



**Состояние минеральной плотности костной
ткани у больных ВИЧ по данным
двухэнергетической рентгеновской
абсорбциометрии**

А.А. Сизов

Санкт-Петербург – 2018

Общие представления

- Остеопороз – хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, проявляющийся при других заболеваниях, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усилением хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов.
- Остеопения – это состояние, при котором отмечается уменьшение минеральной плотности костей и массы костной ткани, однако изменения еще не настолько выражены, чтобы считать их остеопорозом.

Факторы риска остеопороза

Немодифицируемые	Модифицируемые
<ul style="list-style-type: none">• Женский пол• Возраст старше 65 лет• Белая (европеоидная) раса• Наследственность• Предшествующие переломы• Гипогонадизм у мужчин и женщин• Ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин• Прием глюкокортикоидов• Длительная иммобилизация	<ul style="list-style-type: none">• Низкая физическая активность• Курение• Недостаточное потребление Са• Дефицит витамина D• Склонность к падениям• Злоупотребление алкоголем• Низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела

Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, 2007 г.

Классификация остеопороза *(принята президиумом Российской ассоциации по остеопорозу, 1997 г.)*

- **A. Первичный остеопороз:**

- 1. Постменопаузальный остеопороз (I типа).
- 2. Сенильный остеопороз (II типа).
- 3. Ювенильный остеопороз.
- 4. Идиопатический остеопороз.

- **Б. Вторичный остеопороз:**

- **I. Заболевания эндокринной системы:**

- 1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко-Кушинка).
- 2. Тиреотоксикоз.
- 3. Рипогонадизм.
- 4. Гиперпаратиреоз.
- 5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
- 6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

- **II. Ревматические заболевания:**

- 1. Ревматоидный артрит.
- 2. Системная красная волчанка.
- 3. Анкилозирующий спондилоартрит.

- **III. Заболевания органов пищеварения:**

- 1. Состояние после резекции желудка.
- 2. Мальабсорбция.
- 3. Хронические заболевания печени.

- **IV. Заболевания почек:**

- 1. Хроническая почечная недостаточность.
- 2. Почечный канальцевый ацидоз.
- 3. Синдром Фанкони.

- **V. Заболевания крови:**

- 1. Миеломная болезнь.
- 2. Талассемия.
- 3. Системный мастоцитоз.
- 4. Лейкозы и лимфомы.

- **VI. Другие заболевания и состояния:**

- 1. Иммобилизация.
- 2. Овариэктомия.
- 3. Хронические obstructивные заболевания легких.
- 4. Алкоголизм.
- 5. Нервная анорексия.
- 6. Нарушения питания.
- 7. Трансплантация органов.

- **VII. Генетические нарушения:**

- 1. Несовершенный остеогенез.
- 2. Синдром Марфана.
- 3. Синдром Элерса – Данлоса (несовершенный десмогенез).
- 4. Гомоцистуинурия и лизинурия.

- **VIII. Медикаменты:**

- 1. Кортикостероиды.
- 2. Антиконтральсанты.
- 3. Иммунодепрессанты.
- 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.
- 5. Антациды, содержащие алюминий.
- 6. Тиреоидные гормоны.

Патогенетические механизмы возникновения остеопороза при ВИЧ

I. Непосредственное участие ВИЧ

ВИЧ сам является одним из независимых механизмов, посредством которых нарушается метаболизм кости:

1. Gp120 белок ВИЧ взаимодействует с клеточной мембраной остеобластов, индуцируя запрограммированную клеточную смерть¹
2. Белок gp120 вместе белком p55-gag уменьшают отложение кальция, активность щелочной фосфатазы и Runt-связанный транскрипционный фактор 2 (RUNX-2), в то время как Gp120 ВИЧ может еще больше повысить активность гамма (γ) рецепторов (PPARG). Эти изменения стимулируют дифференцировку мезенхимальных клеток из остеобластов в адипоциты²
3. Состояние хронического воспаления и активация цитокинов влияет на метаболизм костной ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов за счет активации нуклеарного фактора κ B (NF κ B) лиганда (RANKL), который непосредственно связан с остеокластической дифференциацией³
4. Увеличение активности лиганда (RANKL) происходит за счет фактора некроза опухоли (TNF- α), который представлен в большом количестве у ВИЧ инфицированных пациентов. Также TNF- α регулирует апоптоз остеобластов, и, тем самым, его роль становится еще большей в снижении минеральной плотности в этой группе населения^{4,5}

1. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation. *J Med Virol.* 2008;80:1507–14.
2. Cotter EJ, Mallon PW, Doran PP. Is PPAR gamma a prospective player in HIV-1-associated bone disease? *PPAR Res.* 2009;2009:421376.
3. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL crosstalk. *J Biol Chem.* 2003;278:48251–8.
4. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282–90.
5. Hittinger G, Poggi C, Delbeke E, Profizi N, Lafeuillade A. Correlation between plasma levels of cytokines and HIV-1 RNA copy number in HIV-infected patients. *Infection.* 1998;26:100–3.

Патогенетические механизмы возникновения остеопороза при ВИЧ

II. Участие ВААРТ

1. Ингибиторы протеазы (ИП)

Влияние ИП на МПК представляется неясным и противоречивым. Различные исследования имеют разные результаты, в том числе некоторые исследования показывают улучшение МПК при использовании ИП. В исследовании *in vitro* было показано, что ИП такие как нельфинавир и индинавир вызывают снижение активности остеобластов, в то время как ритонавир блокировал RANKL, приводя к остеокластогенезу^{1,2}.

2. НИОТ

- В многочисленных исследованиях показано участие нуклеозидных / нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы в деминерализации костей. В исследовании Gilead 903 было доказано, что тенофовир приводит к большей потере костной массы по сравнению с ставудином³.
- Тенофовир может вызывать гиперпаратиреозидизм, что приводит к увеличению расхода витамина D¹.
- Тенофовир может вызывать почечную токсичность и повреждение клеток проксимального клеточного эпителия, что препятствует гидроксилированию 25- (ОН) D⁴.
- Было доказано, что наибольшее уменьшение МПК наблюдалась в первые 48 недель после начала ВААРТ со всеми режимами, в то время как после этого МПК была стабильной или даже улучшилась при использовании некоторых схем⁵.

1. Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. Arch Biochem Biophys. 2010;503:66–77.
2. Mayer KH, Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV Infection. Clin Infect Dis. 2006;42:108–14.
3. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA Am Med Assoc. 2004;292:191–201.
4. Gutierrez F, Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. AIDS Rev. 2011;13:109–18.
5. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. J Infect Dis. 2011;203:1791–801.

Патогенетические механизмы возникновения остеопороза при ВИЧ

- **III. Витамин D**
- Витамин D является важным гормоном, вовлеченным в метаболизм кальция и кости.
- У 70-90% ВИЧ-инфицированных пациентов может иметься субоптимальный уровень витамина D¹.
- Показано, что низкий уровень витамина D может быть ассоциирован с высокой активностью ВИЧ².
- Причиной низкого уровня витамина D могут быть некоторые АРВП (тенофовир)

1. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92:4– 8.

