

МКН-ХБП и остеопороз

Земченков Александр Юрьевич


СПб Городской нефрологический центр

15.04.2023

European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D

committee of Scientific Advisors
and National Societies of the IOF


Международный
Фонд
остеопороза

Pieter Evenepoel ¹, John Cunningham², Serge Ferrari³, Mathias Haarhaus^{4,5}, Muhammad Kassim Javaid⁶, Marie-Hélène Lafage-Proust⁷, Daniel Prieto-Alhambra⁸, Pablo Ureña Torres^{9,10} and Jorge Cannata-Andia¹¹, on behalf of the European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF¹

Osteoporosis International
<https://doi.org/10.1007/s00198-021-05975-7>

REVIEW

Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism

P. Evenepoel ¹ • J. Cunningham² • S. Ferrari³ • M. Haarhaus⁴ • M.K. Javaid⁵ • M.-H. Lafage-Proust⁶ • D. Prieto-Alhambra⁷ • P.U. Torres^{8,9} • J. Cannata-Andia¹⁰ • on behalf of the European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup • an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA • and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF



Определение остеопороза

ВОЗ: progressive systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture

прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурным ухудшением костной ткани, с последующим увеличением хрупкости костей и склонности к переломам

операционно:

снижение минеральной плотности кости по t-шкале не менее 2,5 стандартных отклонений (SD) от уровня для молодых взрослых

(20-29-летних женщин NHANES)

WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization; 1994.

2000, NIH:

skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture

нарушение скелета, характеризующееся снижением прочности костей, предрасполагающее к повышенному риску переломов

КОЛИЧЕСТВО КОСТИ

**DEXA
QCT**

КАЧЕСТВО КОСТИ

**костная биопсия с
гистоморфометрией**



Факторы риска хрупких переломов

1. Клинические факторы риска развития остеопороза при ХБП

- традиционные факторы риска,
 - включая пожилой возраст,
 - женский пол,
 - низкий индекс массы тела,
 - хрупкие переломы в анамнезе,
 - лечение глюкокортикоидами
- продолжительность диализа.

2. МПК, оцененная с помощью DXA, предсказывает переломы при ХБП 4-5-й стадий, но, вероятно, недооценивает их фактический риск, поскольку не учитывает ухудшение качества костей с переходом по стадиям ХБП и степени контроля ПТГ

Evenepoel P, et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. *Osteoporos Int.* 2021 Dec;32(12):2397-2405. doi: 10.1007/s00198-021-05975-7.



Остеопороз

Первичный

I типа – постменопаузальный

II типа – старческий

ювенильный; идеопатический

Вторичный

ревматические заболевания;

стероиды, антикоагулянты, гепарин;

генетические нарушения;

алкоголь, курение;

хронические болезни пищеварительного тракта;

болезни крови (талассемия, лимфома, гемофилия, миеломная болезнь);

низкая физическая активность в течение долгого времени;

болезни печени, почек (??), желез внутренней секреции;

дефицит витамина D (??) и Ca;

гипервитаминоз А.



Остеопения и остеопороз

- +1 to -1 indicates normal bone density.
- -1 to -2.5 indicates osteopenia.
- -2.5 or lower means osteoporosis.

<https://my.clevelandclinic.org>

остеопения
(бедность кости:
poverty of bone)

остеопороз

дефицитный
матрикс
нормальная
минерализация

остеомалация

нормальный
матрикс
дефицитная
минерализация

гиперпаратиреоз

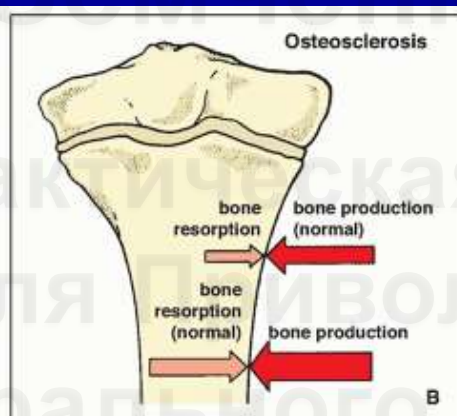
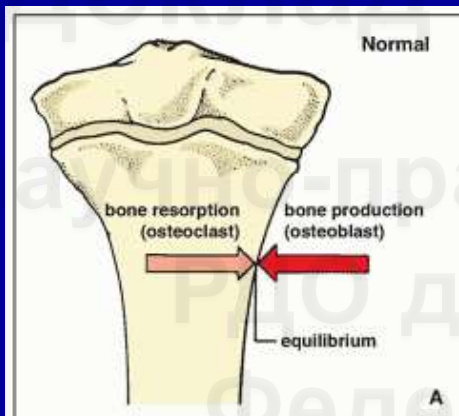
нормальный матрикс
и минерализация,
повышенная
резорбция

Histomorphometric feature	Osteoporosis	Osteomalacia
Mineralization lag time (Mlt)	< 100 days or shorter	> 100 days or infinity
Osteoid maturation time	Normal	Prolonged
Osteoid thickness (O·Th)	Normal/low	Always high (> 12.5 μm)
O·Th correlation with OS/BS	None	Positive & hyperbolic
O·Th correlation with Aj.AR	Weakly positive	Negative & hyperbolic
Osteoblast defect	Matrix	Mineral

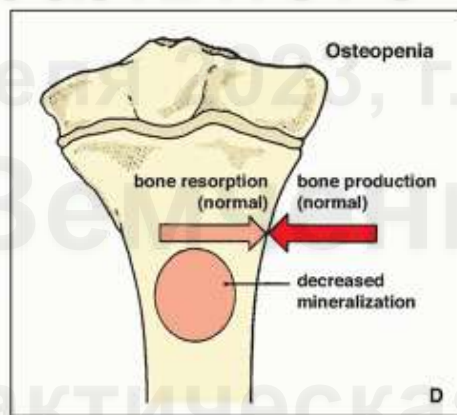
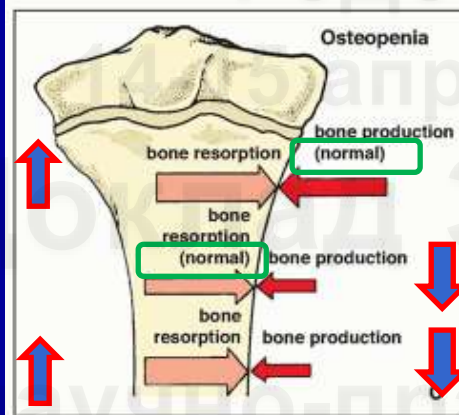


