

УДК 615.015.2+616.98:616-002.5

## МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ\*

*Н.В.Коробан*

ООО «Рош Диагностика Рус», Москва, Россия

© Н.В.Коробан, 2017 г.

Влияние инфекции вирусом иммунодефицита человека и антиретровирусных препаратов на минеральную плотность костной ткани активно исследуется во всем мире. В РФ эта проблема только начинает изучаться. В материалах доклада представлен обзор современных публикаций, посвященных изучению маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при приеме различных антиретровирусных препаратов. Таким образом, говоря о проблеме остеопороза, в первую очередь следует всегда учитывать, что инфицированные вирусом иммунодефицита человека пациенты — это сама по себе группа риска развития остеопороза. В этой группе, помимо самой вирусной инфекции, дополнительным фактором риска снижения минеральной плотности кости является антиретровирусная терапия. Показано, что многие схемы терапии, особенно на основе тенофовира, влияют на концентрацию маркеров ремодуляции костной ткани и на снижение минеральной плотности костной ткани. В клинической практике необходимо учитывать высокую значимость маркеров P1NP и  $\beta$ -CrossLaps/CTX, которые позволяют оценивать уровень ремодуляции костной ткани под воздействием вируса иммунодефицита человека и антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, остеопороз, P1NP, CTX, витамин D.

## MONITORING OF OSTEOPOROSIS THERAPY EFFICIENCY AT HIV INFECTION

*N.V.Koroban*

LLC Roche Diagnostics Rus, Moscow, Russia

The HIV and antiretroviral therapy impact on bone mineral density is actively researched all over the world. In this report the review of modern publications about HIV infected patients bone biomarkers response to different antiretroviral drugs is presented.

**Key words:** HIV infection, osteoporosis, P1NP, CTX, vitamin D.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-91-94>

Кости — живая динамическая ткань, на протяжении всей жизни она непрерывно разрушается и формируется вновь. Формирование кости подразделяется на две различные стадии: первая характеризуется синтезом белков-предшественников коллагена и остеокальцина, вторая включает кальцификацию органического матрикса. Резорбция одного участка длится около 30–40 дней. Далее остеокласты подвергаются апоптозу, а их место занимают остеобласты. На дне лакуны созревшие остеобласты выделяют молекулы, составляющие органическую основу костного матрикса — коллаген I типа, остеокальцин, остеоонектин, остеопон-

тин. Далее происходит минерализация матрикса за счет преципитации кальция и фосфора, поступающих из кровеносного русла. Формирование костной ткани занимает около 150 дней и в норме заканчивается полным заполнением резорбтивной лакуны новым матриксом. В результате проявления метаболической активности трабекулярная кость полностью обновляется приблизительно через 4 года, кортикальная кость — через 6–8 лет.

Остеопороз — заболевание, которое характеризуется снижением костной массы и структурными изменениями архитектуры костной ткани, что приводит к повышенному риску переломов.

\* — Доклад на 5-м Межрегиональном научно-практическом симпозиуме «Фармакоэкономика хронических вирусных инфекций. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции и хронических гепатитов», 06.04.2017, Санкт-Петербург.

Остеопороз возникает в тех случаях, когда костная масса уменьшается быстрее, чем организм может заменить ее, что приводит к потере прочности костей. В результате костный каркас становится хрупким до такой степени, что даже легкий удар или падение с высоты роста человека может привести к перелому [1].

Опасность остеопороза в том, что низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) не имеет симптомов. Результатом остеопороза является перелом, который становится причиной осложнений и смерти, особенно в случае перелома шейки бедра. Отсутствие признаков или симптомов заболевания определяет остеопороз как «немую» эпидемию. Нарастание безмолвной эпидемии остеопороза позволяет Международному фонду по остеопорозу (International Osteoporosis Foundation — IOF) прогнозировать рост затрат в Европе, связанных с данной патологией, приблизительно до 76,8 млрд евро в 2050 году [2].

Повышенный риск развития остеопороза связан с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и рядом антиретровирусных препаратов (рисунк) [3]. Таким образом, важным этапом наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов является стратификация рисков развития остеопороза.

врач определяет наличие у пациента остеопороза и/или риска перелома костей. Согласно критерию Всемирной организации здравоохранения остеопороз диагностируется при снижении МПКТ на 2,5 или больше стандартных отклонений (SD) относительно среднего референсного значения для женщины в возрасте 20–29 лет (Т-критерий  $\leq 2,5$  SD). Пограничное уменьшение МПКТ (Т-критерий между -1,0 и -2,5 SD) обозначается как остеопения. При этом Российская ассоциация по остеопорозу указывает, что обеспеченность костными денситометрами в РФ составляет 8,6 на 1 млн населения в Москве и 0,6 — на остальной территории страны. Эти цифры не позволяют говорить даже о минимальной доступности диагностики для пациентов.

