синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ), их преимущества и недостатки. Уровень этих маркеров повышается у большинства пациентов с остеопорозом и метастазами в кости, предполагая под собой потенциальную роль в ранней диагностике костных метастазов.

DIAGNOSTICS OF BONE METABOLISM DISORDERS IN ONCOLOGICAL DISEASES

Apolikhin O.I., Alekseev B.Y., Sivkov A.V., Keshishev N.G., Trudov A.A., Rabinovich E.Z., Kachmazov A.A.

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3rd Parkovaya ulitsa 51/4, Moscow, 105425, Russia

Abstract

Osteoporosis is one of the most significant bone complications of cancer. About 1.5 million cancer patients worldwide have bone metastases. Patients with myeloma, breast cancer, prostate, thyroid, bladder and lung have very high risk of development of bone lesions and related complications. Currently, osteodensitometry is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. In recent years we frequently use the innovative imaging techniques for bone metastases, such as CT, MRI, PET/CT. Unfortunately, the diagnostic value of these methods is that it is not always possible to identify abnormalities of bone metabolism in cancer, especially in the early stages. This review shows the world experience of usage of biochemical markers of bone resorption (calcium, hydroxyproline, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, bone sialoprotein - BSP) and markers of bone synthesis (osteocalcin, CSF, ACF, Karlovy vary IFF), their advantages and disadvantages. The level of these markers is increased in most patients with osteoporosis and bone metastases, it is suggesting a potential role in early diagnosis of bone metastases.

Нормальная костная ткань у взрослых людей является результатом динамического равновесия между формированием кости (опосредованного остеобластами) и резорбцией (опосредованной остеокластами).

Особенностью метаболизма костной ткани является ее перестройка на протяжении всей жизни, поскольку в отличие от других тканей кость обновляется не только заменой «старых» макромолекул вновь синтезируемыми, но реформируется и на морфологическом уровне. Перестройка костной ткани характеризуется двумя понятиями: моделированием и ремоделированием.

Моделирование представляет собой процесс, посредством которого кости меняют свою общую форму в ответ на физиологические или механические воздействия, что приводит к постепенному росту скелета. В процессе роста человека кости также увеличиваются в размерах в ответ на периостальный рост новой кости и эндостальное рассасывание старой кости. Закон Вольфа описывает наблюдение, что кость способна изменять форму при воздействии усиленной нагрузки на определенные ее участки. Считается, что моделирование, формирование и резорбция являются тесно связанными процессами [1–3].

Костное ремоделирование — это процесс обновления кости с целью сохранения прочности кости и минерального гомеостаза. Реконструкция заключается в непрерывном удалении участков старой кости, а также замена этих участков с вновь синтезированной белковой матрицы, и последующей минерализацией матрицы с образованием новой кости. В процессе ремоделирования образуется новая костная ткань. Костное ремоделирование начинается еще до рождения и продолжается до смерти.

В данной статье мы поговорим о диагностике нарушений костного метаболизма при некоторых онкологических заболеваниях.

Около 1,5 млн. онкологических больных во всем мире имеют метастазы в костях. Пациенты с миеломой, раком молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря и легких имеют крайне высокий риск развития костных повреждений и связанных с ними осложнений (табл. 1) [4].

Эти больные страдают от боли в костях, переломов, что серьезно ухудшает их качество жизни. Пациенты,

страдающие раком молочной железы, подвержены особенно высокому риску костного метастазирования, а патологические переломы происходят примерно у 60% больных, в среднем через 11 месяцев с момента обнаружения метастазов в костях [6]. В крупных клинических исследованиях было обнаружено, что у пациентов, страдающих раком молочной железы, выявляется в среднем по четыре костных осложнения в год [2, 3, 6]. У больных с миеломой остеопороз поясничного отдела позвоночника, как правило, приводит к его перелому [7].

Диагностика костных метастазов

Классическим методом выявления костных метастазов является рентгенологический метод. Многие авторы считают его основным и наиболее точным [8], прочно занимающим центральное место в диагностических алгоритмах. Однако этот метод имеет свои пределы и возможности. Многие авторы ведут дискуссии по поводу высокой специфичности данного метода. Так по данным Н. W. Nab и соавт. (1998), Г. И. Володиной и соавт. (2001) специфичность рентгенологического метода в их исследованиях была равна 97%, в то же время другие авторы приводят менее высокие показатели специфичности рентгенологического метода — 73–84% [9]. Недостаточно высока и чувствительность этого метода, делающая раннюю диагностику костных метастазов недостаточно точной. Диагностические ошибки при первичном обращении пациентов достигают 60–90%. При рентгенографии определяются лишь те деструктивные зоны, где деминерализация костной структуры превышает 30%. Они составляют не более половины всех изменений скелета. Раньше рентгенологическое исследование являлось основным методом диагностики костных метастазов, однако с появлением новых методик визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) его диагностическая ценность уменьшается.

Внедрение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) обеспечило значительное увеличение диагностических возможностей, улучшило точность и диагностическую достоверность информации. Возможность получения трехмерных изображений позволяет более эффективно сопровождать различные хирургические процедуры и другие методы лечения, в том числе комплексную лучевую терапию [10]. Разрешение КТ по контрастности

Таблица 1. Костные метастазы при онкологических заболеваниях [5]
Table 1. Bone metastases in cancer diseases [5]

Заболевание	Частота метастазирования, %	Медиана выживаемости, мес
Миелома	70–90	6–54
Почки	20–25	6
Меланома	14–45	6
Щитовидная железа	60	48
Легкие	30–40	6
Молочная железа	65–75	19–25
Предстательная железа	65–75	12–53