Остеопения и остеопороз

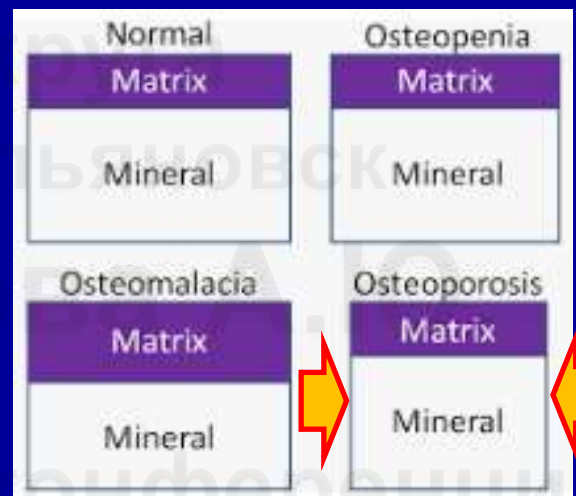
норма



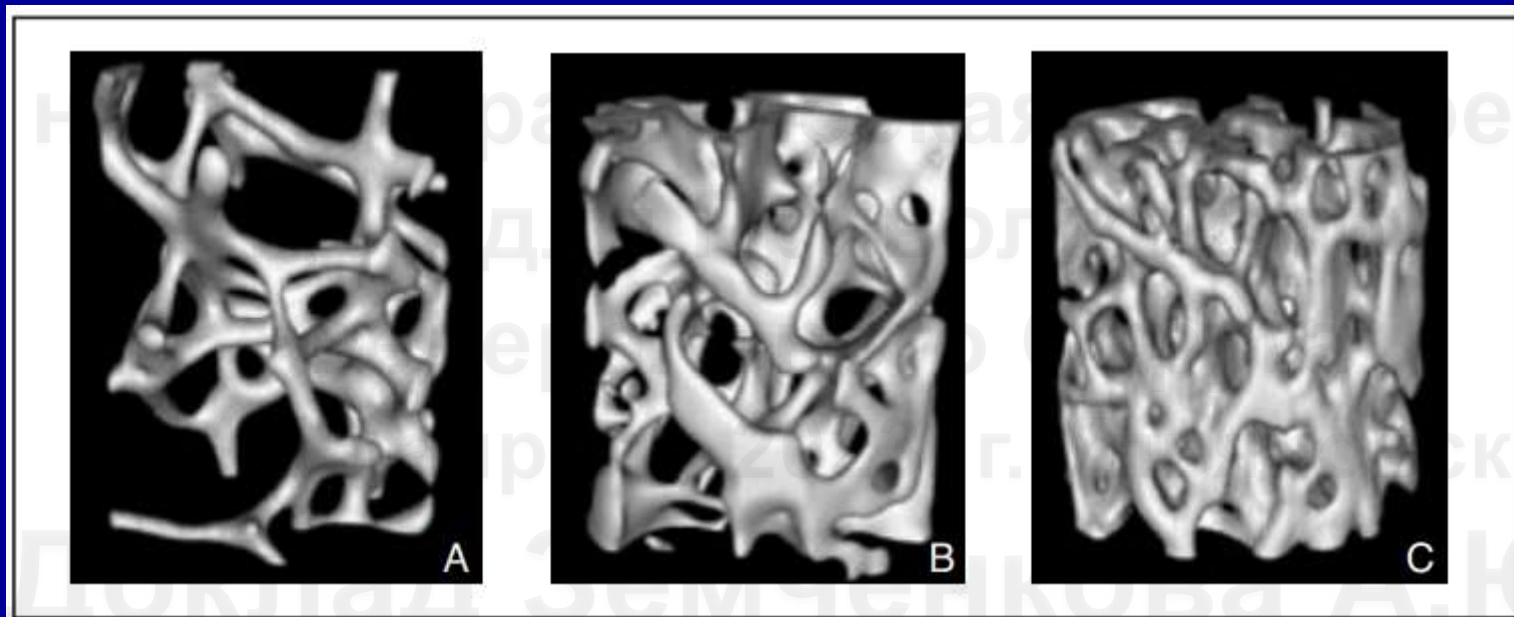
остеосклероз



остеопороз



Разрежение трабекул (и истончение кортикальной кости)

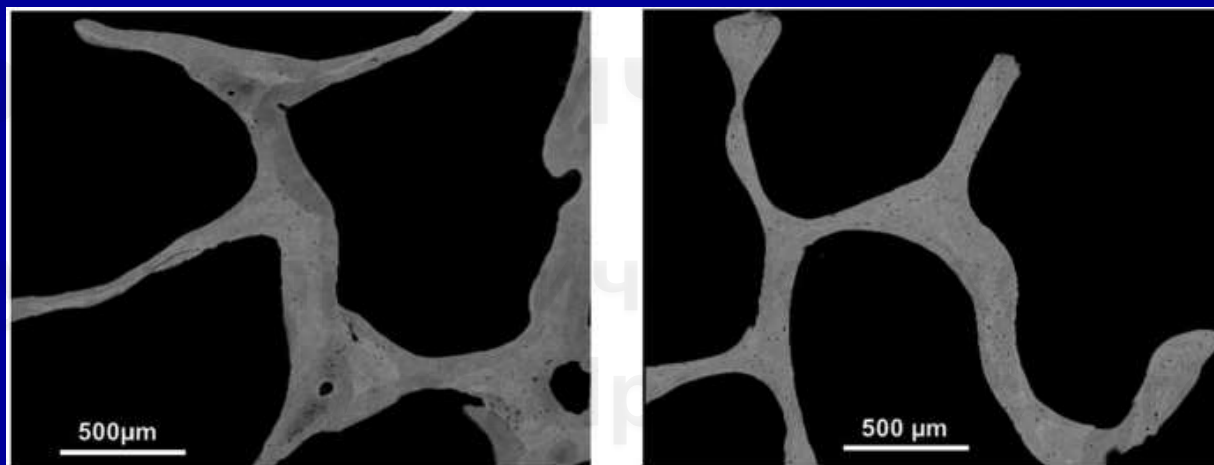
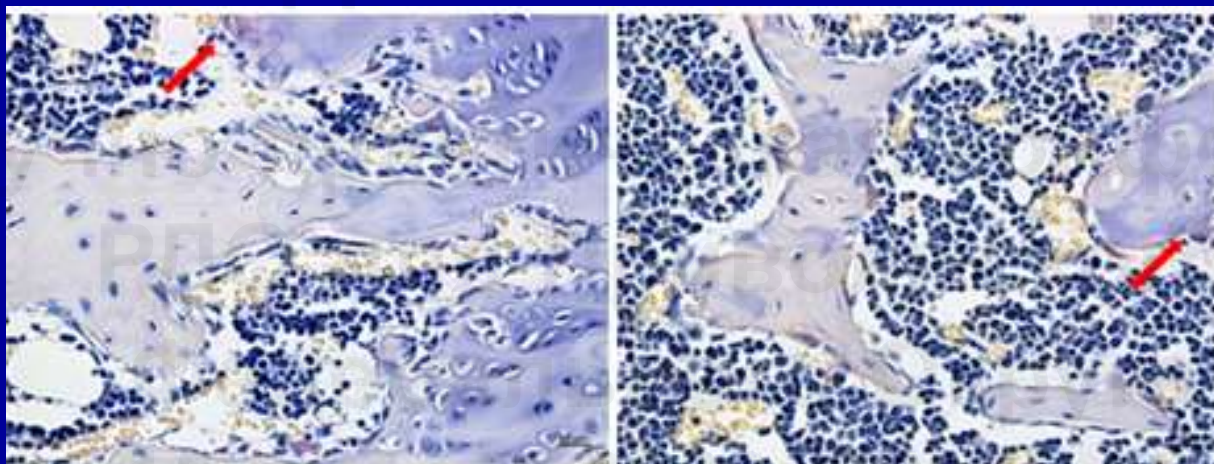


(A) возраст:	68 лет;	(B) 54 года;	(C) 38 лет;
доля костного объема:	8.8%;	18.0%;	26.3%;
толщина трабекул:	118 μm ;	125 μm ;	138 μm

микро-КТ биопсийного материала из
подвздошной кости

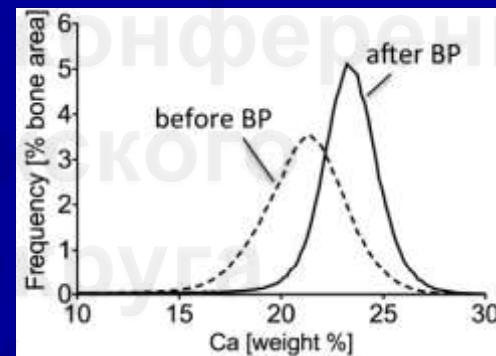
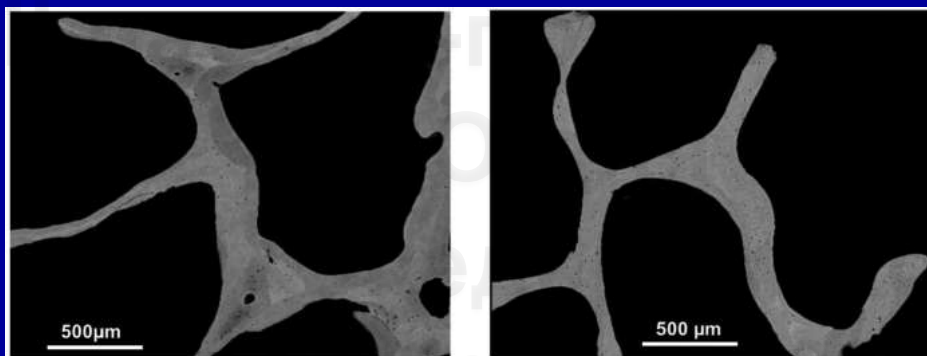