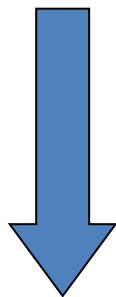
2. Kim JH, Gandhi V, Pseudos Jr G, Espinoza F, Park J, Sharp V. Evaluation of vitamin D levels among HIV-infected patients in New York City. AIDS Res Hum Retrovir. 2012;28:235–41.

Рекомендации по диагностике остеопороза

- Скрининг при помощи денситометрии (DEXA) рекомендуется всем инфицированным женщинам в пост менопаузе и ВИЧ инфицированным мужчинам в возрасте 50 лет и старше, тем у кого есть один или несколько факторов риска, снижение роста более 4 см за всю жизнь или 2 см за год, а также тем, у кого в анамнезе были переломы при незначительной травме (fragility fractures) независимо от возраста и пола*

* За основу взяты клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу 2010 г.

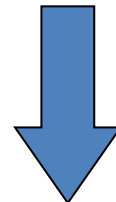
Результат денситометрии



Норма



Возможно
проведение
повторной
денситометрии по
показаниям через 2 –
5 лет



Остеопороз/выраженная
остеопения



Консультация
ревматолога/
эндокринолога



Повторная
денситометрия
через 1 год по
результатам
лечения

Рекомендации по диагностике остеопороза

- После выявления сниженной минеральной плотности по средством рентгеновской денситометрии (DEXA) оправданным является поиск вторичных причин остеопороза или остеопении*. Необходимо выполнить базовый полный анализ крови, липидограмму, определить уровень витамина D в крови, гормона паращитовидной железы, фосфатов, липидный спектр, уровень глюкозы натощак, РНК ВИЧ, уровень CD4, тестостерона, эстрогена, ФСГ, ЛГ, а также диагностику гепатитов С и В

*McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010;51:937–46.

Исследование минеральной плотности костей у больных ВИЧ на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД

- **Целью исследования** было определение минеральной плотности костей в популяции больных ВИЧ, определение частоты встречаемости остеопороза, выявление группы риска с последующим скрининговым обследованием ее и назначением раннего лечения.

Материалы и методы

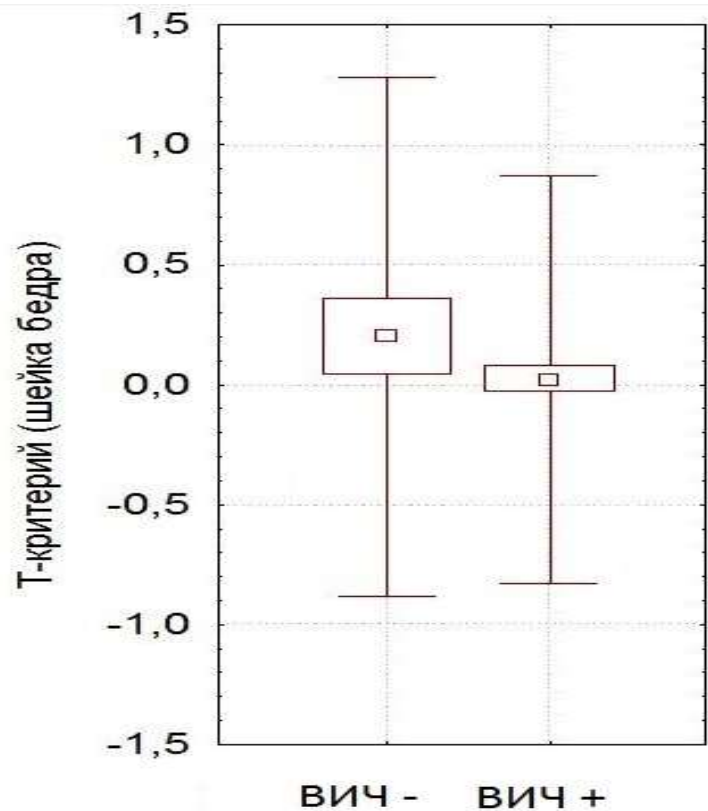
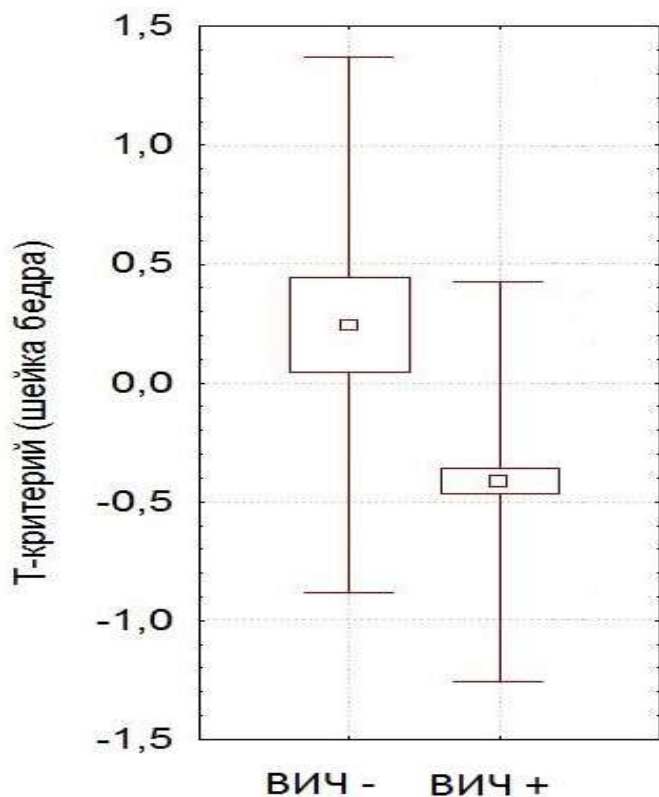
- В исследование были включены следующие группы:
- **Молодые мужчины** в возрасте **от 19 до 50 лет**: больные ВИЧ (235 человек) с различными сроками и путями инфицирования и группа контроля, в которую вошли добровольцы (31 человек), не страдающие данным заболеванием и не имеющие тяжелой соматической патологии;
- **Молодые женщины** в возрасте **от 19 до 45 лет**: больные ВИЧ (234 человека) и добровольцы (46 человек);
- **Пожилые мужчины** в возрасте **от 51 до 83 лет**: больные ВИЧ (51 человек) и добровольцы (16 человек);
- **Пожилые женщины** в возрасте **от 46 до 83 лет**: больные ВИЧ (146 человек) и добровольцы (156 человек);
- Всем исследуемым проводилось измерение минеральной плотности костей на двухэнергетическом остеоденситометре Stratos dR

Плотность шейки бедра у молодых

T – критерий минеральной плотности шейки бедра у мужчин.

T – критерий минеральной плотности шейки бедра у женщин.