значительно превышает характеристики стандартной рентгенографии [11]. В настоящее время использование многосрезовых томографов дает возможность объемной визуализации всей исследуемой анатомической области, получения высококачественных многоплоскостных реконструкций, трехмерной реконструкции изображений, улучшенное разрешение и значительное ускорение всей процедуры КТ, что необходимо при исследовании тяжелых и неконтактных больных [9, 11, 12]. Основные КТ — признаки костного метастатического процесса в зависимости от вида поражения (остеолитический, остеобластический, смешанный) следующие: участки литической деструкции медуллярных трабекул, либо очаговый медуллярный склероз, чаще всего с нарушением целостности кортикального слоя. Кроме этого визуализируется мягкотканый компонент в паравертебральных мягких тканях либо позвоночном канале. При болюсном контрастном усилении более четко выявляется структура образования и распространенность мягкотканного компонента [11]. Таким образом, многие авторы указывают, что КТ и особенно мультиспиральный КТ имеет большую диагностическую ценность, чем классическая рентгенография. Чувствительность метода в диагностике костных метастазов составляет от 80 до 98%, специфичность метода от 75 до 90% при различных видах патологического процесса, что оказывает значительную помощь в оценке распространенности процесса, проведении топометрии перед предстоящей лучевой терапией, выполнении пункционной биопсии очагов костной деструкции для морфологического подтверждения диагноза [9, 11].

К настоящему времени имеется достаточно много публикаций, в которых подробно рассматриваются вопросы применения МРТ (магнитно-резонансная томография) в клинической медицине. Роль и значение МРТ диагностики злокачественных новообразований, в том числе метастатических, позвоночника и спинного мозга повышается с каждым годом [13]. Это объясняется тем, что МРТ является чрезвычайно ценным методом прижизненного клинического определения спинальных метастазов. По данным G. P. Schmidt (2007) у больных раком молочной железы с предполагаемыми костными метастазами чувствительность и специфичность МРТ составили 96,5 и 100% соответственно. Огромным преимуществом МРТ, по сравнению с другими методами лучевой диагностики, является возможность раннего выявления метастатических поражений [9, 11].

Учитывая множественный характер метастатического поражения костей при метастазировании рака, возникает необходимость в исследовании всего скелета, что практически неосуществимо с помощью рентгенографии, и успешно реализуется посредством метода радионуклидной диагностики [15]. Lin и соавт. (1997) проанализировали эффективность рентгенографии, КТ и МРТ у больных раком молочной железы, которые имели отрицательные сканограммы. Получилась следующая картина: с помощью рентгенологического метода костные метастазы дополнительно выявлены у 12% пациентов, с помощью КТ — у 17% и с помощью МРТ — у 22% [16]. Theissen и соавт. (1994) в своей работе пришли к выводу, что сцинтиграфия скелета должна остаться методом скрининга костных метастазов. В то же время МРТ является ценным дополнением к сцинтиграфии и рентгенографии в случае, каких-либо сомнений.

Многие авторы отмечают лучшие диагностические возможности остеосцинтиграфии по сравнению с рентгенографией при раннем выявлении метастазов в костях, специфичность метода составила 64–70%, чувствительность — 87–93% [15, 17]. При прогрессировании процесса клинические данные совпадают с данными рентгенографии в 72% случаев, а сцинтиграфии — в 81% [18]. В то же время M. Roberts, J. L. Hayward (1983) критически оценивают данный метод, ссылаясь на его низкую чувствительность (50%) [19]. B. Demirkan (2005) считает, что из-за низкой специфичности сцинтиграфию скелета можно использовать только для отбора больных на рентгенографию [20].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из быстро развивающихся и наиболее чувствительных методов выявления костных метастазов. Физические принципы, лежащие в основе классической сцинтиграфии, во многом схожи с ПЭТ, основанной на использовании испускаемых радионуклидами позитронов. ПЭТ позволяет осуществлять количественную оценку концентрации радионуклидов и делает возможным изучение метаболических процессов на различных стадиях заболевания [21]. Сегодня уже есть опыт использования ПЭТ для диагностики костных метастазов. В последнее время широко используются гибридные аппараты — комплекс ПЭТ/МСКТ. По данным G. P. Schmidt (2006) при исследовании на гибридном аппарате ПЭТ/МСКТ чувствительность ПЭТ/МСКТ составила 79%, специфичность — 80%, диагностическая точность — 78% [22].

Таблица 2. Диагностическая ценность рентгенологических и радионуклидных методов диагностики костных метастазов
Table 2. The diagnostic value of radiographic and radionuclide methods of diagnosis of bone methastases

Название метода	Чувствительность	Специфичность
Рентгенография	10–40%	73–84%
Остеосцинтиграфия	85,7%	62,5%
КТ в костном режиме	80–98%	75–90%
МРТ	96,5%	100%
ПЭТ/МСКТ	79%	80%

Информативность ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике костных метастазов, в силу биологических и физических особенностей метода, резко ограничена, так как, в противоположность рентгенодиагностике, УЗИ в основном визуализирует мягкие ткани (табл. 2) [23–25].

Биохимическая оценка метаболизма костной ткани

Не смотря на появление инновационных методов визуализации костных метастазов, биохимическая оценка метаболизма костной ткани — это, пожалуй, самый перспективный метод диагностики нарушений костного метаболизма. Биохимические маркеры костной резорбции играют важную роль также в лечении метастатического поражения костей. Например, они могут быть использованы для определения пациентов, находящихся в группе риска развития костных осложнений, с последующим назначением бисфосфонатов [26]. Последние исследования показали, что с помощью маркеров костной резорбции можно прогнозировать скорость потери костной массы, риск прогрессирования заболевания и возникновения переломов у пациентов с остеолитическими осложнениями [27, 28]. Также сделано предположение, что новые специфические маркеры костной ткани могут быть достаточно чувствительными для того, чтобы обеспечить более раннюю диагностику костных метастазов [1, 2, 28, 29]. Тем не менее, насколько известно, еще не найдены маркеры резорбции костной ткани, которые бы являлись статистически значимыми предикторами прогноза заболевания или ответа на терапию. По происхождению эти маркеры можно разделить на две группы: маркеры костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин — BSP) и маркеры синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ).

