

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

эпидемиологического исследования позволит на популяционном уровне получить реальные данные о доли лиц, нуждающихся в проведении дополнительного обследования (рентгеновской денситометрии – DXA) и лечебно-профилактических мероприятий.

Цель. Стратифицировать риск ОПП с помощью ПТВ и ПДВ, основанных на 10-летней вероятности ОПП по FRAX, среди городского и сельского населения РФ.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках многоцентрового наблюдательного проекта «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), проводимого в два этапа: ЭССЕ-РФ1 (2013-2014 гг.) и ЭССЕ-РФ2 (2017г). Были сформированы представительные выборки городского населения ($n=11962$) из 12 регионов и сельского населения ($n=1154$) из 4 регионов РФ: Вологда, Тюмень, Иваново, Красноярск, Кемерово, Волгоград, Владивосток, Владикавказ, республика Карелия, Омская и Рязанская области, Краснодарский край. Всего 13116 респондентов в возрасте 40-69 лет приняли участие в исследовании (8489 женщин и 4627 мужчин). Группы городского и сельского населения были сопоставимы по возрасту. Риск ОПП в течение ближайших 10 лет рассчитывался на основании Российской модели FRAX без учета минеральной плотности кости с помощью пакетной обработки. Для стратификации риска ОПП использовали ПТВ и ПДВ (<https://osteoporosis-russia.ru/frax/>). Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistical Analysis System, version 9.0 (SAS Institute Inc., USA).

Результаты и обсуждение. В соответствии с ПТВ частота высокого риска основных ОПП в общей выборке составила 7,0% и была значимо больше у женщин, чем у мужчин (9,4% vs 1,9%, $p<0,05$). Остальные участники исследования были отнесены к категории низкого риска переломов. Доля лиц с высоким риском основных ОПП увеличивалась с возрастом и была наибольшей (8,8%) в возрастном диапазоне 60-69 лет в сравнении с возрастной группой 40-44 лет (5,2%). Среди женщин, проживающих в городе, по сравнению с сельскими жительницами, чаще регистрировался высокий риск основных ОПП (10,2% vs 7,5%, $p<0,05$), при этом у мужчин таких различий отмечено не было (1,9% vs 2,0%, $p=0,92$). Независимо от типа поселения риск ОПП был выше у женщин в сравнении с мужчинами ($p<0,001$).

Согласно ПДВ частота высокого риска основных ОПП в общей выборке составила 3,1% и также была значимо больше у женщин, чем у мужчин (4,4% vs 0,8%, $p<0,001$). В категории среднего риска ОПП оказались 42,2% респондентов (52,7% женщин vs 22,9% мужчин, $p<0,001$). Остальные участники исследования (54,7%) были отнесены к категории низкого риска ОПП (42,9% женщин vs 76,3% мужчин, $p<0,001$). Доля лиц с высоким риском основных ОПП не различалась как среди городских и сельских женщин (4,5% vs 3,5%, $p=0,22$), так и среди мужчин, проживающих в городе и селе (0,8% vs 1,1%, $p=0,49$). При использовании модели ПДВ различия в частоте высокого риска ОПП между городскими и сельскими женщинами нивелировались за счет того, что часть пациенток оказались в категории среднего риска (зона неопределенности) и нуждались в проведении DXA для уточнения степени риска. В категорию среднего риска были включены 42,4% городских и 39,5% сельских жителей, в категорию низкого риска – 54,4% и 57,9%, соответственно. Во всех регионах высокий риск ОПП чаще встречался у женщин, чем у мужчин ($p<0,05$).

Выводы. В исследуемой (относительно молодой) популяции при использовании моделей ПТВ и ПДВ была обнаружена небольшая доля лиц с высоким риском переломов. Отчасти это связано с возрастными ограничениями выборки. При использовании обеих моделей порога вмешательства частота высокого риска основных ОПП преобладала у женщин по сравнению с мужчинами независимо от региона проживания и типа поселения.

Применение модели ПДВ показало, что большинство респондентов попадают в категорию среднего риска и требуют реклассификации с оценкой костной массы с помощью DXA для уточнения дальнейшей тактики. Это указывает на важность денситометрического исследования для принятия клинического решения и необходимость оснащения регионов РФ денситометрическим оборудованием.

Ограничения исследования. Не представлялось возможным оценить риск ОПП у лиц старше 70 лет, поскольку респонденты этой возрастной группы не включались в исследование ЭССЕ-РФ согласно протоколу. В связи с методологией проведения исследования ЭССЕ-РФ и ограниченной возможностью инструментального обследования респондентов в рамках эпидемиологических исследований, не представлялось возможным выполнить участникам DXA.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА

Надыршина Д.Д.¹, Зарипова А.Р.², Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Введение. Несовершенный остеогенез (НО) и остеопетроз относятся к группе редких наследственных патологий скелета. Основными клиническими признаками этих заболеваний являются патологические переломы и низкий рост у пациентов. Диагностика этих заболеваний является крайне сложной, т.к. они являются клинически и генетически гетерогенными, также трудности возникают из-за сходства симптомов и их клинических проявлений. Для НО характерны 5 различных типов от легких форм до перинатально-летальных, в развитии которых участвуют 22 гена. Остеопетроз представляет собой группу генетических заболеваний, характеризующихся увеличением массы и плотности кости из-за нарушения резорбции кости, в патогенез которого вовлечены более 16 генов, приводящие к 13 различным клиническим формам.