Остеопороз: нет снижения минерализации трабекул

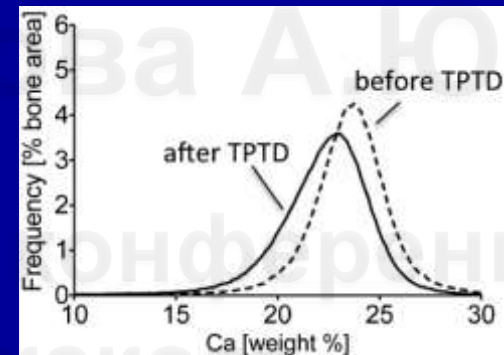
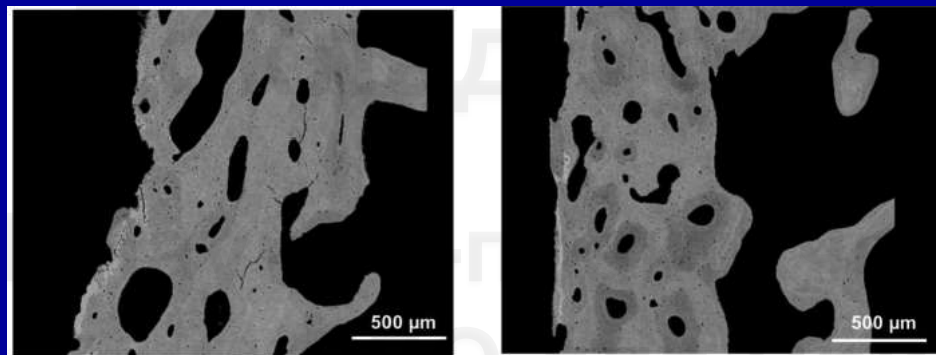


Динамика минерализации трабукул на различной терапии

бисфосфонаты (антирезорбтивная терапия)



паратормон (терипаратид) (анаболическая терапия)



Распространенность остеопороза, now-days

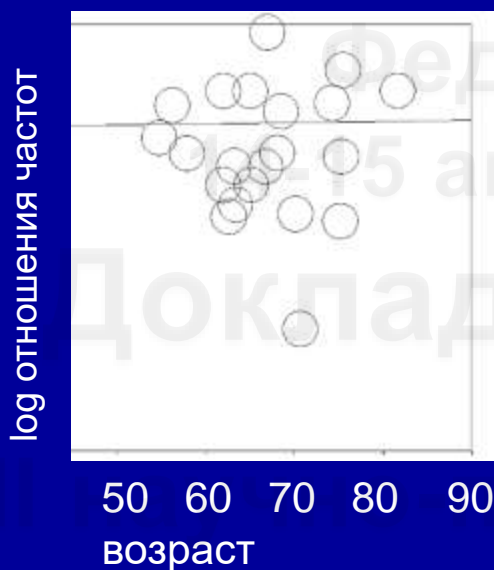
50-85 лет

общая распространенность – 21,7% (18,8–25%)

женщины - 35,3% (27,9–43,4%)

мужчины – 12,5% (9,3–16,7%)

40 исследований,
80 тысяч пациентов



Азия 24,3%
Европа 16,7%
Америка 11,5%



ИТОГОВЫЙ КОНТРОЛЬ

РДО для Приволжского
Федерального Округа
Сентябрь 2023 г. Ульяновск
Ген. Директор: ЗЕМЛЕНКОВА Ю.
Исполнительный директор: БОРИЩЕВ

ХБП 0
(80%)

ХБП 3-5
(20%)



МПК - N

остеопороз (20%)

ХБП 0
(80%)

ХБП 3-5
(20%)

(20%)



Диагноз и лечение ОП при ХБП4-5



Доп.инфо:

СКФ,
МКН-ХБП
Метаб.Ацидоз
Низко-обменная OD
Потребление Са
Гистоморфометрия

Мониторируем:

побочные эффекты,
маркеры костного обмена для оценки податливости
Ограничения по срокам применения препаратов

Evenepoel P, et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. Osteoporos Int. 2021 Dec;32(12):2397-2405. doi: 10.1007/s00198-021-05975-7.



		за	против
ПТГ, др. маркеры		неинвазивно, предсказывает скорость обмена	зависит от СКФ
МПК – DEXA		широко доступно, неинвазивно, низкое облучение, FRAX, коррелирует с кортикальной плотностью	не разделяет типы ROD, оценивает отдельные зоны, не разделяет корт. и трабек. кость
скоринг траб. кости		неинвазивно, предсказывает переломы, выполняется по DEXA – без доп.расходов	не разделяет типы ROD, требуется высокое качество изображения, зависит от прогр. обеспечения
количеств. УЗИ		неинвазивно, без облучения, мобильно, коррелирует с МПК-DEXA	только дистально, вариабельность между операторами, не предсказывает переломы при ХБП
количеств. КТ		3-мерная оценка позвонков и бедра, не зависит от внекостной кальцификации	Высокая доза облучения, дорого, не разделяет типы ROD
КТ высокого разрешения		неинвазивно оценивает микро-архитектуру кости, четко дифференцирует корт. и трабек. кость	Дорого и малодоступно, только исследовательский инструмент, только дистальные участки скелета
МРТ высокого разрешения		нет ионизирующего облучения, доступны центральные кости (бедро)	Дорого и малодоступно
Комплексный анализ		Учитывает данные КТ и МРТ, оценивает механическую прочность и предсказывает переломы	Нет стандартизации, различная нагрузка может влиять на оценку прочности кости
Вдавление в рефер. точках		Хорошая in-vivo оценка прочности и качества кости, предсказывает переломы, коррелирует с МПК и СТК	Инвазивно, риски локальных осложнений, не представляет общую прочность кости, не указывает на ROD
Костная биопсия		Золотой стандарт: прямо оценивает костный обмен, минерализацию и объем, костный мозг; выявляет тяжелые металлы и микропереломы	Инвазивна, не оценивает прочность кости в целом, ограничен доступ
Инфракрасная спектроскопия		Оценивает свойства материала кости; доп.оценка качества кости	Ограничен доступ, нужна костная ткань, измерения относительные

DEXA

двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия

не выявляет тип остеодистрофии,
не оценивает качество кости

на результаты влияют:

- кальцификация окружающих мягких тканей,
 - костные артефакты, связанные с остеоартритом
 - дегенерация дисков
 - компрессионные переломы позвонков
 - кальцификация аорты
-
- не оценивает объемную плотность кости
 - не разделяет трабекулярную кость от кортикальной

не по DEXA, в том числе, ретроспективно можно оценить **trabecular bone score (TBS) – v2**

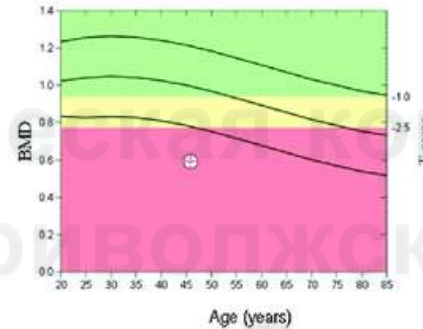
Schacter GI et al.. Clinical performance of an updated trabecular bone score (TBS) algorithm in men and women: the Manitoba BMD cohort. Osteoporos Int. 2017; 28(11): 3199–203. doi: 10.1007/s00198-017-4166-1.



TBS (Trabecular Bone Score, Трабекулярный костный индекс)

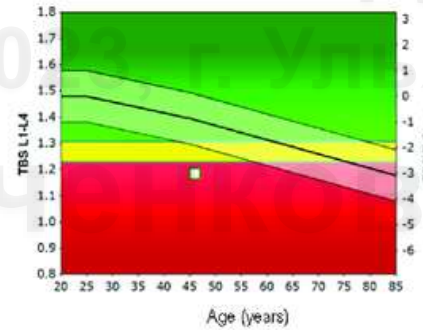
DEXA

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score	Z-score
L1	11.23	6.59	0.587	-3.7	-3.2
L2	11.04	6.32	0.572	-4.1	-3.7
L3	12.40	7.30	0.589	-4.5	-4.0
L4	11.75	7.22	0.615	-4.1	-3.5
Total	46.42	27.43	0.591	-4.1	-3.7