Биохимические маркеры лизиса костной ткани

Кальций и гидроксипролин, содержащиеся в моче являются традиционными биохимическими маркерами, которые широко используются в течение многих лет, для оценки костного метаболизма у пациентов с остеопорозом и метастатическими поражениями костной ткани. Соотношение кальция/креатинин в анализе мочи натощак является методом количественного определения экскреции кальция, которая в свою очередь является полезным маркером терапевтического ответа у больных с остеопорозом [30–32]. Однако необходимо отметить, что экскреция кальция зависит от диеты, функции почек, уровня циркулирующего в крови паратиреоидного гормона и паратиреоидного гормона — связанных белков [26].

Гидроксипролин является основной аминокислотой в составе коллагена, и его выведение обычно сигнализирует о наличии аномальной резорбции костной ткани [33]. Большая часть гидроксипролина, высвобожденной из кости окисляется в печени и около 15% его выводится с мочой. Измерение гидроксипролина можно проводить как в суточной моче, так и во время второго утреннего мочеиспускания натощак. Гидроксипролин не является строго-специфическим маркером костной ткани, поскольку только около 50% коллагена локализуется в кости

[26, 34]. Он также является основным компонентом ряда других белков, в том числе ацетилхолинэстеразы, фактора комплемента c1q и эластина. Уровень экскреции гидроксипролина в моче зависит от диеты, возраста, наличия опухоли с распадом и имеет циркадный ритм с пиком между полуночью и 8:00 [33, 35, 36]. Результаты исследований дают основания полагать, что эти традиционные маркеры костной резорбции не являются оптимальными с точки зрения селективности и чувствительности.

Продукты распада коллагена I типа. Разработан ряд более специфических и чувствительных биохимических маркеров резорбции костной ткани, которые включают в себя несколько уникальных продуктов распада коллагена I типа: pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD), peptide-bound crosslinks N-telopeptide (NTX), а также peptide-bound crosslinks C-telopeptide (CTX) [27]. По сравнению с кальцием и гидроксипролином, эти продукты распада коллагена более остеоспецифичны и в меньшей степени зависят от диеты и/или метаболизма в организме [28].

Ранее для диагностики костного метаболизма использовались PYD и DPD, которые являются специфическими костными маркерами и могут быть подвержены количественному анализу в моче с использованием жидкостной хроматографии и/или иммуноферментного анализа (ИФА), а их экскреция минимально связана с функцией почек [37]. У больных остеопорозом наблюдается хорошая корреляция между экскрецией PYD, DPD и радиологическими или гистоморфометрическими показателями костной резорбции [38, 39]. Кроме того, увеличение экскреции этих маркеров хорошо коррелирует с костной резорбцией при различных состояниях, приводящих к патологическим переломам костей (остеопороз, болезнь Педжета, первичный гиперпаратиреоз) [26]. Однако уровень их экскреции может значительно варьировать в течение дня, а уровень DPD — меняться ежедневно [26]. Следовательно, образцы должны быть приняты в одно и то же время каждый день. Зависимость результатов тестов от качества сбора мочи пациентом, тормозит их использование в рутинной практике.

В начале 1990-х годов были разработаны тест-системы для определения уровня CTX и NTX в моче, такие как CrossLaps™ (Osteometer Biotech A/S, Copenhagen, Denmark) и Osteomark™ (Ostex International, Inc., Seattle, WA), а в конце 90-х годов — тест-системы, которые могут использоваться для измерения сывороточного уровня CTX и NTX [27, 40, 41]. CTX и NTX являются наиболее значимыми продуктами деградации коллагена в сыворотке крови и моче. Изменения метаболизма костной ткани приводят к большему изменению в сыворотке крови и моче концентраций CTX и NTX по сравнению с PYD и DPD, из которых CTX считают маркером выбора [26, 42]. Доказано, что уровень CTX существенно снижается на фоне антирезорбтивной терапии [43]. Основным недостатком CTX являются его циркадные изменения, поэтому взятие образца для анализа выполняют утром натощак [44].

Костный сиалопротеин (BSP) — белок неколлагеновой природы, содержащий сиаловые кислоты. Это один из кальция связывающих гликопротеинов кости, основными функциями которого являются минерализация и ста-

билизация четвертичной структуры коллагена. BSP входит в состав белкового костного матрикса и разрушается ферментами остеокластов в процессе патологического или физиологического остеолитического с выделением сиалопротеина в кровеносное русло. В связи с этим сывороточная концентрация BSP в плазме крови при активации процессов резорбции костной ткани в организме увеличивается [45]. Описано снижение его концентрации при проведении антирезорбтивной терапии бисфосфонатами при метастатическом поражении костей [45]. Таким образом, BSP представляется перспективным маркером активации остеолитического костной ткани. В то же время, надежный иммунологический метод оценки его концентрации в плазме крови до настоящего времени не разработан. Это обусловлено тем, что в кровеносном русле сиалопротеин в свободной форме практически не присутствует, а прочно связан с фактором Н системы комплемента [46].

TRAP-5b. Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRAP) является металлсодержащим ферментом, одна из форм которого TRAP-5b секретируется остеокластами и участвует в процессе ремоделирования костной ткани. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что уровень TRAP-5b в сыворотке крови повышается у пациентов с патологическими состояниями костной системы, такими как остеопороз в постменопаузе, костные метастазы при онкологических заболеваниях [47–49]. В частности, по данным P. Gerdhem и соавт. [50], повышение концентрации маркера в кровяном русле у женщин с диагностированным остеопорозом с высокой вероятностью прогнозирует возникновение переломов трубчатых костей. Материалы разных авторов свидетельствуют о снижении уровня маркера в кровеносном русле после назначения эстрогенов и различных видов бисфосфонатов в качестве антирезорбтивной терапии. TRAP-5b (в отличие от многих других маркеров) метаболизируется в печени, поэтому состояние функции почек практически не влияет на его концентрацию [47, 48, 51]. Так, TRAP-5b выделяется остеокластами в плазму крови в активной форме, которая инактивируется и распадается на фрагменты в кровеносном русле до захвата клетками печени. Таким образом, при нарушении функции печени увеличится концентрация метаболитов TRAP-5b, в то время как количество активных молекул останется неизменным. Основными недостатками TRAP-5b является их нестабильность при комнатной температуре, а также зависимость от циркадного ритма [52–54].