ВИЧ –	ВИЧ +	ВИЧ –	ВИЧ +
0,242	-0,41617	0,2	0,020601



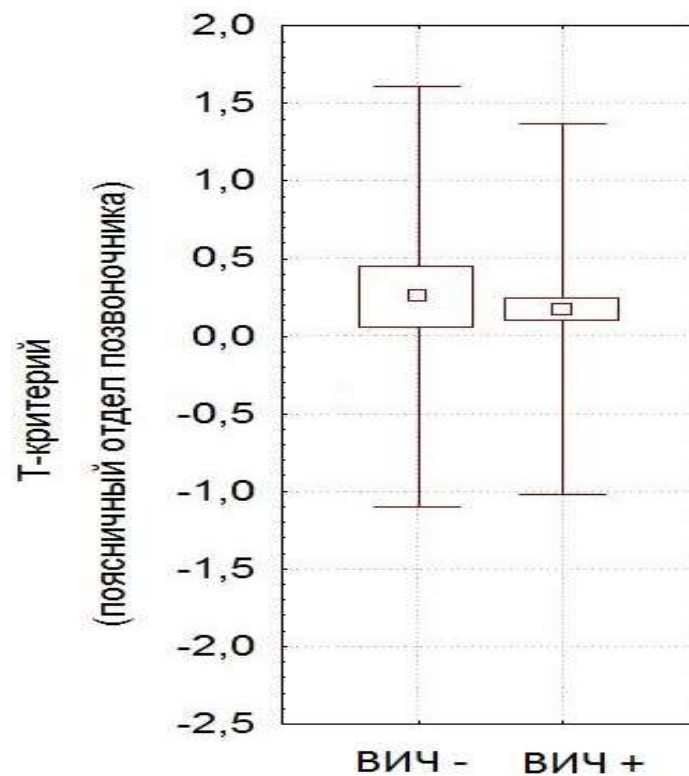
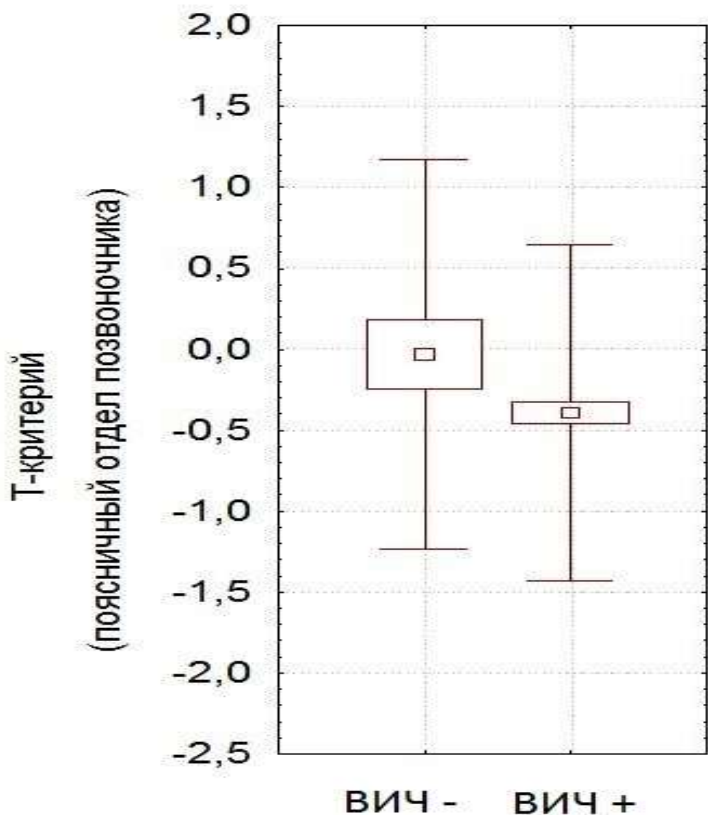
Плотность поясничного отдела позвоночника у молодых

ПОЗВОНОЧНИКА у молодых

T – критерий минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у мужчин.

T – критерий минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у женщин.

ВИЧ –	ВИЧ +	ВИЧ –	ВИЧ +
-0,03226	-0,39277	0,256522	0,171795

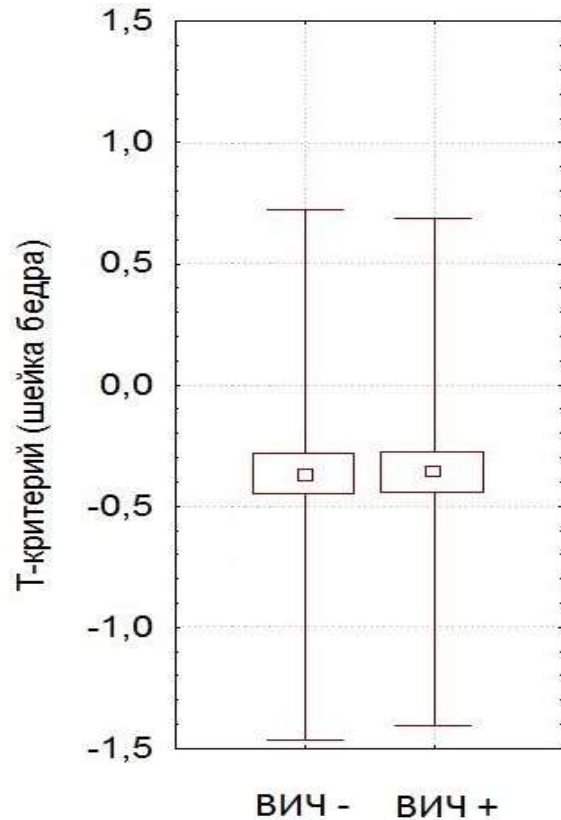
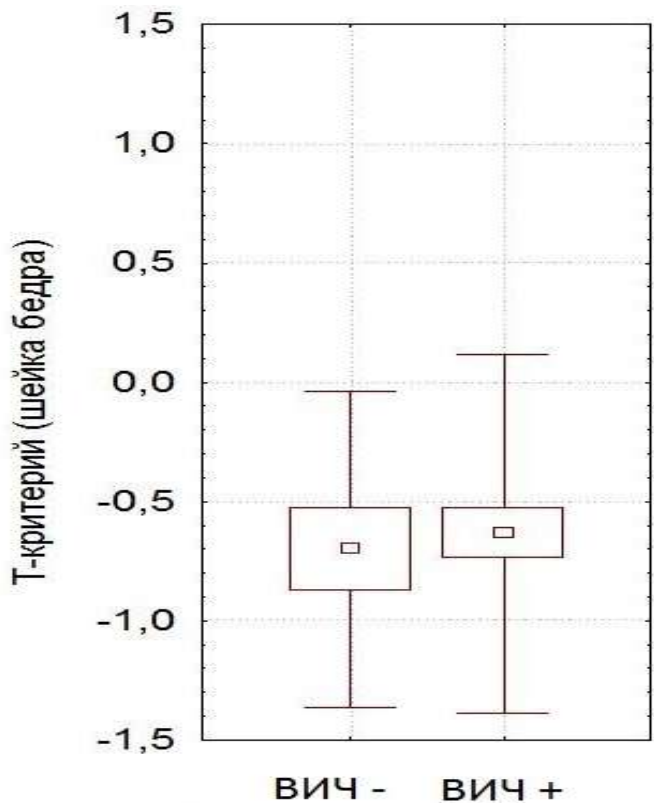


Плотность шейки бедра у пожилых

Т – критерий минеральной плотности шейки бедра у мужчин.

Т – критерий минеральной плотности шейки бедра у женщин.