TBS

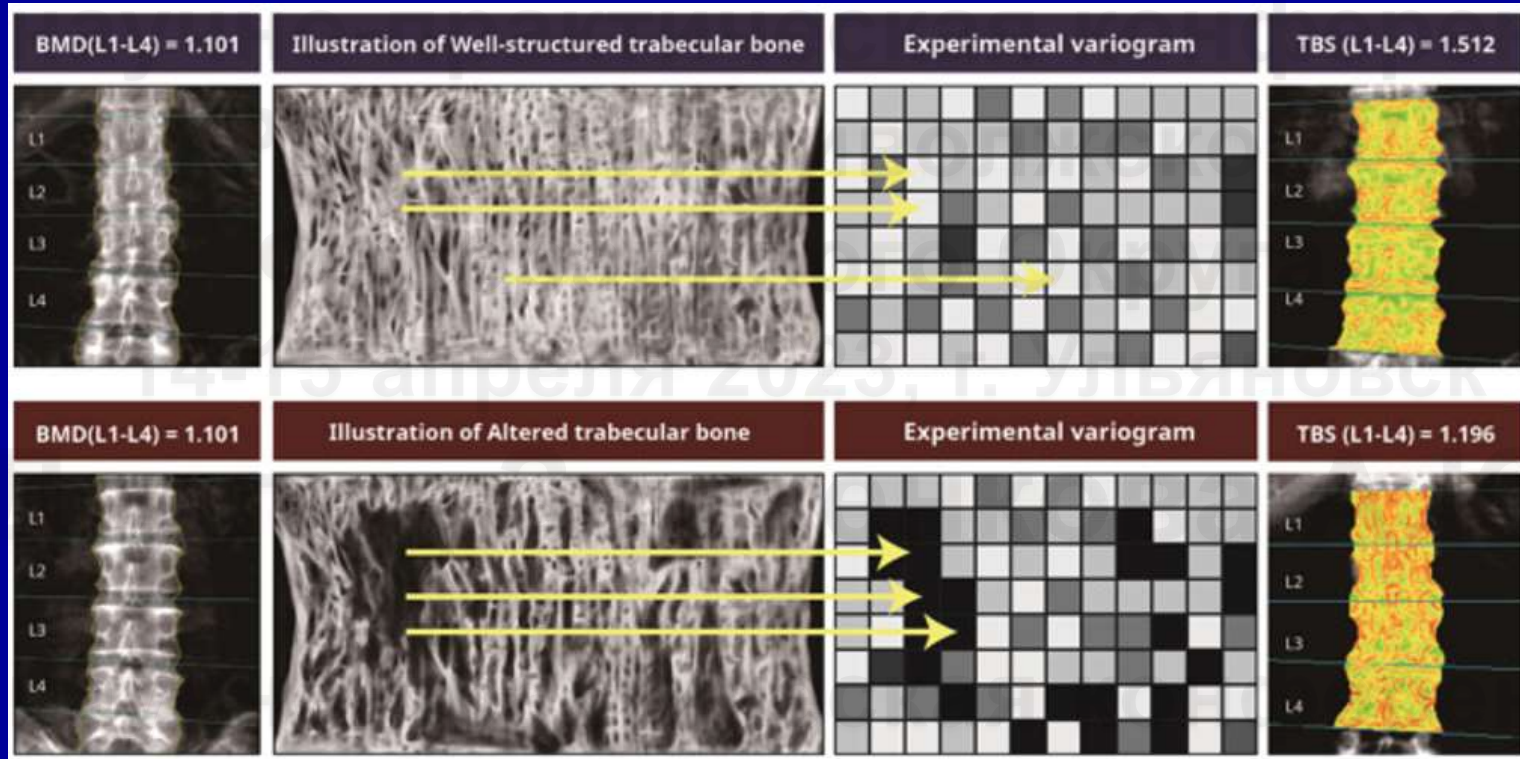
Region	TBS	TBS T-score	TBS Z-score	BMD
L1	1.207	---	---	0.587
L2	1.404	---	---	0.572
L3	1.081	---	---	0.589
L4	1.051	---	---	0.615
L1-L4	1.186	-3.0	-2.1	0.591



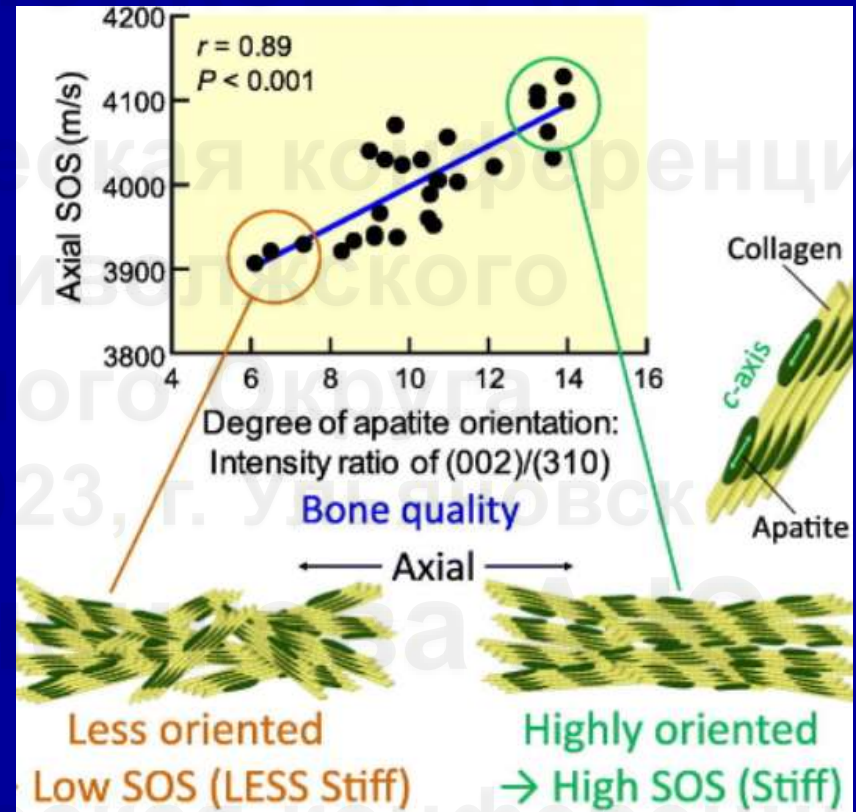
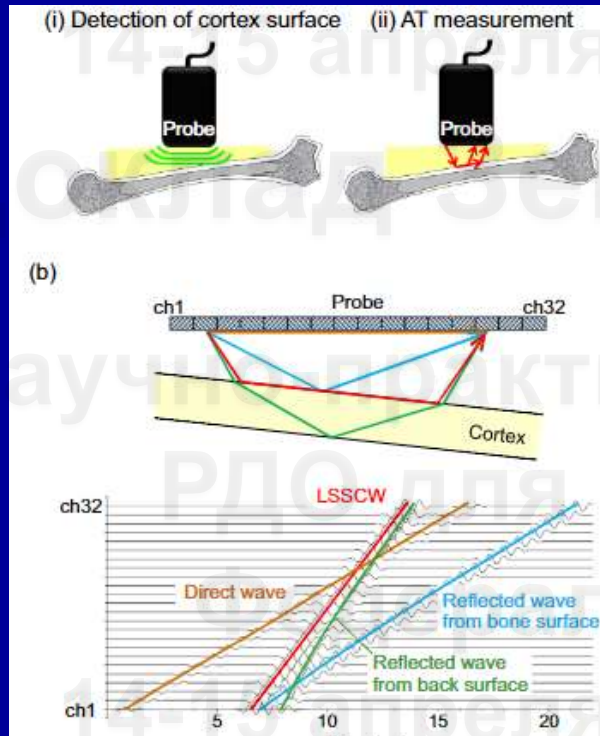
Используя данные текущих DXA-обследований поясничного отдела позвоночника в прямой проекции, приложение TBS iNsite™ вычисляет клинически важный параметр риска перелома. Результат основывается на запатентованном алгоритме, который оценивает количество серых пикселей и пространственные вариации на DXA-снимке, предоставляя непрямой, но при этом обладающий высокой степенью корреляции, индекс костной микроархитектоники, который не зависит от показателей минеральной плотности костей, факторов клинического риска и показателей FRAX

TBS (Trabecular Bone Score, Трабекулярный костный индекс)