Биохимические маркеры синтеза костной ткани

Остеокальцин (ОК) — один из наиболее часто используемых маркеров остеосинтеза, специфический маркер активности остеобластов [55]. ОК является белком с молекулярной массой 5,8 кД, состоящим из 49 аминокислотных остатков, в число которых входят три остатка карбоксилированной глутаминовой кислоты, способных связывать кальций. Как и сиалопротеин, он стабилизирует четвертичную структуру коллагена, контролируя его сборку. ОК выделяют во внеклеточный матрикс остеобласты в процессе синтеза новой костной ткани.

В последние годы было установлено, что в процессе нормального костеобразования в течение 15–70 минут

после попадания ОК в кровеносное русло, происходит его деградация на более мелкие пептиды, выделение которых осуществляется с мочой [56]. Применяемые в настоящее время способы определения концентрации ОК в сыворотке крови на основе моно- и поликлональных антител обладают сравнительно низкой специфичностью, так как используемые антитела перекрестно реагируют с продуктами распада этого фермента в кровеносном русле. По мнению ряда авторов, это ограничивает использование указанного маркера в клинической практике [57]. Кроме того, ОК, входя в состав костного матрикса, распадается в процессе резорбции кости, что обуславливает повышение уровня метаболитов фермента в сыворотке крови при активации не только остеосинтеза, но и остеолитического, тем самым значительно снижая специфичность метода [58].

Амино- и карбоксиконцевые фрагменты проколлагена I типа. Синтез остеобластами коллагена I типа — основного белка костной ткани, проходит через стадию образования проколлагена I типа. При этом, аминоконцевые и карбоксиконцевые фрагменты (АКФ, ККФ) отщепляются от молекулы проколлагена I типа при помощи специфических ферментов уже после выделения проколлагена I типа из остеобластов. Зрелая молекула коллагена I типа участвует в формировании фибрилл костного матрикса, а терминальные фрагменты поступают в сосудистое русло, где происходит их дальнейшая деградация. Соотношение между количеством зрелого коллагена, откладываемого в костный матрикс и количеством концевых фрагментов, поступающих в кровотоки, теоретически равно единице, поэтому по концентрации АКФ и ККФ проколлагена I типа в сыворотке крови представляется возможным судить о синтетической активности остеобластов в отношении коллагена I типа [59].

Среди маркеров синтеза костной ткани АКФ является маркером выбора, поскольку обладает низкой изменчивостью, мало связан с циркадным ритмом, не разрушается при комнатной температуре, обладает хорошей точностью анализа [42, 60]. Также доказано повышение уровня АКФ на 80%, по сравнению с базовым значением при назначении антирезорбтивной терапии и снижение до 200% при лечении паратиреоидным гормоном (анаболическая терапия) уже через три месяца от начала терапии [60].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костная фракция (КЩФ). КЩФ — это гликопротеин, общая концентрация которого в сыворотке крови определяется несколькими фракциями. Основными источниками, синтезирующими собственные фракции ЩФ в организме, являются костная система, печень, желудочно-кишечный тракт и плацента [61]. КЩФ — один из первых ферментов, обнаруженных в костной ткани. Было установлено, что при помощи гликозилфосфатидилиониостироляного якоря она фиксируется на клеточной мембране остеобластов, от активности которых и зависит содержание КЩФ в костной ткани [62].

Одной из функций КЩФ является инициация минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования костей [57, 63]. Концентрация КЩФ в сыворотке крови отражает активность остеобластов и является

одним из наиболее часто используемых в клинической практике маркеров активности остеосинтеза [64, 65]. В связи с этим в молодом и юношеском возрасте в сыворотке крови отмечается физиологическое увеличение показателей общей КЩФ за счет преобладания именно костной фракции этого фермента [66]. У здоровых лиц более старшего возраста до 90% общей концентрации ЩФ приходится на костную и печеночную формы в соотношении 1: 1 [67].

Возможность использования КЩФ как маркера метаболизма костной ткани исследована при ряде патологических состояний костей, таких как остеопороз, метастатическое поражение скелета при опухолях различных локализаций и морфологической структуры, а также при первичном опухолевом поражении костей [55, 68–73].

Таким образом, несмотря на то, что биохимические маркеры костного метаболизма широко исследуются, их клиническое использование у отдельных пациентов остается неопределенным. Новые данные, демонстрирующие корреляцию между клиническими исходами

и высокочувствительными костными маркерами, могут стать рациональной основой для их более широкого применения. В клинической практике маркеры костной резорбции играют потенциальную роль в прогнозировании скорости потери костной массы и вероятности переломов костей [27, 28, 74–76].

Выводы

Костные осложнения онкологических заболеваний являются большой проблемой, как для пациента, так и для врача. Инструментальные методы диагностики позволяют диагностировать изменения костной ткани, как правило, при далеко зашедшем процессе. Очевидно, что биохимические маркеры костной резорбции и маркеры синтеза кости дают надежду на раннюю диагностику остеолитических заболеваний. Основными рекомендованными биохимическими маркерами являются: для оценки резорбции — СТХ, а для костеобразования — PINP АКФ [77].