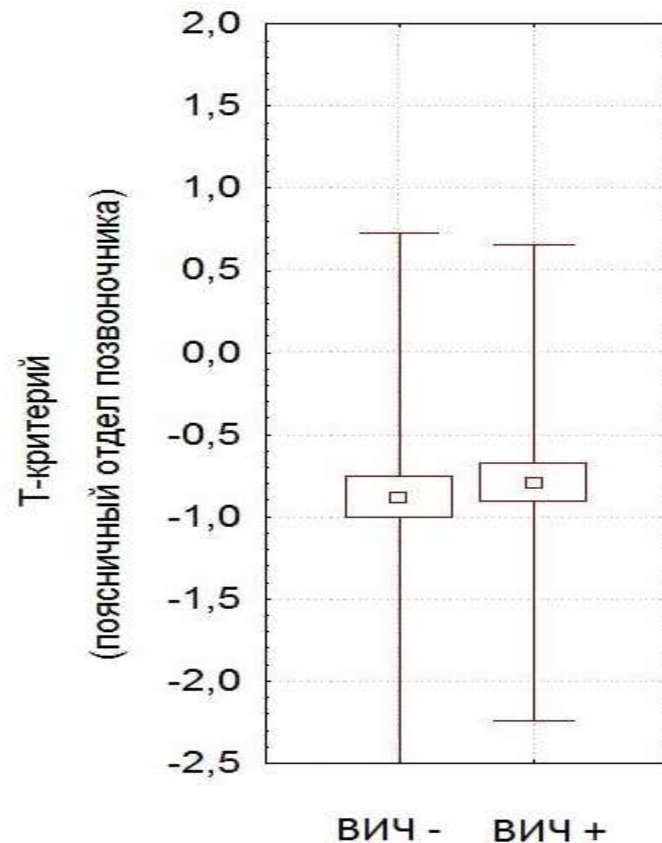
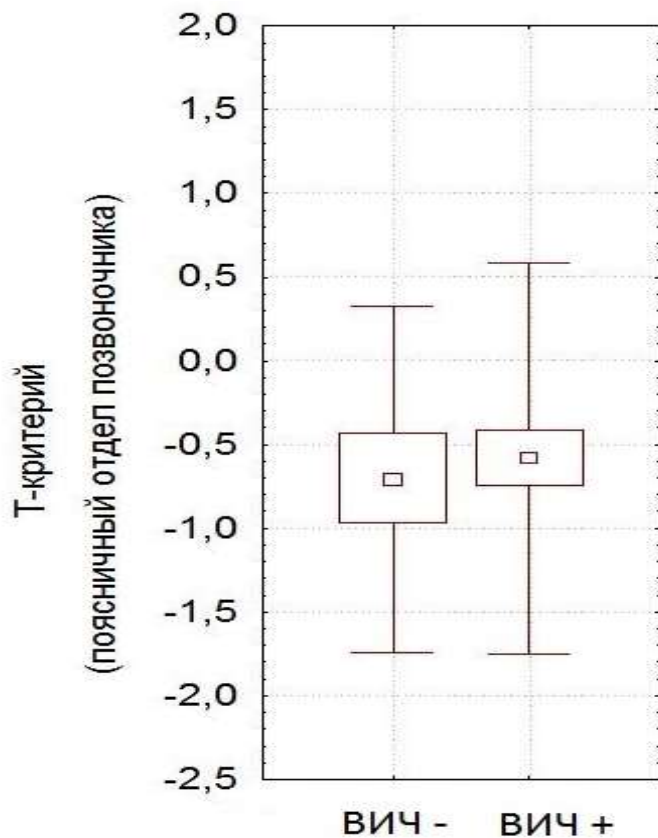
ВИЧ –	ВИЧ +	ВИЧ –	ВИЧ +
-0,7	-0,63314	-0,37013	-0,36027



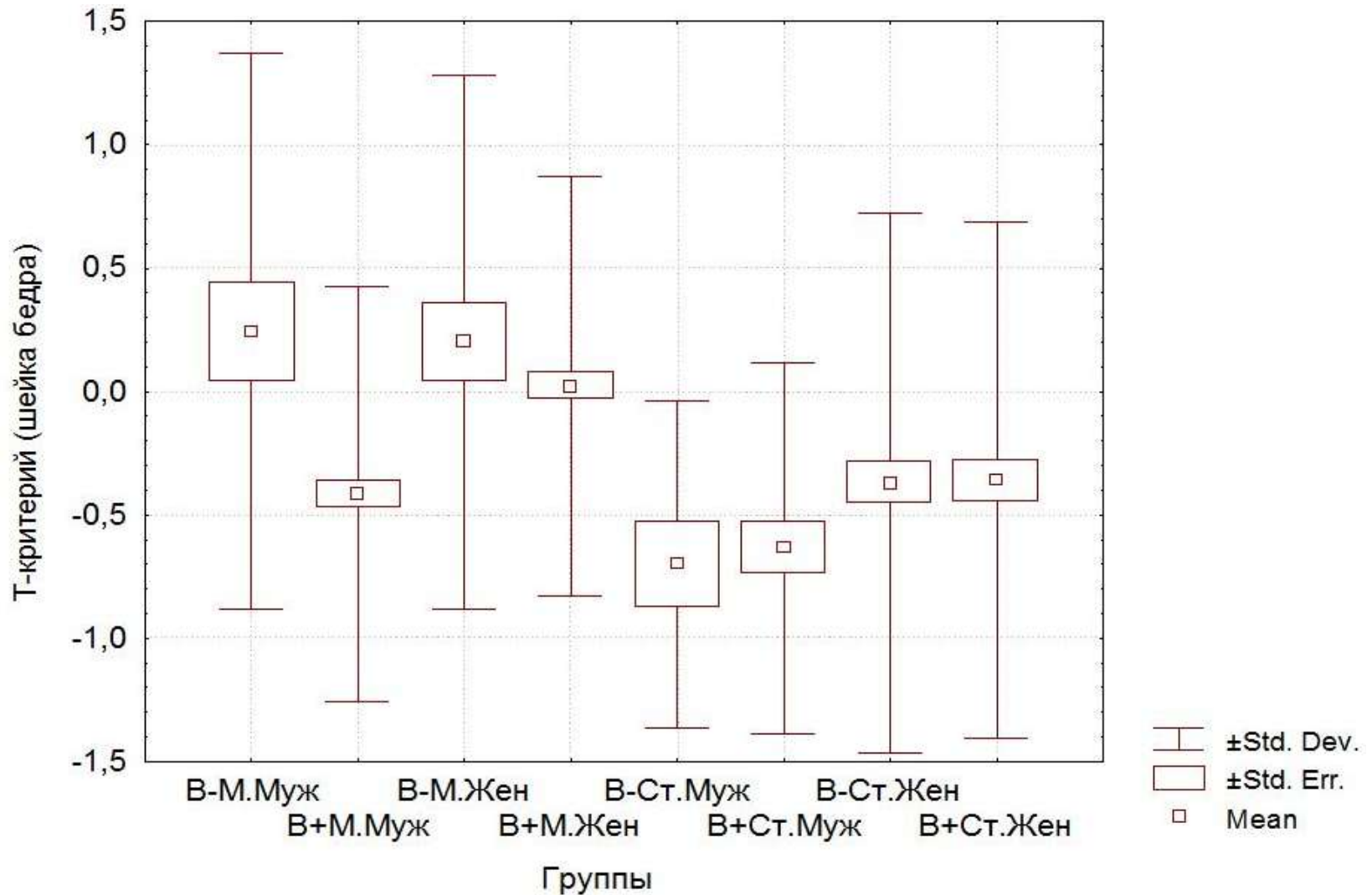
Плотность поясничного отдела позвоночника у пожилых