При этом важно отметить, что результаты костной денситометрии все равно не дают представления о скорости ремоделирования кости — опережает ли костеобразование резорбцию, или отстает от нее. В этом отношении качественную и количественную оценку степени костеобразования и резорбции можно получить с помощью биохимических маркеров костной ткани, веществ, вырабатываемых или выделяемых в процессе костного метаболизма.

Наибольшее значение в дифференциальной диагностике метаболического характера этого



**Рисунок.** Остеопороз. Факторы риска

Определение остеопороза [1] основано на результатах костной денситометрии, метода, отражающего потерю костной ткани. Путем измерения МПКТ

заболевания имеет оценка гормонального статуса, которая включает исследование паратиреоидного гормона (ПТГ), половых стероидных и гонадотроп-

ных гормонов, витамина D. В качестве эталонных маркеров, которые определяются при помощи стандартизированных тестов IOF и IFCC, рекомендуют использовать один маркер остеогенеза (сывороточный N-пропептид проколлагена типа I, P1NP) и один маркер резорбции кости (сывороточный C-терминальный телопептид коллагена типа I, CTX= $\beta$ -cross Laps) (таблица) [4].

по сравнению с другими группами пациентов, проекция медианы уровня маркера резорбции костной ткани CTX (1610 против 1270 нг/л) и маркера формирования костной ткани P1NP (572 против 330 мг/л) была выше, также в данной группе наблюдалась большая пропорция низкой МПКТ (42% против 15%). На основе полученных данных авторы сделали вывод, что дефицит витамина D

Таблица

Характеристики эталонных маркеров костной ткани

Total P1NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>— N-терминальный пропептид проколлагена I типа</li> <li>— Производится остеобластами</li> <li>— Попадает в кровоток во время синтеза коллагена</li> <li>— Сывороточный P1NP является референсным <b>маркером формирования костной ткани</b>, рекомендованным IOF/IFCC [4]</li> </ul>
$\beta$ -CrossLaps/CTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа</li> <li>— Продукт распада коллагена I типа</li> <li>— Попадает в кровоток во время разрушения коллагена</li> <li>— Сывороточный CTX является референсным <b>маркером резорбции костной ткани</b>, рекомендованным IOF/IFCC [4]</li> </ul>

Маркер костной резорбции  $\beta$ -CrossLaps/CTX — ранний маркер остеопороза, продукт распада коллагена I типа — белка, составляющего более 90% органического матрикса кости. Маркер костеобразования P1NP — N-концевой пептид проколлагена I типа, предшественника коллагена I типа.

Витамин D и его активные метаболиты занимают отдельную нишу в профилактике и лечении остеопороза. Этот витамин-гормон увеличивает активность и число остеокластов, и в то же время под влиянием витамина D происходит подавление повышенной костной резорбции. Дефицит активного метаболита витамина D вносит свой «вклад» в нарушение нервно-мышечной передачи, двигательной активности, координации движений и повышает риск падений. Содержание витамина D ниже целевого значения вызывает снижение кальция в плазме крови и повышение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что в свою очередь приводит к остеопорозу, повышению риска развития переломов.

В 2016 году интернациональный коллектив авторов опубликовал работу, посвященную изучению влияния дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза на МПКТ у ВИЧ-инфицированных подростков. На выборке из 394 пациентов было показано, что у подростков с дефицитом витамина D и вторичным гиперпаратиреозом,

в сочетании со вторичным гиперпаратиреозом ассоциированы с повышенным уровнем костного обмена и потерей костной массы. А ранняя профилактика дефицита витамина D до формирования вторичного гиперпаратиреоза может быть важна для предотвращения снижения костной массы [5].

В литературе многократно было описано влияние некоторых антиретровирусных препаратов на МПКТ [6]. В 2014 году на конгрессе, посвященном препаратам для лечения ВИЧ (HIV Drug Therapy Glasgow Congress), был представлен постер с опровержением литературных данных. На выборке из 422 ВИЧ-инфицированных пациентов авторы изучали влияние приема тенофовира (TDF) на уровни витамина D, ПТГ, МПКТ и уровень ремодуляции костной ткани. Авторами не было выявлено статистически значимой связи между уровнем витамина D и ПТГ, вне зависимости от приема TDF. Также прием TDF не был связан с уровнями ПТГ, МПКТ или маркерами ремодуляции костной ткани, вне зависимости от уровня витамина D [7]. Однако полноценной публикации данной работы так и не последовало.