Список литературы

- Kobayashi S., Takahashi H. E., Ito A., Saito N., Nawata M., Horiuchi H., Ohta H., Ito A., Iorio R., Yamamoto N., Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone*. 2003; 32 (2): 163–169.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Каприн А. Д. Патогенез, факторы прогноза и профилактика костных осложнений у больных кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2013; 1 (4): 81–85.
- Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Профилактика развития осложнений у больных раком предстательной железы с метастазами в костях. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2 (3): 76–81.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80 Suppl: 1588–1594.
- Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004; 2 (3): 205–13.
- Lipton A., Theriault R. L., Hortobagyi G. N., Simeone J., Knight R. D., Mellars K., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J. J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000; 88 (5): 1082–1090.
- Abildgaard N., Brixen K., Kristensen J. E., Vejlggaard T., Charles P., Nielsen J. L. Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry. *Eur J Haematol*. 1996; 57 (5): 370–376.
- Володина Г. И., Вахитов В. И., Севастьянова Г. Д., Садыков М. Р. Отдаленные метастазы рака легких. *Казанский медицинский журнал*. 2001; 82 (6): 428–430.
- Ахадов Т. А., Планов В. О., Айххофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. Москва, 2000.
- Кармазановский Г. Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. Москва: «Видар», 2005.
- Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва, 2006.
- Карякина У. В. Методы лучевой диагностики и их эффективность при закрытой травме нижнешейного отдела позвоночника. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2006; 5: 48–53.
- Стегачев С. К., Проскура М. Ф., Юдин А. Л. Магнитно-резонансная томография — метод визуализации костного мозга. *Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее»*. Санкт-Петербург, 2003.
- Бажадуг О. Б., Тупицин Н. Н., Тюляндин С. А. Значение выявления микрометастазов в крови и костном мозге у больных раком молочной железы. *Современная онкология. Актуальные вопросы клинической онкологии*. 2004; 6 (4): 149–150.
- Акберов Н. К., Ларюков А. В. Сцинтиграфия скелета в раннем выявлении метастазов рака легких. *Казанский медицинский журнал*. 2002; 83 (1): 31–32.
- Lin W. Y., Lin C. P., Yeh S. J., Hsieh B. T., Tsai Z. T., Ting G, Yen T. C., Wang S. J., Knapp F. F. Jr, Stabin M. G. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24 (6): 590–595.
- Давыдов Г. А. К вопросу о метастатическом поражении позвоночника. *Материалы съезда Российского общества ядерной медицины «Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики»*. Обнинск, 2000.
- Хмелевский Е. В., Боженко В. К., Паньшин Г. А., Добренский М. Н., Большакова С. А. Факторы прогноза эффективности лучевой терапии метастатических поражений скелета. *Российский онкологический журнал*. 2006; 4: 16–19.
- Roberts M., Hayward J. L. Bone scanning and early breast cancer five-years follow-up. *Lancet*. 1983; 3 (8331): 997–998.
- Demirkan B., Başkan Z., Alacacioğlu A., Görken I. B., Bekiş R., Ada E., Osma E., Alakavuklar M. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment. *Tumori*. 2005; 91 (1): 77–80.
- Ohno Y., Koyama H., Nogami M., Takenaka D., Yoshikawa T., Yoshimura M., Kotani Y., Nishimura Y., Higashino T., Sugimura K. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26 (3): 498–509.
- Schmidt GP., Haug A. R., Schoenberg S. O., Reiser M. F. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol*. 2006; 16 (6): 1216–1225.
- Regelsberger J., Langer N., Fritzsche E., Westphal M. Intraoperative ultrasound of intra- and extramedullary tumour. *Ultraschall Med*. 2003; 24 (6): 399–403.
- Зозуля Ю. А., Слынько Е. И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев: ООО «УВПК «ЕксОб», 2000.
- Maurer F., Ambacher T, Volkman R, Weller S. Pathologic fractures: diagnostic and therapeutic considerations and results of treatment. *Langenbecks Arch Chir*. 1995; 380 (4): 207–217.
- Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and

- assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 1996; 22: 289–331.
27. Woitge H. W., Pecherstorfer M., Li Y., Keck A. V., Horn E., Ziegler R., Seibel M. J. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (5): 792–801.
 28. Vinholes J. J. F., Purohit O. P., Abbey M. E., Eastell R., Coleman R. E. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1243–1250.
 29. Miura H., Yamamoto I., Takada M., Kigami Y., Ohta T., Yui I., Hamanaka Y., Matsushita R., Morita R. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J.* 1997; 44 (5): 751–757.
 30. Peacock M., Robertson W. G., Nordin B. E. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet.* 1969; 1: 384–386.
 31. Coleman R. E., Whitaker K. B., Moss D. W., Mashiter G., Fogelman I., Rubens R. D. Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer.* 1988; 58: 205–210.
 32. Campbell F. C., Blamey R. W., Woolfson A. M., Elston C. W., Hosking D. J. Calcium excretion (CaE) in metastatic breast cancer. *Br J Surg.* 1983; 70: 202–204.
 33. Coleman R. E. Assessment of response to treatment. In: Rubens R. D., Fogelman I., eds. *Bone metastases: diagnosis and treatment.* London: Springer-Verlag, 1991.
 34. Deacon A. C., Hulme P., Hesp R., Green J. R., Tellez M., Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 1987; 166: 297–306.
 35. Gasser A., Celada A., Courvoisier B., Depierre D., Hulme P. M., Rinsler M., Williams D., Wootton R. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. *Clin Chim Acta.* 1979; 95 (3): 487–491.
 36. Mautalen C. A. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J Lab Clin Med.* 1970; 75: 11–18.
 37. Robins S. P., Woitge H., Hesley R., Ju J., Seyedin S., Seibel M. J. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1643–1649.
 38. Eastell R., Hampton L., Colwell A., et al. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption [abstract]. *Osteoporosis.* 1990; 2: 469–470.
 39. Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 639–644.
 40. Bonde M., Qvist P., Fledelius C., Riis B. J., Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem.* 1994; 40: 2022–2025.
 41. Hanson D. A., Weis M. A., Bollen A. M., Maslan S. L., Singer F. R., Eyre D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 1251–1258.
 42. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A. J., Garnero P., Griesmacher A., McClung M., Morris H. A., Silverman S., Trenti T., Wahl D. A., Cooper C., Kanis J. A., for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 391–420.
 43. Bergmann P., Body J. J., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J. P., Goemaere S., Kaufman J. M., Reginster J. Y., Gangji V., Members of the Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract.* 2009; 63 (1): 19–26.
 44. Bjarnason N. H., Henriksen E. E. G., Alexandersen P., Christgau S., Henriksen D. B., Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone.* 2002; 30 (1): 307–313.
 45. Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Karmatschek M., Horn E., Ludwig H., Armbruster F. P., Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (9): 3289–4.
 46. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bone Key.* 2008; 5 (3): 84–102.
 47. Halleen J. M., Alatalo S. L., Jancikila A. J., Woitge H. W., Seibel M. J., Väänänen H. K. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem.* 2001; 47: 597–600.
 48. Любимова Н. В., Пашков М. В., Тюляндин С. А., Гольдберг В. Е., Кушлинский Н. Е. Тартратрезистентная кислая фосфатаза — биохимический критерий костного метастазирования. *Сибирский онкологический журнал.* 2004; 4 (12): 23–5.
 49. Chao T. Y., Ho C. L., Lee S. H., Chen M. M., Jancikila A., Yam L. T. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci.* 2004; 11: 511–6.
 50. Gerdhem P., Ivaska K. K., Alatalo S. L., Halleen J. M., Hellman J., Isaksson A., Pettersson K., Väänänen H. K., Ekesson K., Obrant K. J. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 386–93.
 51. Terpos E., Samarkos M., Meletis C., Apostolidou E., Tsiromi M., Korovesis K., Mavrogianni D., Viniou N., Meletis J. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2003; 7: 344–8.
 52. Blumsohn A., Hannon R. A., Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem.* 1995; 41: 318–319.
 53. Halleen J. M., Alatalo S. L., Suominen H., Cheng S., Jancikila A. J., Väänänen H. K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (7): 1337–1345.
 54. Rogers R. S., Dawson A. W., Wang Z., Thyfault J. P., Hinton P. S. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. *J Appl Physiol.* 2011; 111: 1353–1360.
 55. Brown J. P., Delmas P. D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M. C., Meunier P. J. Serum bone Glaprotein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 1984; 1: 1091–3.
 56. Delmas P. D. Biochemical markers of bone turnover. *Acta Orthop.* 1995; 66: 176–82.
 57. Taylor A. K., Linkhart S., Mohan S., Christenson R. A., Singer F. R., Baylink D. J. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70 (2): 467–72.
 58. Page A. E., Hayman A. R., Andersson L. M. B., Chambers T. J., Warburton M. J. Degradation of bone matrix proteins by osteoclast cathepsins. *Int J Biochem.* 1993; 25 (4): 545–50.
 59. Денисов-Никольский Ю. И., Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Матвейчук И. А. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии. Москва: Типография «Новости»; 2005.
 60. Stokes F. J., Ivanov P., Bailey L. M., Fraser W. D. 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): 138–140.
 61. Moss D. W. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem.* 1987; 20 (4): 225–30.
 62. Hooper N. M. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta.* 1997; 266 (1): 3–12.
 63. Wennberg C., Hesse L., Lundberg P., Mauro S., Narisawa S., Lerner U. H., Millán J. L. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (10): 1879–88.
 64. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y., Fahrleitner-Pammer A., Ste-Marie L. G., Gallagher J. C., Pavo I., Wang J., Eriksen E. F. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (7): 3970–7.
 65. Fohr B., Dunstan C. R., Seibel M. J. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (11): 5059–75.
 66. Wallach J. Interpretation of diagnosis tests. Boston: Little Brown and Co.; 1986.
 67. Magnusson P., Degerblad M., Saaf M., Larsson L., Thoren M. Diff