ПОЗВОНОЧНИКА у ПОЖИЛЫХ

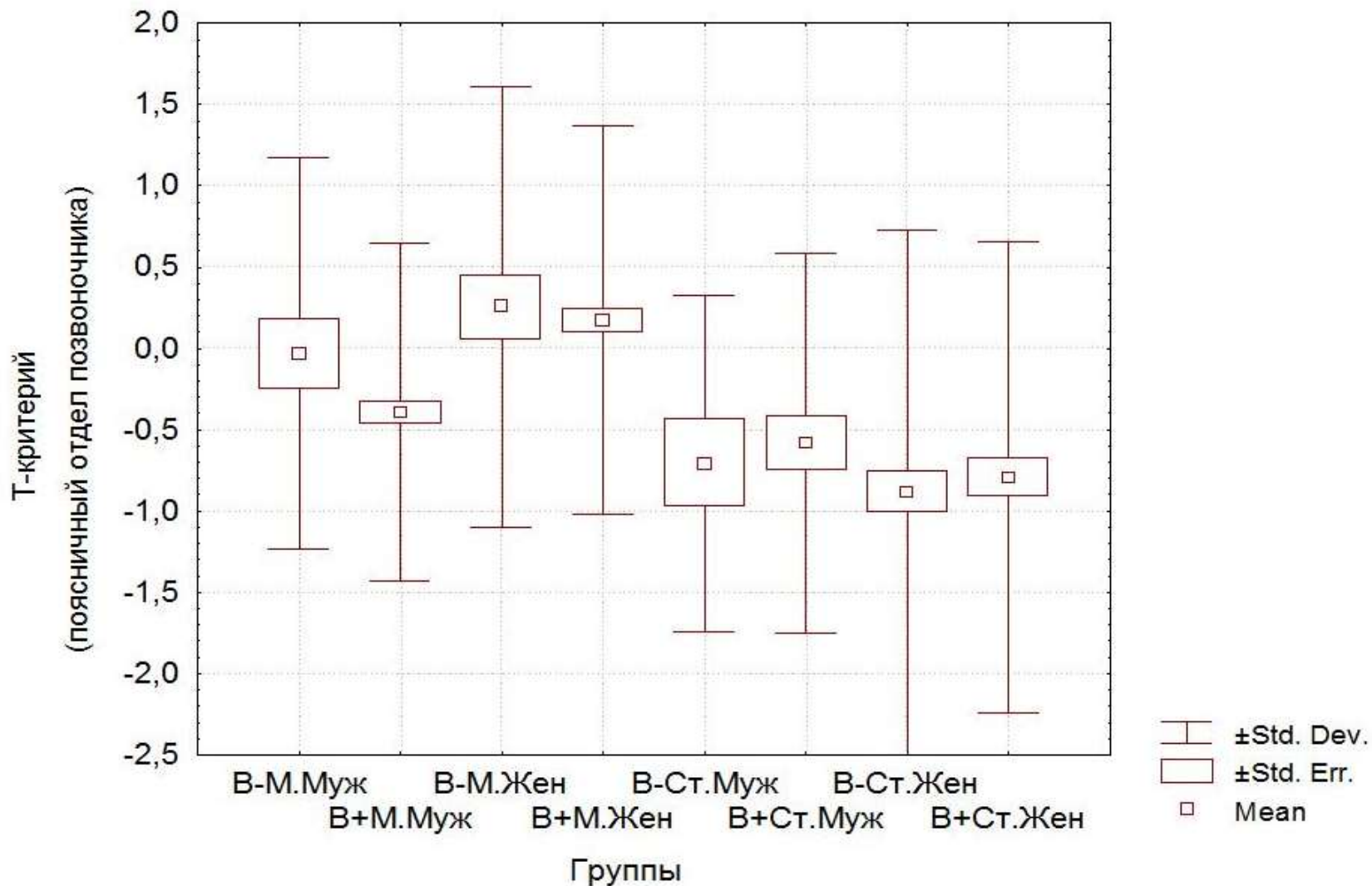
Т – критерий минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у мужчин.		Т – критерий минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у женщин.	
ВИЧ –	ВИЧ +	ВИЧ –	ВИЧ +
-0,70667	-0,58039	-0,88312	-0,79452



Плотность шейки бедра



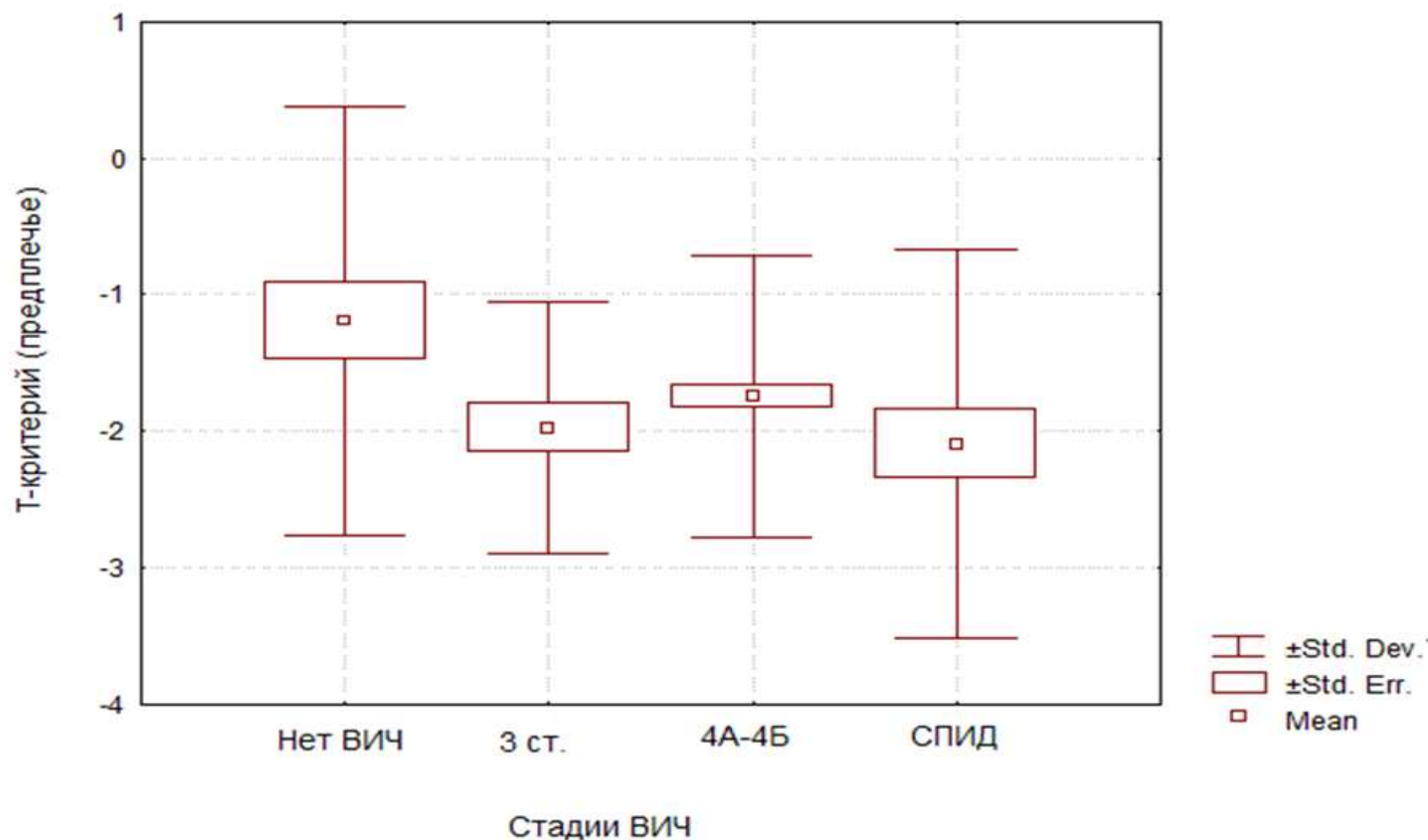
Плотность поясничного отдела позвоночника



