

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 29 женщин в возрасте от 55 до 75 лет в течении 6 – 10 месяцев после подтвержденного диагноза: компрессионный перелом позвонка (ов) на фоне остеопороза.

Поскольку профилактика падений и динамическая функциональность должна осуществляться на фоне функциональной стабильности – производилась диагностика нейромышечной системы с использованием лечебно-диагностических статодинамических функциональных тестов. Оценивалась система локальных мышц пояснично-тазового комплекса для выявления дефицита системы локальной стабилизации. Тест на моторный контроль (МК) локальных мышц оценивался по времени удержания положения.

Для верификации данных тестов производилась оценка функции постурального контроля на стабиллоплатформе с БОС. При диагностике биподальной стабильности использовалось значение показателя площадь эллипса (ПЭ).

Результаты и обсуждение. По результатам теста на МК 28 ± 11 сек. и ПЭ 656 ± 326 мм² был проведен корреляционный анализ взаимосвязи, где была установлена высокой тесноты обратная связь ($p < 0,001$) по шкале Чеддока. Наблюдаемая зависимость показателя ПЭ от показателя МК описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ПЭ} = -21,43 \times X_{МК} + 1253,553$. Тем самым, при увеличении времени удержания положения тела в тесте на моторный контроль на 1 секунду следует ожидать уменьшение показателя площадь эллипса в тесте на биподальную стабильность на 21,43 мм². Полученная модель объясняет 56,9% наблюдаемой дисперсии.

Выводы. В результате исследования выявлено, что у пациентов с последствиями перелома позвонков на фоне остеопороза имеются нарушения функции постурального контроля, и, следовательно, увеличивается риск падений за счет дефицита системы локальной стабилизации мышц пояснично-тазового комплекса. На основе лечебно – диагностических статодинамических функциональных тестов был разработан комплекс лечебной гимнастики, который улучшает функцию постурального контроля.

РАЗРАБОТКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН

Морозик П.М.¹, Руденко Э.В.², Кобец Е.В.¹, Руденко Е.В.³, Самоховец О.Ю.³, Шибeko O.B.¹

¹Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Остеопороз (ОП) является заболеванием костной системы, характеризующимся низкой костной массой, микроархитектурными нарушениями структуры костной ткани с последующим повышением хрупкости костей и подверженности патологическим переломам. Поскольку многие лица с ОП остаются необследованными до появления патологических низкотравматических переломов, лечение данного заболевания становится сложной задачей для врачей из-за усугубившейся тяжести заболевания. ОП является мультифакторной патологией, обусловленной взаимодействием средовых и эндогенных факторов. Процессы костного метаболизма в большой степени регулируются генетическими факторами, вклад которых в риск патологии составляет до 80 %.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке генетической модели для прогнозирования риска костных переломов поясничного отдела позвоночника у женщин с постменопаузальным ОП.

Материалы и методы. В исследование было включено 620 белорусских женщин, из них 456 с ОП и 164 контрольной группы. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью стандартной фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с зондами TaqMan (Thermo Scientific, США) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Всего было прогенотипировано 57 полиморфных вариантов, локализованных в 28 генах, участвующих в метаболизме костной ткани: $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1 rs1800012), $\alpha 2$ -цепи коллагена I типа (COL1A2 rs42517), рецептора витамина D (VDR rs7975232, rs1544410, rs731236, rs2228570, rs11568820), рецептора эстрогена (ESR1 rs9340799, rs2234693, rs1801132, ESR2 rs3020444), метилен-тетрагидро-фолатредуктазы (MTHFR rs1801133, rs1801131), склеростина (SOST rs1234612), паратиреоидного гормона (PTH rs7125774), рецептора кальцитонина (CALCR rs1801197), белка 5, родственного белкам семейства рецептора липопротеинов низкой плотности (LRP5 rs3736228), остеопротегерина (OPG rs3134069, rs3102734, rs4355801), лиганда рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANKL rs9594738, rs9594759, rs1021188) и белка 4 сигнального пути Wnt (WNT4 rs7521902), костного морфогенетического белка 2 типа (BMP2 rs15705). Измерение МПКТ проводилось методом ДРА на аппарате Prodigy, GE Lunar, США. Вся статистическая обработка результатов и построение графиков осуществлялись с использованием языка программирования R. Оценка генетического риска (GRS) производили с использованием множественного логистического регрессионного анализа. Генетический риск костных переломов оценивали методом расчёта отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ) в сравнении с референсным (наиболее распространённым) генотипом.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы образцы ДНК 620 женщин с постменопаузальным остеопорозом с патологическими переломами (средний возраст $62,8 \pm 7,4$). Контрольная группа состояла из 164 жителей города Минска без выявленного остеопороза (все женщины, средний возраст $60,3 \pm 6,2$ лет, отличие от основной группы недостоверно). У женщин с остеопорозом МПК была статистически достоверно ниже по сравнению с контролем. В то же время, между проанализированными группами не наблюдается достоверных отличий по возрасту.