- erent responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 210–20.
68. Bettica P, Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem.* 1995; 7 (1): 16–22.
 69. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G., Torta M., Tampellini M., Tucci M., Cerutti S., Frezet M. M., Stivanello M., Sacchetto G., Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem.* 1999; 45 (8): 1240–7.
 70. Wymenga L. F., Groenier K., Schuurman J., Boomsma J. H., Elferink R. O., Mensink H. J. Pretreatment levels of urinary deoxy-pyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *Br J Urol.* 2001; 88: 231–5.
 71. Bramer J. A. M., Abudu A. A., Tillman R. M., Carter S. R., Sumathi V. P., Grimer R. J. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2846–52.
 72. Stokkel M. P., Linthorst M. F., Borm J. J., Taminiau A. H., Pauwels E. K. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128 (7): 393–9.
 73. Wang J., Pei F., Tu C., Zhang H., Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. *Oncology.* 2007; 72: 338–42.
 74. Lipton A., Demers L., Curley E., Chinchilli V., Gaydos L., Hortobagyi G., Theriault R., Clemens D., Costa L., Seaman J., Knight R. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (13): 2021–2026.
 75. Souberbielle J. C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (4): 312–319.
 76. Ross P. D., Kress B. C., Parson R. E., Wasnich R. D., Armour K. A., Mizrahi I. A. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11 (1): 76–82.
 77. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. P., Datta H. K., van Laar J. M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med.* 2013, 11: 201.
- References
1. Kobayashi S., Takahashi H. E., Ito A., Saito N., Nawata M., Horiuchi H., Ohta H., Ito A., Iorio R., Yamamoto N., Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone.* 2003; 32 (2): 163–169.
 2. Alekseev B. Ia., Niushko K. M., Kaprin A. D. The pathogenesis, predictors, and prevention of bone complications in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena* 2013; 1 (4): 81–85. (Russian).
 3. Nushko K. M., Kalpinskiy A. S., Kaprin A. D. Prevention of complications in castrate-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2015; 2 (3): 76–81. (Russian).
 4. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997; 80 Suppl: 1588–1594.
 5. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol.* 2004; 2 (3): 205–13.
 6. Lipton A., Theriault R. L., Hortobagyi G. N., Simeone J., Knight R. D., Mellars K., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J. J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000; 88 (5): 1082–1090.
 7. Abildgaard N., Brixen K., Kristensen J. E., Vejlgard T., Charles P., Nielsen J. L. Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry. *Eur J Haematol.* 1996; 57 (5): 370–376.
 8. Volodina G. I., Vakhitov V. I., Sevast'yanova G. D., Sadykov M. R. Otdalennye metastazy raka legkikh. *Kazan Medical Journal.* 2001; 82 (6): 428–430. (Russian).
 9. Akhadov T. A., Panov V. O., Aikhhkoff U. Magnitno-rezonansnaya tomografiya spinnoy mozga i pozvonochnika. Moscow, 2000. (Russian).
 10. Karmazanovskii G. G. Spiral'naya komp'yuternaya tomografiya: bolyusnoe kontrastnoe usilenie. Moscow: "Vidar" Publ., 2005. (Russian).
 11. Kornienko V. N., Pronin I. N. Diagnosticheskaya neiroradiologiya. Moscow, 2006. (Russian).
 12. Karyakina U. V. Radiation diagnostic studies and their efficiency in closed injury of the lower cervical spine. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2006; 5: 48–53. (Russian).
 13. Stegachev S. K., Proskurina M. F., Yudin A. L. Magnitno-rezonansnaya tomografiya — metod vizualizatsii kostnogo mozga. Materialy Nevskogo radiologicheskogo foruma «Iz budushchego v nastoyashchee». Saint Petersburg, 2003. (Russian).
 14. Bazhadug O. B., Tupitsin N. N., Tyulyandin S. A. Znachenie vyavleniya mikrometastazov v krvi i kostnom mozge u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Sovremennaya onkologiya. Aktual'nye voprosy klinicheskoi onkologii.* 2004; 6 (4): 149–150. (Russian).
 15. Akberov N. K., Andrienko S. V., Laryukov A. V. Scintigraphy of skeleton in early detection of the lung cancer metastases. *Kazan Medical Journal.* 2002; 83 (1): 31–32. (Russian).
 16. Lin W. Y., Lin C. P., Yeh S. J., Hsieh B. T., Tsai Z. T., Ting G., Yen T. C., Wang S. J., Knapp F. F. Jr, Stabin M. G. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24 (6): 590–595.
 17. Davydov G. A. K voprosu o metastaticheskoy porazhenii pozvonochnika. Materialy s'ezda Rossiiskogo obshchestva yadernoi meditsiny «Sovremennyye problemy yadernoi meditsiny i radiofarmatsevtiki». Obninsk, 2000. (Russian).
 18. Khmelevsky Ye. V., Bozhenko V. K., Panshin G. A., Dobrenky M. N., Bolshakova S. A. Predictors of the efficiency of radiotherapy for metastatic skeletal lesions. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2006; 4: 16–19. (Russian).
 19. Roberts M., Hayward J. L. Bone scanning and early breast cancer five-years follow-up. *Lancet.* 1983; 3 (8331): 997–998.
 20. Demirkan B., Başkan Z., Alacacioglu A., Görken I. B., Bekiş R., Ada E., Osma E., Alakavuklar M. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment. *Tumor.* 2005; 91 (1): 77–80.
 21. Ohno Y., Koyama H., Nogami M., Takenaka D., Yoshikawa T., Yoshimura M., Kotani Y., Nishimura Y., Higashino T., Sugimura K. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26 (3): 498–509.
 22. Schmidt G. P., Haug A. R., Schoenberg S. O., Reiser M. F. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol.* 2006; 16 (6): 1216–1225.
 23. Regelsberger J., Langer N., Fritzsche E., Westphal M. Intraoperative ultrasound of intra- and extramedullary tumour. *Ultraschall Med.* 2003; 24 (6): 399–403.
 24. Zozulya Yu. A., Slyn'ko E. I. Spinal'nye sosudistyye opukholi i mal'formatsii. Kiev: "EksOb" Publ., 2000. (Russian).
 25. Maurer F., Ambacher T., Volkmann R., Weller S. Pathologic fractures: diagnostic and therapeutic considerations and results of treatment. *Langenbecks Arch Chir.* 1995; 380 (4): 207–217.
 26. Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 1996; 22: 289–331.
 27. Woitge H. W., Pecherstorfer M., Li Y., Keck A. V., Horn E., Ziegler R., Seibel M. J. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (5): 792–801.
 28. Vinholes J. J. F., Purohit O. P., Abbey M. E., Eastell R., Coleman R. E. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1243–1250.
 29. Miura H., Yamamoto I., Takada M., Kigami Y., Ohta T., Yuu I., Hamanaka Y., Matsushita R., Morita R. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J.* 1997; 44 (5): 751–757.
 30. Peacock M., Robertson W. G., Nordin B. E. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet.* 1969; 1: 384–386.
 31. Coleman R. E., Whitaker K. B., Moss D. W., Mashiter G., Fogelman I., Rubens R. D. Biochemical prediction of response of