Исследование минеральной плотности костей у молодых мужчин базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД

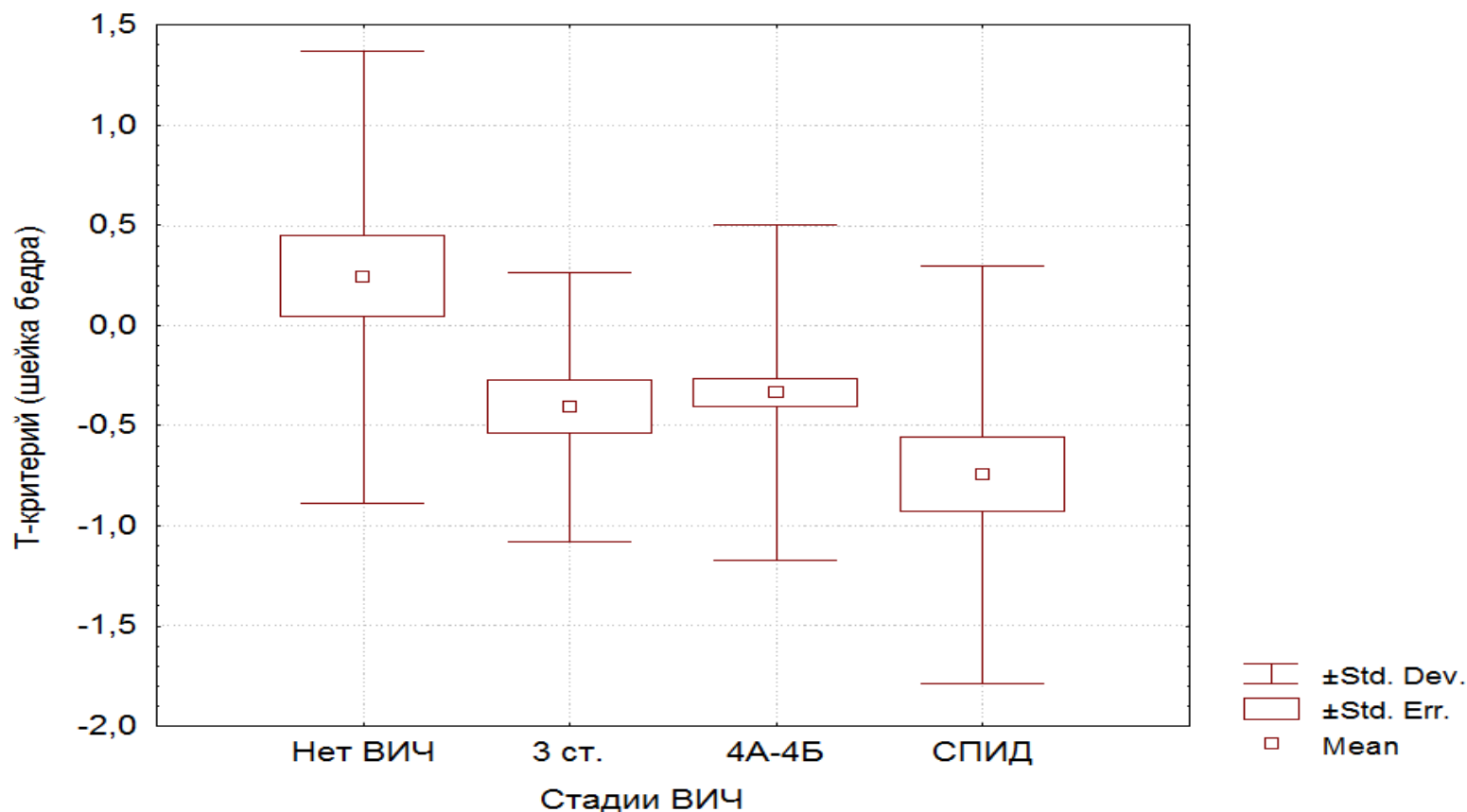
- В исследование были включены следующие группы:
- **Молодые мужчины ВИЧ-** 31 человек;
- **Молодые мужчины ВИЧ+ в 3й стадии** 25 человек;
- **Молодые мужчины ВИЧ+ в стадии 4А и 4Б** 129 человек;
- **Молодые мужчины ВИЧ+ в стадии 4В** 31 человек;