Всем участникам исследования было проведено генотипирование по полиморфным вариантам генов, участвующих в метаболизме костной ткани. По результатам анализа полученных данных, статистически значимая ассоциация выявлена для семи локусов пяти генов: *COL1A1* rs1800012, *COL1A2* rs42517, *VDR* rs7975232, rs1544410, rs731236, *ESR1* rs9340799, rs2234693 и *MTHFR* rs1801133. Для носителей варианта rs9340799 G/G гена *ESR1* риск костных переломов снижался по сравнению с носителями референсного генотипа A/A (OR=0,5, 95% ДИ 0,3-0,9, $p=0,0018$). При этом стоит отметить, что для носителей гетерозиготных генотипов rs9340799 A/G наблюдался аналогичный протекторный эффект.

На основании результатов анализа ассоциации генетических локусов с риском патологических костных переломов оценивался индивидуальный риск костных переломов: каждому неблагоприятному гомозиготному варианту присваивался «+1» балл, в то время как вариантам rs9340799 G/G и A/G, обладающим протекторным эффектом, присваивался «-1» балл. Сумма баллов свидетельствовала о «невзвешенном» риске костных переломов. Анализ показал, что с увеличением количества баллов невзвешенного риска меняется соотношение носителей с переломами и без переломов, и среди лиц с величиной риска от «+2» и более баллов преобладают лица с низко травматическими костными переломами в анамнезе. Тем не менее, стоит отметить, что использование «невзвешенного» риска не учитывает индивидуальный вклад каждого варианта гена; с этой целью оценивали генетический риск (GRS) с помощью коэффициента множественной логистической регрессии.

Полученные в результате анализа коэффициенты логистической регрессии для каждого генотипа позволяют оценить индивидуальный вклад конкретного маркера в вероятность костных переломов. В качестве информативных рассматривали только генотипы, для которых была выявлена статистически значимая ассоциация с риском костных переломов как при анализе отношения шансов, так и при анализе методом множественной линейной регрессии. Для оценки взвешенного риска патологических костных переломов вклад каждого варианта гена в вероятность костных переломов оценивался по бальной системе. Индивидуальный вклад каждого маркера оценивался исходя из коэффициента множественной логистической регрессии. Минимальный коэффициент, для которого была выявлена статистически значимая ассоциация с риском патологических костных переломов (для rs2234693 T/T он составил 1,24) был принят за 1 балл, остальные коэффициенты пропорционально пересчитаны и округлены до целого значения: rs1800012 A/A и rs1544410 T/T – по 3 балла, rs42517 G/G, rs7975232 A/A, rs731236 G/G и rs1801133 A/A – по 2 балла, rs9340799 A/G и G/G по «-1» баллу.

При значении взвешенного риска костных переломов 5 баллов и выше, число лиц с костными переломами превышает таковых без переломов, а при 8 баллах и выше, лиц без переломов практически не встречается. На основании этого, показатель взвешенного риска до 4 баллов включительно принят за общепопуляционный (такой риск включает 95% лиц без переломов), от 5 до 7 баллов – повышенный, 8 и более баллов – высокий.

Для определения диагностической и прогностической ценности разработанной модели оценки взвешенного индивидуального риска костных переломов был проведен анализ ROC-кривой с расчетом площади под кривой (AUC). Разработанная в рамках настоящего исследования модель прогнозирования взвешенного риска патологических костных переломов имеет очень хорошую прогностическую ценность, AUC = 0,81 (95% ДИ 0,75–0,88). Модель также характеризуется высокой чувствительностью (90,7%), средней специфичностью (66,7%) и хорошей точностью (77,5%).

Вывод: Модель оценки взвешенного риска патологических костных переломов, построенная на основе восьми генетических маркеров, показала очень хорошую прогностическую ценность. Средняя специфичность указывает на то, что модель может быть доработана с помощью других генетических или клинических показателей (например, моделью FRAX). Внедрение в широкую клиническую практику разработанной модели оценки индивидуального риска развития остеопороза с патологическими переломами позволит повысить точность ранней диагностики данного заболевания, оптимизировать лечение пациентов, минимизировать выход на инвалидность, обеспечить возможность экономии государственных средств за счет уменьшения использования стационарных методов лечения, повысить эффективность профилактики.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛЕЙ ПОРОГА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ОСНОВАННЫХ НА ОЦЕНКЕ 10-ЛЕТНЕЙ ВЕРОЯТНОСТИ ПЕРЕЛОМОВ МЕТОДОМ FRAX

Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Шальнова С.А., Выгодин В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Согласно прогнозу экспертов, учитывая феномен демографического старения населения, в ближайшие годы ожидается рост случаев остеопорозных переломов (ОПП) во всем мире, в том числе и в Российской Федерации (РФ). Выявление лиц с высоким риском переломов является основной стратегией профилактики остеопороза. Для оценки риска ОПП в клинической практике широко используется калькулятор FRAX, одобренный ВОЗ. В РФ для стратификации риска ОПП и определения дальнейшей тактики используются две специфичные возраст-зависимые модели: порог терапевтического вмешательства (ПТВ) с 2 категориями риска (низкий и высокий) и порог диагностического вмешательства (ПДВ) с 3 категориями риска (низкий, средний, высокий). Применение данных моделей в рамках