- bone metastases to treatment. *Br J Cancer*. 1988; 58: 205–210.
32. Campbell F. C., Blamey R. W., Woolfson A. M., Elston C. W., Hosking D. J. Calcium excretion (CaE) in metastatic breast cancer. *Br J Surg*. 1983; 70: 202–204.
 33. Coleman R. E. Assessment of response to treatment. In: Rubens R. D., Fogelman I., eds. *Bone metastases: diagnosis and treatment*. London: Springer-Verlag, 1991.
 34. Deacon A. C., Hulme P., Hesp R., Green J. R., Tellez M., Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 1987; 166: 297–306.
 35. Gasser A., Celada A., Courvoisier B., Depierre D., Hulme P. M., Rinsler M., Williams D., Wootton R. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. *Clin Chim Acta*. 1979; 95 (3): 487–491.
 36. Mautalen C. A. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J Lab Clin Med*. 1970; 75: 11–18.
 37. Robins S. P., Woitge H., Hesley R., Ju J., Seyedin S., Seibel M. J. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1643–1649.
 38. Eastell R., Hampton L., Colwell A., et al. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption [abstract]. *Osteoporosis*. 1990; 2: 469–470.
 39. Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1991; 6: 639–644.
 40. Bonde M., Qvist P., Fledelius C., Riis B. J., Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem*. 1994; 40: 2022–2025.
 41. Hanson D. A., Weis M. A., Bollen A. M., Maslan S. L., Singer F. R., Eyre D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res*. 1992; 7: 1251–1258.
 42. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A. J., Garnero P., Griesmacher A., McClung M., Morris H. A., Silverman S., Treniti T., Wahl D. A., Cooper C., Kanis J. A., for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 391–420.
 43. Bergmann P., Body J. J., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J. P., Goemaere S., Kaufman J. M., Reginster J. Y., Gangji V., Members of the Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (1): 19–26.
 44. Bjarnason N. H., Henriksen E. E. G., Alexandersen P., Christgau S., Henriksen D. B., Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone*. 2002; 30 (1): 307–313.
 45. Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Karmatschek M., Horn E., Ludwig H., Armbruster F. P., Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (9): 3289–4.
 46. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bone Key*. 2008; 5 (3): 84–102.
 47. Halleen J. M., Alatalo S. L., Janckila A. J., Woitge H. W., Seibel M. J., Väänänen H. K. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem*. 2001; 47: 597–600.
 48. Lyubimova N. V., Pashkov M. V., Tyulandin S. A., Goldberg V. E., Kushlinskiy N. E. Tartrate-resistant phosphatase is the biochemical criterion of metastases in bones. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2004; 4 (12): 23–5. (Russian).
 49. Chao T. Y., Ho C. L., Lee S. H., Chen M. M., Janckila A., Yam L. T. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci*. 2004; 11: 511–6.
 50. Gerdhem P., Ivaska K. K., Alatalo S. L., Halleen J. M., Hellman J., Isaksson A., Pettersson K., Väänänen H. K., Ekesson K., Obrant K. J. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 386–93.
 51. Terpos E., Samarkos M., Meletis C., Apostolidou E., Tsironi M., Korovesis K., Mavrogianni D., Viniou N., Meletis J. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2003; 7: 344–8.
 52. Blumsohn A., Hannon R. A., Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem*. 1995; 41: 318–319.
 53. Halleen J. M., Alatalo S. L., Suominen H., Cheng S., Janckila A. J., Väänänen H. K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (7): 1337–1345.
 54. Rogers R. S., Dawson A. W., Wang Z., Thyfault J. P., Hinton P. S. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. *J Appl Physiol*. 2011; 111: 1353–1360.
 55. Brown J. P., Delmas P. D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M. C., Meunier P. J. Serum bone Glaprotein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 1984; 1: 1091–3.
 56. Delmas P. D. Biochemical markers of bone turnover. *Acta Orthop*. 1995; 66: 176–82.
 57. Taylor A. K., Linkhart S., Mohan S., Christenson R. A., Singer F. R., Baylink D. J. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70 (2): 467–72.
 58. Page A. E., Hayman A. R., Andersson L. M. B., Chambers T. J., Warburton M. J. Degradation of bone matrix proteins by osteoclast cathepsins. *Int J Biochem*. 1993; 25 (4): 545–50.
 59. Denisov-Nikol'skii Yu. I., Mironov S. P., Omel'yanenko N. P., Matveichuk I. A. Aktual'nye problemy teoreticheskoi i klinicheskoi osteoartrologii. Moscow: "Novosti" Publ.; 2005. (Russian).
 60. Stokes F. J., Ivanov P., Bailey L. M., Fraser W. D. 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): 138–140.
 61. Moss D. W. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem*. 1987; 20 (4): 225–30.
 62. Hooper N. M. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta*. 1997; 266 (1): 3–12.
 63. Wennberg C., Hessler L., Lundberg P., Mauro S., Narisawa S., Lerner U. H., Millán J. L. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (10): 1879–88.
 64. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y., Fahrleitner-Pammer A., Ste-Marie L. G., Gallagher J. C., Pavo I., Wang J., Eriksen E. F. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (7): 3970–7.
 65. Fohr B., Dunstan C. R., Seibel M. J. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (11): 5059–75.
 66. Wallach J. Interpretation of diagnosis tests. Boston: Little Brown and Co.; 1986.
 67. Magnusson P., Degerblad M., Saaf M., Larsson L., Thoren M. Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 210–220.
 68. Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem*. 1995; 7 (1): 16–22.
 69. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G., Torta M., Tampellini M., Tucci M., Cerutti S., Frezet M. M., Stivanello M., Sacchetto G., Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem*. 1999; 45 (8): 1240–7.
 70. Wymenga L. F., Groenier K., Schuurman J., Boomsma J. H., Elferink R. O., Mensink H. J. Pretreatment levels of urinary deoxypyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *Br J Urol*. 2001; 88: 231–5.
 71. Bramer J. A. M., Abudu A. A., Tillman R. M., Carter S. R., Sumathi V. P., Grimer R. J. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2005; 41 (18): 2846–52.