Плотность предплечья в группе молодых мужчин в зависимости от стадии ВИЧ



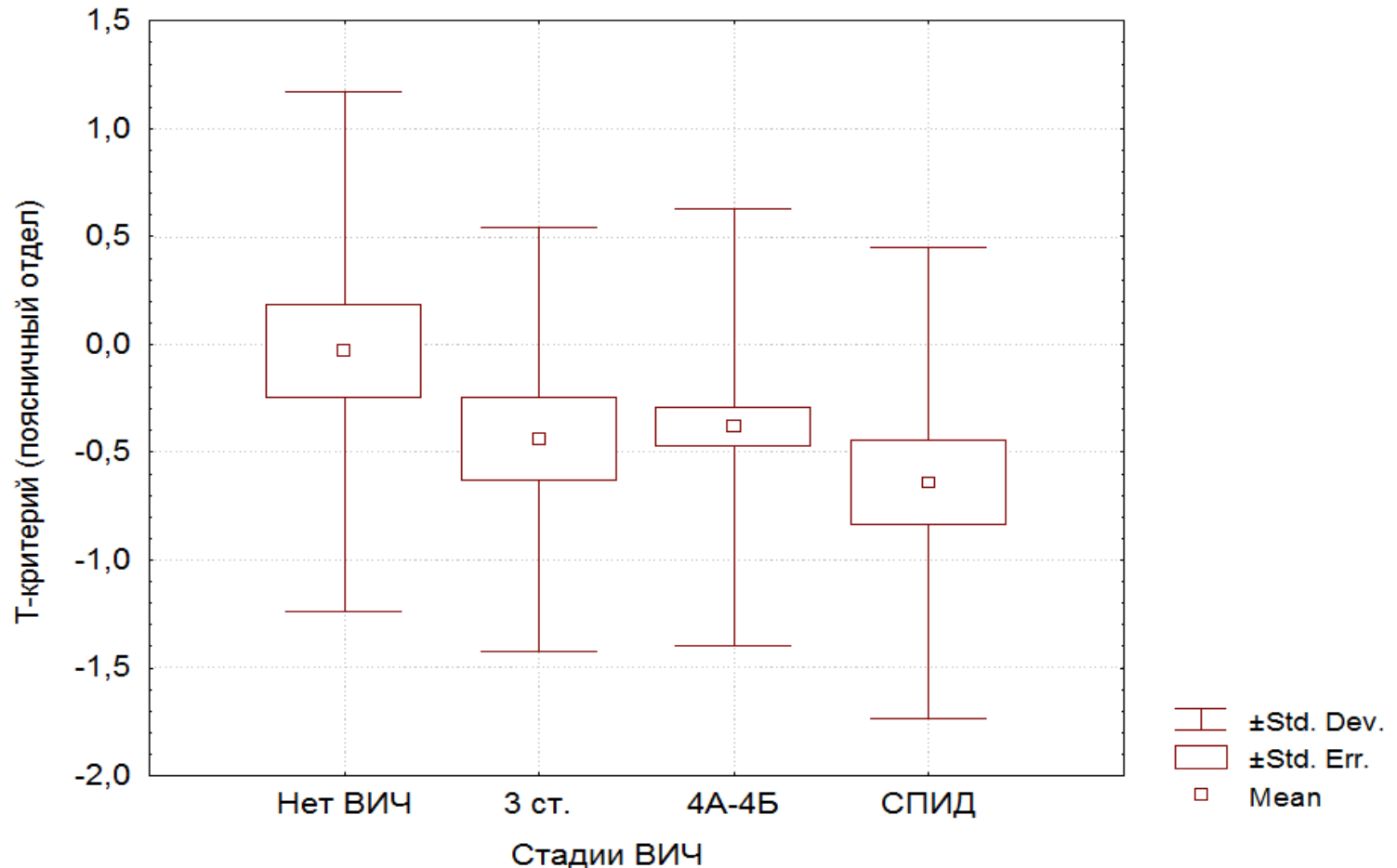
- Статистически значимой разницы между стадиями ВИЧ не получено

Плотность шейки бедра в группе молодых мужчин в зависимости от стадии ВИЧ



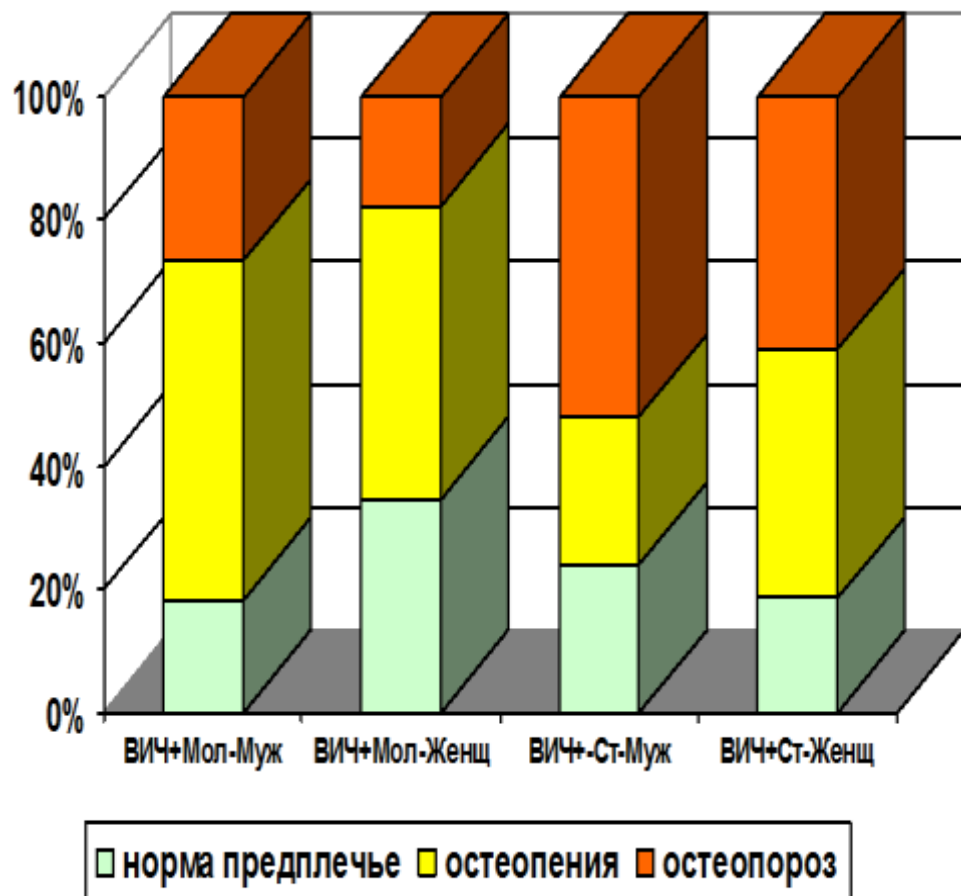
- $p < 0,05$ между 4А-4Б и СПИД

Плотность поясничного отдела позвоночника в группе молодых мужчин в зависимости от стадии ВИЧ



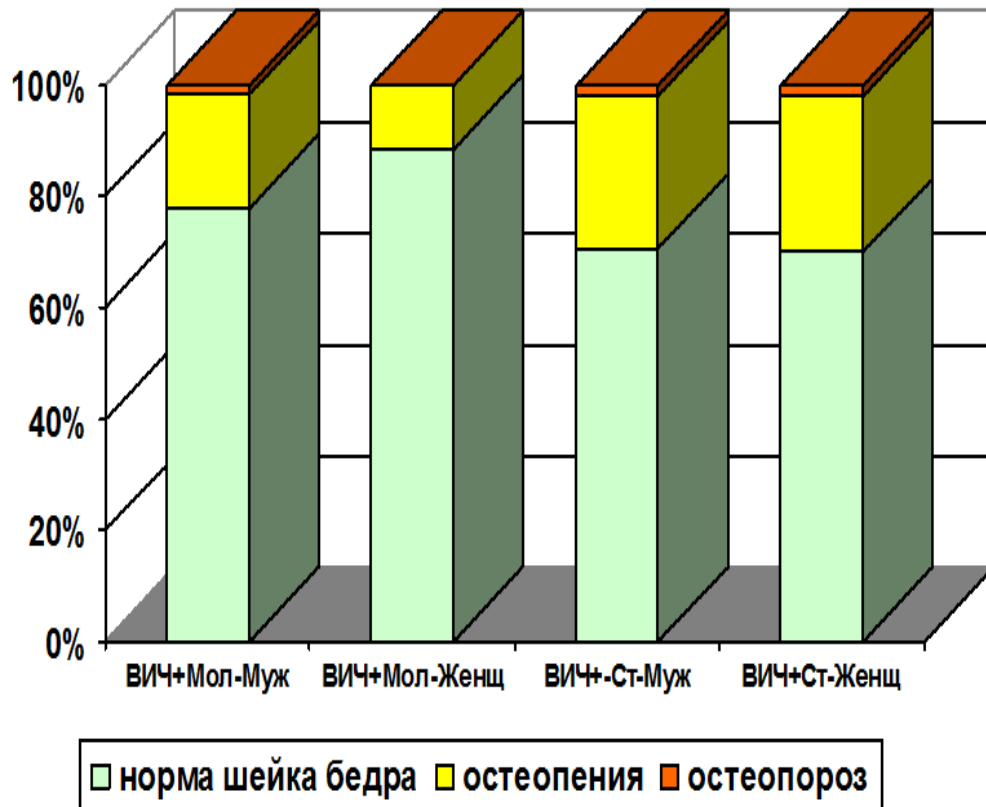
- Статистически значимой разницы между стадиями ВИЧ не получено