алгоритм метода



Quantitative ultrasound (QUS) - Количественное УЗИ



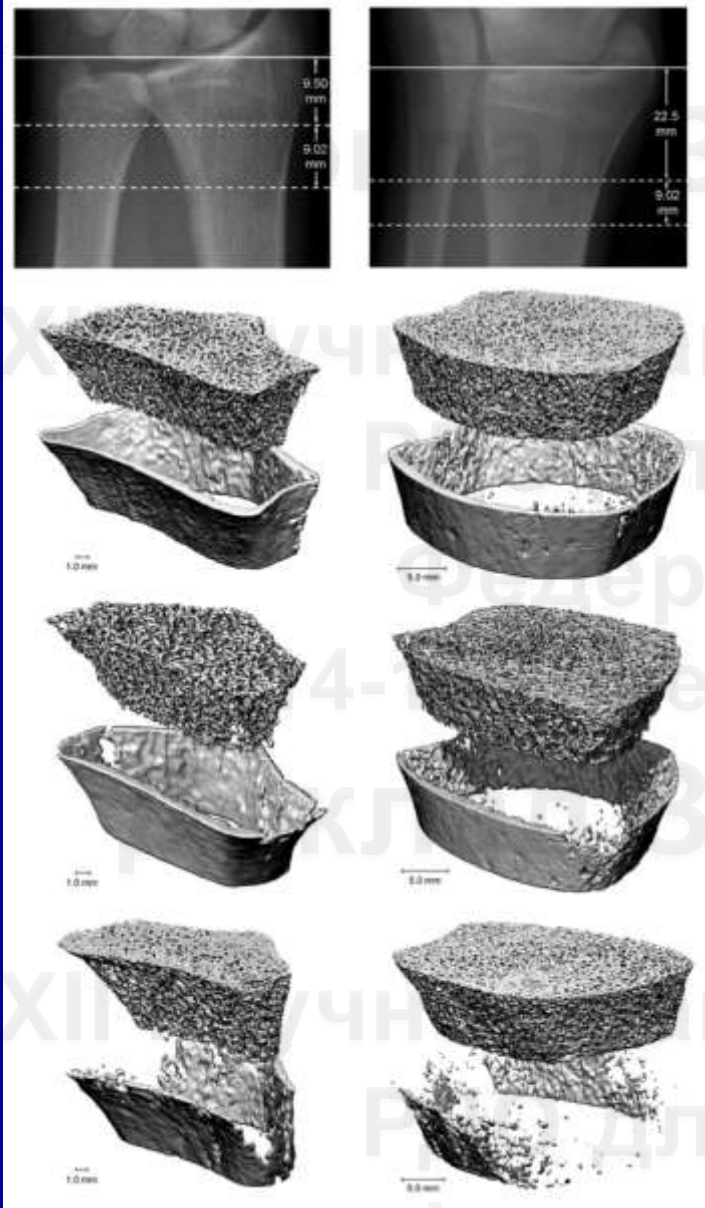
Ishimoto T et al. Quantitative ultrasound (QUS) axial transmission method reflects anisotropy in micro-arrangement of apatite crystallites in human long bones: A study with 3-MHz-frequency ultrasound. Bone. 2019 Oct;127:82-90. doi: 10.1016/j.bone.2019.05.034.



Quantitative Computed Tomography

Томография

Количественная КТ



исключает влияние кальцификации
окружающих тканей

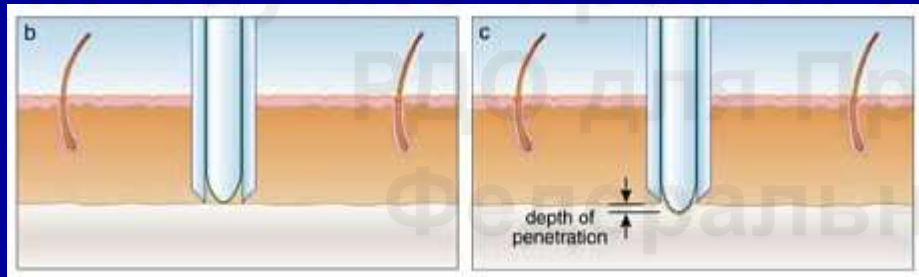
дорого, не очень доступно, высокая
лучевая нагрузка

не дифференцирует тип ROD



Точечные вдавления (в результате референтного воздействия)

оценивает прочность костного материала
(bone material strength - BMS)



FTIR Spectroscopy

Fourier Transform Infrared Spectroscopy

Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

- метод, который используется для получения инфракрасного спектра поглощения, излучения и фотопроводимости твердого тела, жидкости и газа

..., например, образца кости, полученного при биопсии

- (a) соотношение минералов к матрице,
- (b) зрелость минералов/степень кристаллизации,
- (c) коэффициент сшивания коллагена (относительная доля зрелого и незрелого коллагена) и
- (d) соотношение карбонат/фосфат



Микро - КТ

толщина
ребра
подвздошной
кости



Sharma AK et al. Deterioration of Cortical Bone Microarchitecture: Critical Component of Renal Osteodystrophy Evaluation.

Am J Nephrol. 2018;47(6):376-384. doi: 10.1159/000489671.

Маркеры скорости костного обмена

Резорбция кости

- тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (Трап-5b)
- С-концевые телопептиды коллагена I типа (СТХ)

Остеогенез

- костная фракция ЩФ,
- остеокальцин
- N-терминальный пептид пропептид проколлагена 1 типа (P1NP)

не зависят
от СКФ

и $wPTH < 2 \times ВГН$ (верхняя граница нормы)

с чувствительностью 65 и 74% и
специфичностью 67 и 57%

предсказывают **низкообменную** остеодистрофию

$iPTH > 485$ пг/мл

с чувствительностью 92% и
специфичностью 50%

предсказывают **высокообменную** остеодистрофию

Sprague SM et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. Am J Kidney Dis. 2016; 67(4): 559–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.023.

Laowalert S et al. Bone turnover markers predict type of bone histomorphometry and bone mineral density in Asian chronic HD patients. Nephrology. 2020; 25(2): 163–71. doi: 10.1111/nep.13593



Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: США (европе.) Имя / ID: 0 факторах риска

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
Возраст: Дата рождения: год: месяц: день:

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да

8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)

Выборить BMD

Выборить BMD

- GE-Lunar
- Hologic
- Norland
- показатель T
- DMS/Medilink
- Mindways QCT

BMI: 27.3
The ten year probability of fracture (%)

without BMD

Major osteoporotic	4.9
Hip fracture	0.5

- СД I типа
- несовершенный остеогенез у взрослого
- длительно нелеченный гипертиреоз
- гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет)
- хроническое недоедание или мальабсорбция
- хроническое заболевание печени

1 доза =

- 300 мл пива
- 30 мл водки
- 120 мл вина

спонтанный или «low-trauma»

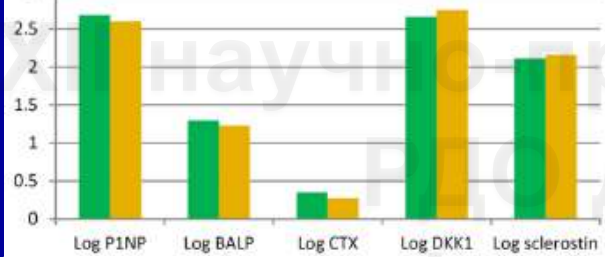
> 3 мес,
≥ 5 мг/сут

10259920

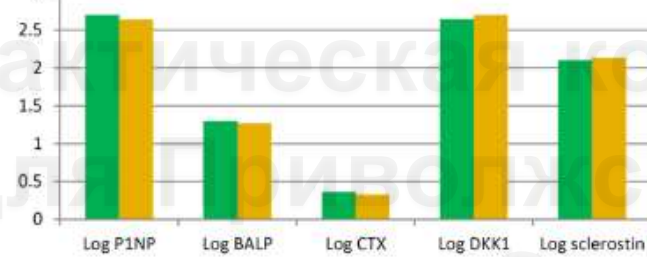
Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

FRAX и костные маркеры при ГД

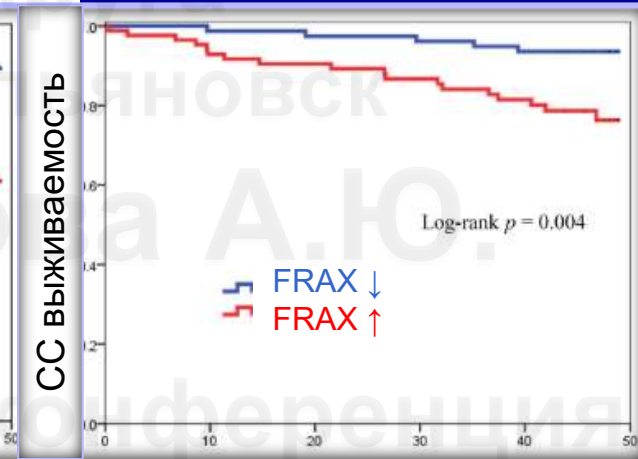
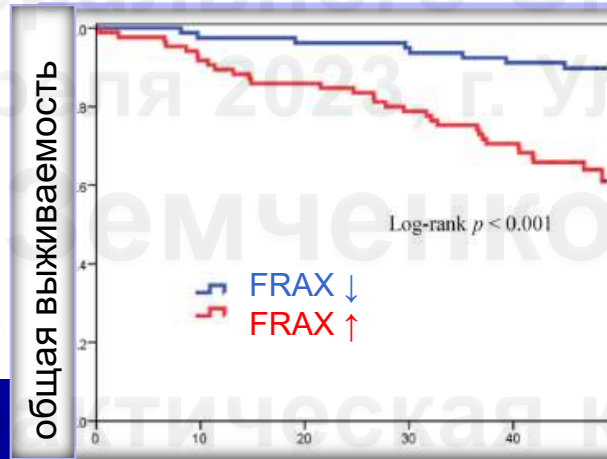
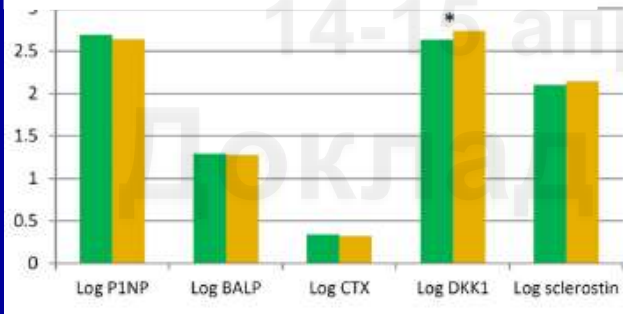
10-летний риск переломов
позвонков > () или < () 20%