72. Stokkel M. P., Linthorst M. F., Borm J. J., Taminiau A. H., Pauwels E. K. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128 (7): 393–9.
73. Wang J., Pei F., Tu C., Zhang H., Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. *Oncology.* 2007; 72: 338–42.
74. Lipton A., Demers L., Curley E., Chinchilli V., Gaydos L., Hortobagyi G., Theriault R., Clemens D., Costa L., Seaman J., Knight R. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (13): 2021–2026.
75. Souberbielle J. C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (4): 312–319.
76. Ross P. D., Kress B. C., Parson R. E., Wasnich R. D., Armour K. A., Mizrahi I. A. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11 (1): 76–82.
77. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. P., Datta H. K., van Laar J. M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med.* 2013, 11: 201.

Информация об авторах:

1. Аполихин Олег Иванович — д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Алексеев Борис Яковлевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Сивков Андрей Владимирович — к.м.н., первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Кешишев Николай Георгиевич — к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Трудов Алексей Александрович — младший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Рабинович Эдуард Зиновьевич — к.б.н., старший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Качмазов Александр Александрович — к.м.н., заведующий онкологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Apolikhin Oleg Ivanovich — Phd, MD, professor, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Alekseev Boris Yakovlevich — Phd, MD, professor, vice director on science, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Sivkov Andrey Vladimirovich — PhD, first vice director, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Keshishev Nikolay Georgievich — PhD, head of innovation division, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Trudov Aleksey Aleksandrovich — junior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
6. Rabinovich Eduard Zinovyevich — PhD, senior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
7. Kachmazov Aleksandr Aleksandrovich — PhD, head of oncological department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Трудов А.А., Рабинович Э.З., Качмазов А.А. Диагностика нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 88-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97

Apolikhin O.I., Alekseev B.Y., Sivkov A.V., Keshishev N.G., Trudov A.A., Rabinovich E.Z., Kachmazov A.A. Diagnostics of bone metabolism disorders in oncological diseases. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 88-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.