Остеопороз у ВИЧ+ по данным денситометрии предплечья



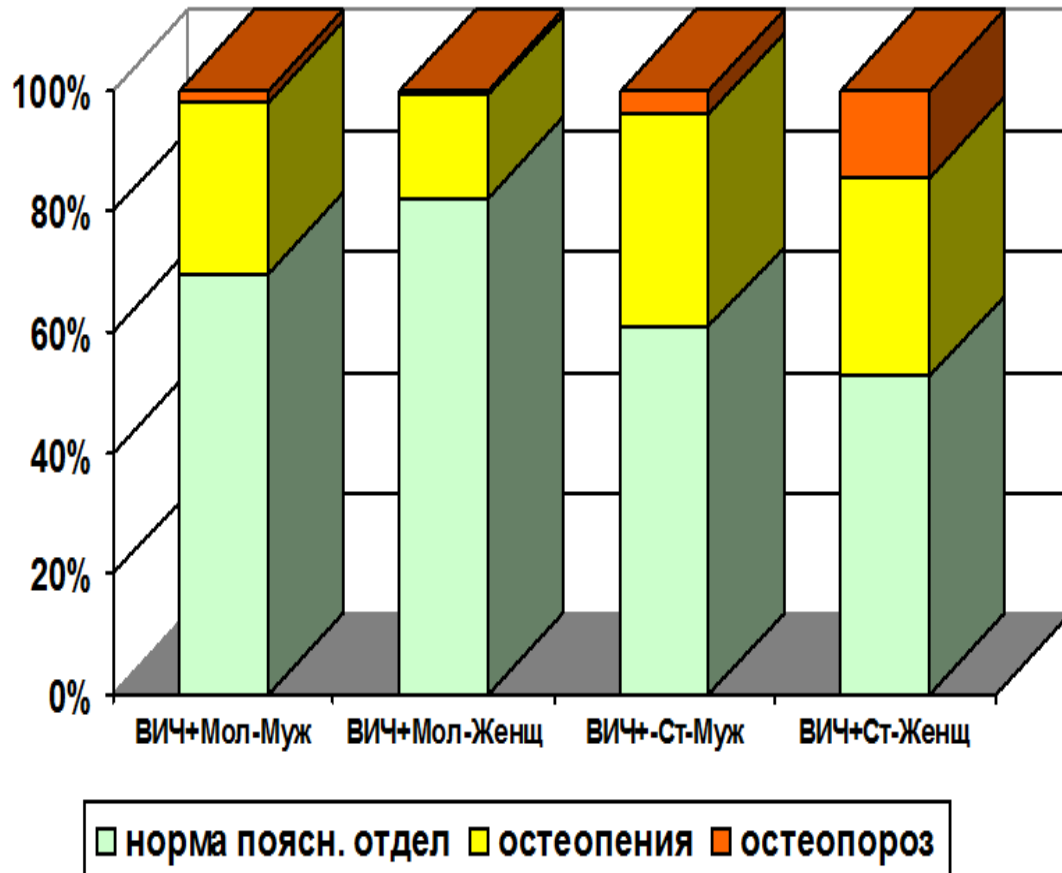
- **Молодые мужчины:** норма 42 чел (18%), остеопения 126 чел (55%), остеопороз 61 чел (27%)
- **Молодые женщины:** норма 81 чел (35%), остеопения 111 чел (47%), остеопороз 42 чел (18%)
- **Пожилые мужчины:** норма 12 чел (24%), остеопения 12 чел (24%), остеопороз 26 чел (52%)
- **Пожилые женщины:** норма 27 чел (19%), остеопения 59 чел (40%), остеопороз 60 чел (41%)

Остеопороз у ВИЧ+ по данным денситометрии шейки бедра



- **Молодые мужчины:** норма 183 чел (78%), остеопения 48 чел (20%), остеопороз 4 чел (2%)
- **Молодые женщины:** норма 206 чел (88%), остеопения 27 чел (12%), остеопороз 0 чел (0%)
- **Пожилые мужчины:** норма 36 чел (71%), остеопения 14 чел (27%), остеопороз 1 чел (2%)
- **Пожилые женщины:** норма 102 чел (70%), остеопения 41 чел (28%), остеопороз 3 чел (2%)

Остеопороз у ВИЧ+ по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника



- **Молодые мужчины:** норма 164 чел (70%), остеопения 66 чел (28%), остеопороз 5 чел (2%)
- **Молодые женщины:** норма 192 чел (82%), остеопения 40 чел (17%), остеопороз 2 чел (1%)
- **Пожилые мужчины:** норма 31 чел (61%), остеопения 18 чел (35%), остеопороз 2 чел (4%)
- **Пожилые женщины:** норма 77 чел (53%), остеопения 48 чел (33%), остеопороз 21 чел (14%)

Пациенты с ВИЧ, нуждавшиеся в терапии остеопороза

- Молодые мужчины: 7 из 235 человек (3%)
- Молодые женщины: 2 из 234 человек (0,9%)
- Пожилые мужчины: 3 из 51 человек (5,9%)
- Пожилые женщины: 22 из 146 человек (15%)

Молодые ВИЧ+ мужчины, нуждавшиеся в терапии остеопороза

- Пациент 1: стадия 4В, наркомания, алкоголизм, хр. гепатит С, прерывал ВААРТ, сахарный диабет II типа, ХБП I ст., полинейропатия, ИМТ 16,8 (дефицит массы тела)
- Пациент 2: стадия 4В, хронический гепатит С, лежащий после инсульта от 2013 г., ИМТ 18,4 (дефицит массы тела)
- Пациент 3: стадия 4Б, хр. гепатит С, липодистрофия, ВААРТ Комбивир+стокрин с 2006 по 2016, курит
- Пациент 4: стадия 4В, хр. гепатит С, ВААРТ с 2010г. – прервал, затем с 2016, курит
- Пациент 5: стадия 4Б, хр. гепатит С, СД4 – 234 от 06.2017 на ВААРТ
- Пациент 6: стадия 4А, хр. гепатит В, С на ВААРТ
- Пациент 7: стадия 4А, хр. гепатит В, на ВААРТ

Заключение

- В результате исследования было выяснено, что в группе молодых мужчин ВИЧ+ показатели минеральной плотности костной ткани были ниже, чем в группе контроля,
- В стадии СПИД минеральная плотность была ниже, чем в группах 3 стадии и 4А-4Б стадиях со статистически значимой разницей между группами 4А-4Б и СПИД по данным измерений в области шейки бедра,
- Фактор возраста имел более негативное значение для минеральной плотности костей, чем фактор ВИЧ,
- ВИЧ+ молодые мужчины с наличием хронического гепатита, оппортунистических заболеваний и низкими клетками CD4 нуждаются в назначении денситометрии.

Благодарю за внимание!