В 2015 году, было опубликовано самое масштабное по размерам выборки и продолжительности исследование влияния различных антиретровирусных препаратов на уровень маркеров ремодуляции костной ткани и МПКТ [8]. Исследование проводилось на 833 ВИЧ-инфицированных пациентах на протяжении 144 недель. Часть пациентов принимали долутегравир (DTG) и абакавир/ламивудин

(АВС/ЗТС), остальные пациенты принимали эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир (EFV/FTC/TDF).

Исследование показало, что средние уровни маркеров СТХ и P1NP повышались на 48-й, 96-й и 144-й неделе в обеих группах пациентов. При этом максимальные значения уровни достигали на 48-й неделе. Авторы отмечают, что у пациентов из группы, принимающей EFV/FTC/TDF, уровни маркеров ремодуляции костной ткани были выше на протяжении всего эксперимента, чем у пациентов из группы DTG и АВС/ЗТС.

На основе полученных данных авторы заключают, что в период времени 144-й недели схема терапии DTG и АВС/ЗТС у наивных пациентов приводит к достоверно более низкому повышению уровней маркеров ремодуляции костной ткани (СТХ, P1NP), по сравнению со схемой EFV/FTC/TDF. Подобная разница в уровне мар-

керов ремодуляции костной ткани в зависимости от схемы антиретровирусной терапии (АРВТ), вероятно, коррелирует с изменениями минеральной плотности кости.

**Заключение.** Таким образом, говоря о проблеме остеопороза, в первую очередь следует всегда учитывать, что ВИЧ-инфицированные пациенты — это сама по себе группа риска развития остеопороза. В этой группе, помимо самой вирусной инфекции, дополнительным фактором риска снижения минеральной плотности кости является антиретровирусная терапия. Показано, что многие схемы АРВТ, особенно на основе тенофовира, влияют на концентрацию маркеров ремодуляции костной ткани и на снижение МПКТ. В клинической практике необходимо учитывать высокую значимость маркеров P1NP и  $\beta$ -CrossLaps/СТХ, которые позволяют оценивать уровень ремодуляции костной ткани под воздействием ВИЧ и АРВТ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Technical Report Series. Geneva, 1994, Vol. 843, pp. 1–129.
2. Kanisa J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Odenc A., Melton L.J.3<sup>rd</sup>, Khaltaeve N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 2008, Vol. 42, pp. 467–75.
3. Azizl N., Butch A.W., Quint J.J., Detels R. Association of Blood Biomarkers of Bone Turnover in HIV-1 Infected Individuals Receiving Anti-Retroviral Therapy (ART). *AIDS Clin. Res.*, 2014, Vol. 5, pii. 1000360.
4. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garner P., Griesmacher A., McClung M., Morris H.A., Silverman S., Trenti T., Wahl D.A., CooperEmail C., Kanis J.A. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.*, 2011, Vol. 22, pp. 391–420.
5. Sudjaritruk T., Bunupuradah T., Aupibul L., Kosalaraksa P., Kurniati N., Prasitsuebsai W., Sophonphan J., Ananworanich J., Puthanakit T. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism: effects on bone turnover and bone mineral density among perinatally HIV-infected adolescents. *AIDS*, 2016, Vol. 24, pp. 1059–1067.
6. Haskelberg H., Hoy J.F., Amin J., Ebeling P.R., Emery S., Carr A. Changes in Bone Turnover and Bone Loss in HIV-Infected Patients Changing Treatment to Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine. *PLoS One*, 2012, Vol. 7 (6), pp. e38377.
7. Samarawickrama A., Jose S., Sabin C., Walker-Bone K., Fisher M., Gilleece Y. No association between vitamin D deficiency and parathyroid hormone, bone density and bone turnover in a large cohort of HIV-infected men on tenofovir. *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, Vol. 2, No. 17, Suppl. 3, pp. 19568.
8. Tebas P., Kumar P., Hicks C., Granier C., Wynne B., Min S., Pappa K. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir R abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS*, 2015, Vol. 29, pp. 2459–2464.

Статья поступила 05.06.2017 г.

### Сведения об авторе:

Коробан Надежда Викторовна — к.б.н., менеджер по продукции ООО «Рош Диагностика Рус», 115114, Москва, ул. Летниковская, 2, стр. 2, e-mail: nadezda.koroban@roche.com.