10-летний риск переломов
шейки бедра > () или < () 20%



T-шкала на шейке бедра
> () или < () -2,5 SD



164 ГД пациента, у 52% - высокий FRAX



«Жидкая» биопсия

GFR (mL/min/1.74)	NS
Calcium (mg/dL)	NS
Phosphorus (mg/dL)	NS
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	NS
PTH (pg/mL)	NS
Bone-specific alkaline phosphatase (U/L)	NS
Osteocalcin (ng/mL)	NS
P1NP (μ L/L)	NS
C-Telopeptide (ng/mL)	NS
TRAP-5b (U/L)	NS
Sclerostin (ng/mL)	NS
Fibroblast growth factor 23 (RU/mL)	NS

miRNA–median (IQR)	
miR-30b	0.007
miR-30c	0.02
miR-125b	0.02
miR-155	0.1

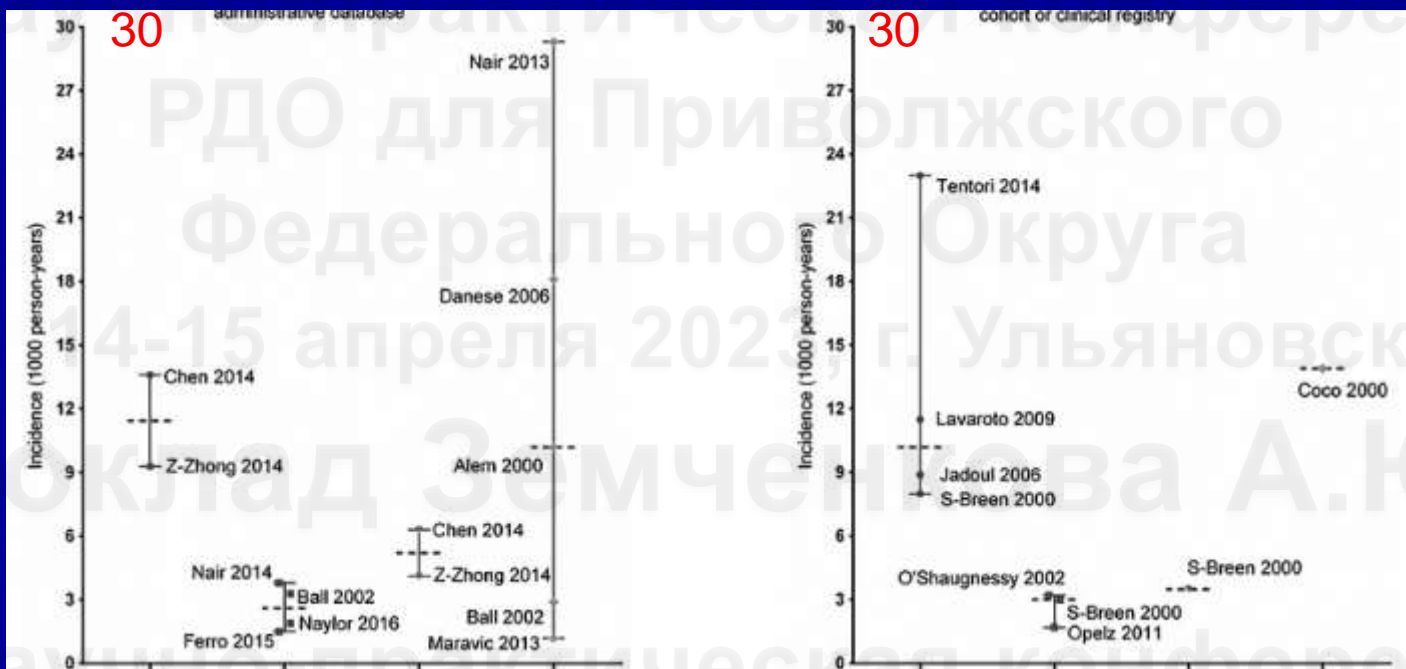


Частота переломов, бедро

административные
базы данных

клинические
исследования и когорты

частота, на 1000 пациенто-лет



ГД АТП ПД диализ

ГД АТП ПД диализ

медиана

11,5 2,6 5,2

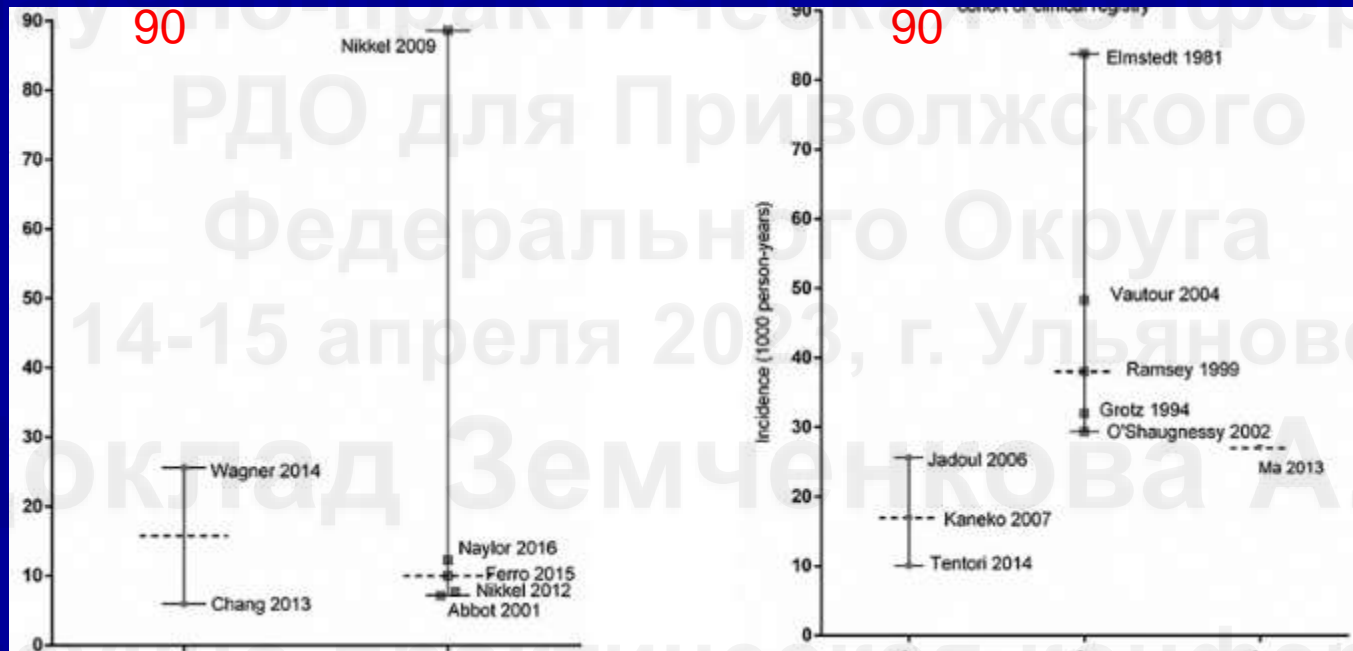


Частота переломов, ВСЕ

административные
базы данных

клинические
исследования и когорты

частота, на 1000 пациенто-лет



ГД

АТП

ГД

АТП

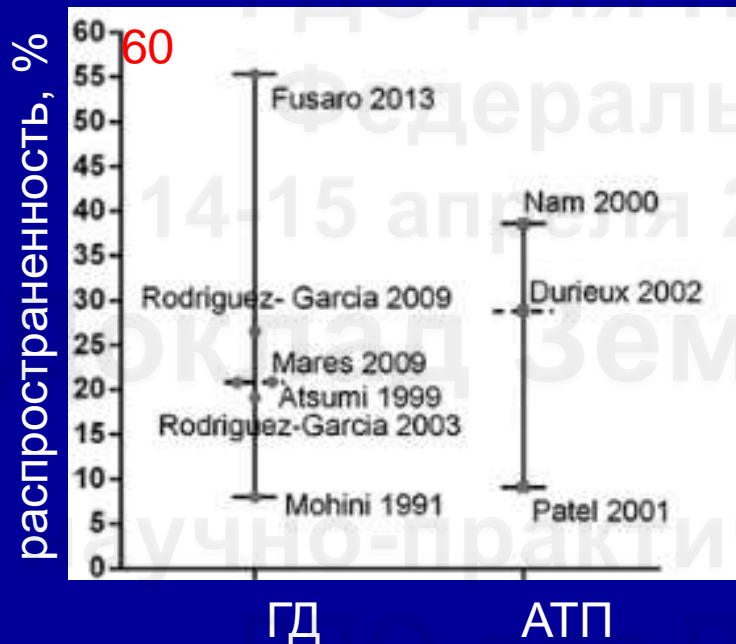
ПД



Частота переломов, ПОЗВОНКИ

выявлены на Rg и КТ

выявлены по опросам и историям болезни



Направления лечебного вмешательства

немедикаментозно:

- физическая активность
- прекращение курения

- предотвращение переломов



Предотвращение падений:

Стратификация рисков	13 (87%)	1A
Инструменты для оценки	15 (100%)	1A
Лечение переломов и остеопороза	11 (73%)	1A
Множественность вмешательств	14 (93%)	1A
Пересмотр медикаментов	14 (93%)	1A
Физическая активность	15 (100%)	1A
Витамин D	11 (73%)	1A – 2C, NA
Протекторы шейки бедра	9 (60%)	??
Коррекция зрения	13 (87%)	1B
Адаптация окружающей среды	14 (93%)	1A
Коррекция когнитивных факторов	11 (73%)	1A – 2C, NA
Физиотерапия	13 (87%)	1A
Обучение по предотвращению падений	12 (80%)	1A – 2C, NA
Сердечно-сосудистая терапия	13 (87%)	1B
Оценка и коррекция обуви	12 (80%)	1A
Технические устройства	7 (47%)	??

систематический обзор
клинических рекомендаций



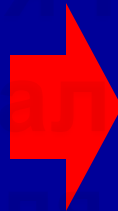
Немедикаментозные вмешательства

На качество костной ткани у пациентов с ХБП влияют не только

- дефицит витамина D и
- гиперпаратиреоз,

но и сопутствующие заболевания, синдромы и состояния:

- миопатия,
- невропатия
- недостаточное питание
- гиподинамия.



потеря костной массы,
мышечная слабость,
падения и переломы

Нефармакологические подходы:

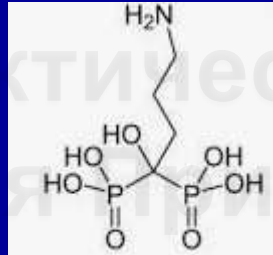
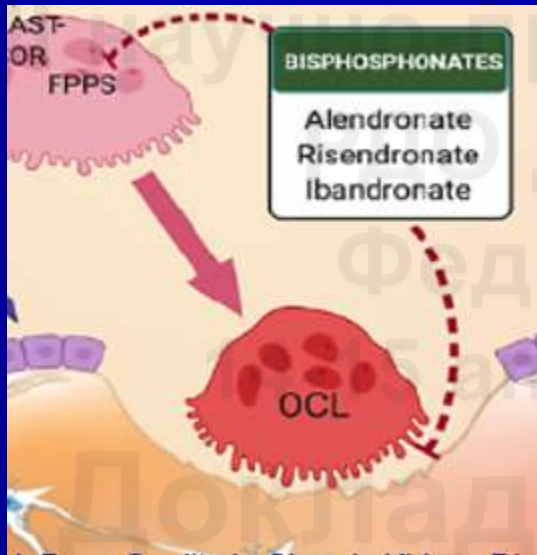
- отказ от курения,
- сокращение потребления алкоголя,
- упражнения с отягощениями /
/ силовые упражнения
- физиотерапия



- улучшение качества кости
- ↑ мышечной силы,
- уменьшение падений
- и спонтанных переломов



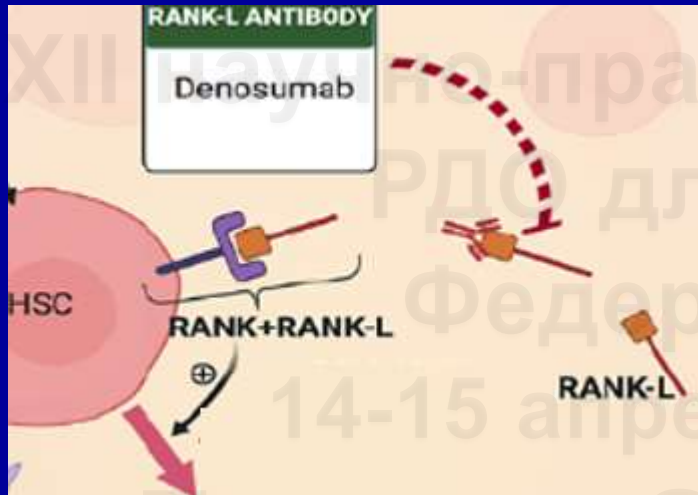
Медикаментозные вмешательства: анти-резорбтивная терапия бисфосфонаты



- в основном изучались у пациентов с остеопорозом на ранних стадиях ХБП без признаков низкообменной остеодистрофии.
- более длительный период полувыведения на поздних стадиях ХБП;
- может индуцировать развитие низкообменных остеодистрофий
- уменьшает потерю костной массы с меньшим воздействием на качество кости



Медикаментозные вмешательства: анти-резорбтивная терапия деносумаб (антитела к RANK-L)



Пролиа®, 60 мг

Эксджива®

120 мг

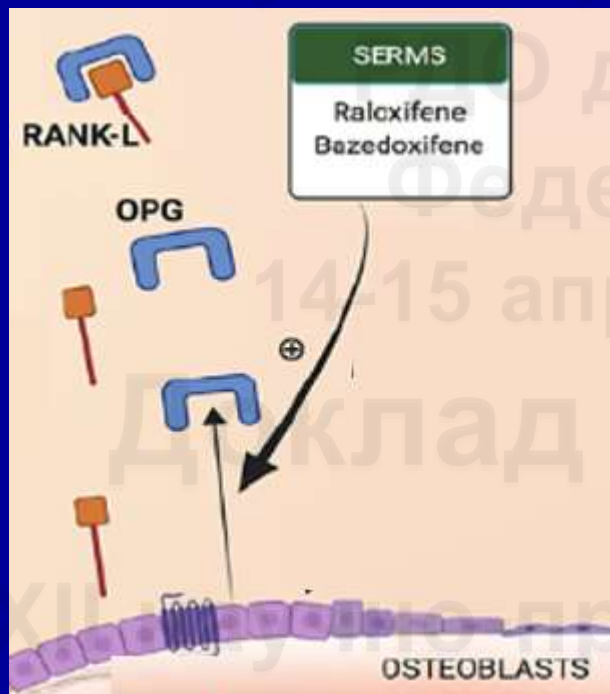
(онко)

- Не выводится почками и поэтому не накапливается у пациентов с ХБП
- Безопасно увеличивает МПК и уменьшает количество переломов у женщин в постменопаузе с ХБП 1-4 стадии
- Увеличивает МПК и снижает ПТГ у диализных пациентов с иПТГ >1000 пг/мл
- Уменьшает регенерацию костной ткани больше, чем бисфосфонаты
- Может вызвать глубокую гипокальцемию особенно при поздних стадиях ХБП



Медикаментозные вмешательства: анти-резорбтивная терапия селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам

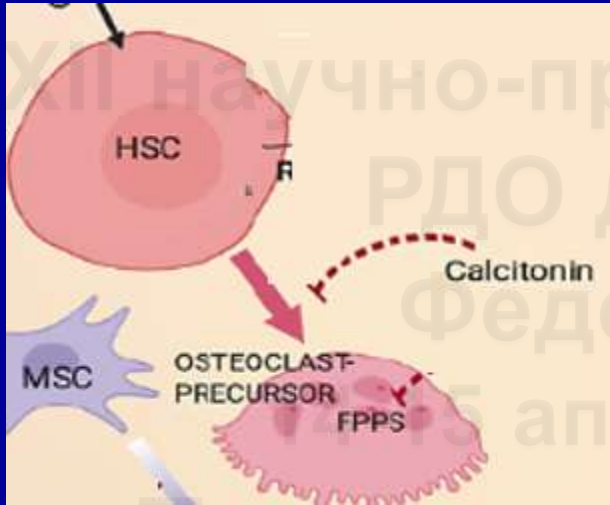
ралоксифен



- Ралоксифен увеличивает МПК и улучшает качество костной ткани у женщин с ХБП в постменопаузе;
- Бazedоксифен улучшает функцию почек, МПК и экскрецию фосфатов у женщин в постменопаузе;
- Бazedоксифен уменьшает частоту сердечных сокращений и переломов у женщин с ХБП в постменопаузе
- По снижению риска переломов позвонков не отличается от бисфосфонатов
- Трансдермальная ЗГТ у женщин, находящихся на диализе в пременопаузе, улучшает МПК поясничного отдела позвоночника



Медикаментозные вмешательства: анти-резорбтивная терапия кальцитонин, стронций



микальцик,

- В сочетании с витамином D увеличивает МПК
- Кальцитонин предотвращает потерю костной массы после трансплантации почки

- Низкие дозы **стронция** могут стимулировать образование кости,
- но высокие дозы могут вызвать дефект минерализации/ остеомалацию у пациентов с ХБП.



Медикаментозные вмешательства: анаболическая терапия ПТГ, ПТГ-связанный протеин

терипаратид, абалопаратид

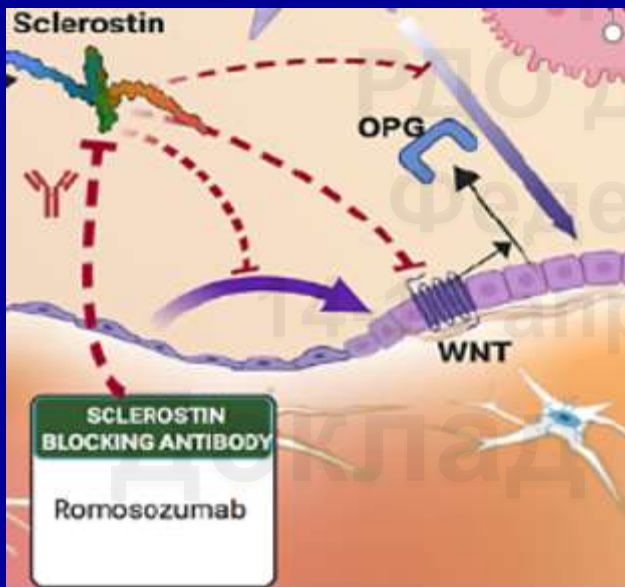


- Улучшает формирование костной ткани у пациентов с низкообменной остеодистрофией
- увеличивает или поддерживает МПК поясничного отдела позвоночника
- Снижает частоту переломов у женщин в постменопаузе с остеопорозом и ХБП легкой и средней степени тяжести



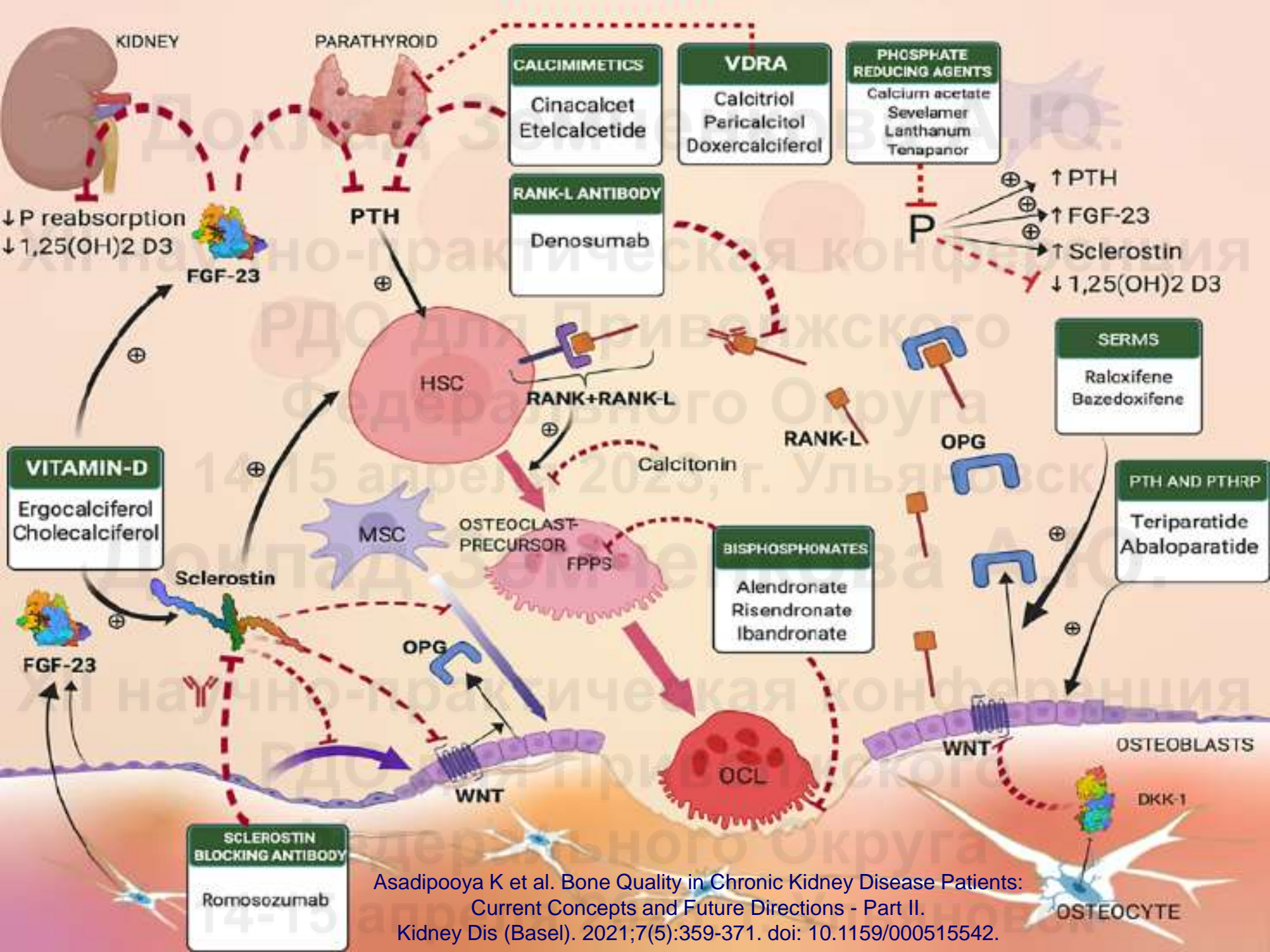
Медикаментозные вмешательства: анаболическая терапия моноклональное антитела против склеростина

ромозоцумаб



- Мало изучался у пациентов с ХБП
- существует опасение увеличения внеклеточной кальцификации
- Алендронат может оказывать защитное действие в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении ромозоцумаба





Asadipooya K et al. Bone Quality in Chronic Kidney Disease Patients: Current Concepts and Future Directions - Part II. Kidney Dis (Basel). 2021;7(5):359-371. doi: 10.1159/000515542.

Эффективность антирезорбтивных и анаболических средств у пациентов с ХБП

17 исследований - 10 214 пац. с ХБП 2-5 стадии, в том числе, после АТП

терипаратид	OR = 0,19, (95%ДИ):	0,10-0,35;
деносумаб	OR = 0,40,	0,27-0,58
алендронат	OR = 0,61,	0,40-0,92
ралоксифен	OR = 0,52,	0,41-0,67

связано со снижением риска переломов vs. плацебо.

По оценке SUCRA (вероятность ранжирования и площадь под кумулятивным ранжированием):
первое место по улучшению МПК

терипаратид -	позвонков	(SUCRA = 97,8%),
деносумаб -	шейки бедра	(SUCRA = 88,3%).



Стоимость антирезорбтивных и анаболических средств

терипаратид	(Форстео, шприц-ручка на месяц лечения)	≈ 20 тыс.руб/мес
деносумаб	(Пролиа, шприц 60 мг на 6 месяцев)	≈ 12 тыс.руб= 2 тыс.руб/мес
алендронат	(таблетки на месяц - 30×10 мг или 4×70 мг)	≈ 400 руб/мес
ралоксифен	(таблетки на месяц - 60 мг×28)	≈ 2 тыс.руб/мес



What did he say?



- Пора нефрологам познакомиться с остеопорозом
 - который бывает
 - до
 - во время
 - после

МКН-ХБП

- Интересы терапии остеопороза и МКН-ХБП могут противоречить друг другу
 - низкообменная остеодистрофия
- Без диагностики – не обойтись
 - ПТГ, ЩФ, МПК - хорошо, но мало
 - Биопсия кости – перспектива...

