

Результаты. Средний уровень витамина Д в исследуемой группе составил $19,45 \pm 8,45$ нг/мл, а общего кальция – $2,41 \pm 0,18$ ммоль/л. У 47 человек (61,9%) был выявлен дефицит витамина Д (менее 20 нг/мл), причем у 10 (13,1%) – тяжелый (ниже 10 нг/мл), у 20 (26,3%) – была выявлена умеренная недостаточность этого витамина (20-30 нг/мл). Лишь у 9 (11,8%) наших пациентов уровень витамина Д в плазме крови соответствовал нормальным значениям (выше 30 нг/мл).

Всех пациентов разделили на две группы. В первую вошли лица с дефицитом витамина Д (менее 20 нг/мл), а во вторую – лица с его умеренной недостаточностью или нормальными значениями (более 20 нг/мл).

У пациентов с более низким уровнем витамина Д выявлен и более низкий кальций, чем во 2 группе – $2,33 \pm 0,14$ ммоль/л и $2,42 \pm 0,16$ ммоль/л, соответственно ($p=0,046$), однако гипокациемия была установлена лишь у 2 пациентов (2,6%).

У пациентов 1 группы был выявлен статистически значимо более высокий уровень АЛТ – $27,18 \pm 10,15$ МЕ/л, по сравнению со второй – $23,15 \pm 10,11$ МЕ/л ($p=0,042$). Уровни АСТ, билирубина (общего и прямого) достоверно не отличались между группами ($p=0,315-0,394$). При проведении корреляционного анализа уровня витамина Д с данными показателями была установлена его достоверная положительная зависимость с уровнем общего кальция ($r=0,205$) и отрицательная – с уровнем АЛТ ($r=-0,221$).

Обсуждение. Синтез витамина Д осуществляется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от широты расположения региона, продолжительности светового дня, времени года, возраста и других факторов. В Свердловской области, расположенной между 56° и 62° с.ш., где большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, суммарная солнечная радиация составляет 80-95 ккал на кв.см/год, значительно сокращаясь зимой. У лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, также нередко происходит нарушение функции печени вследствие изменения гемодинамики и застойной сердечной недостаточности. Это в свою очередь приводит к нарушению первого этапа гидроксилирования витамина Д, которое и происходит преимущественно в печени. Снижение уровня витамина Д вызывает уменьшение усвоения кальция, и приводит не только к нарушению метаболизма костной ткани, но и к еще большему усугублению течения сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что уровень витамина Д ниже 15 нг/мл сопряжен с риском острых сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы. Подавляющее большинство (88,2%) сердечно-сосудистых пациентов в Свердловской области имеют пониженный уровень витамина Д, а 61,9% – его дефицит, в том числе 13,1% – тяжелый. Это состояние ассоциировано с повышением АЛТ, что является ранним маркером нарушения функции печени и диктует необходимость активного выявления и коррекции данных нарушений.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Тюрин А.В.¹, Ганцева Х.Х.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, г. Уфа

Введение. Остеоартрит – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса в результате взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов [1]. У пациентов с ОА часто встречаются различные проявления фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), которая характеризуется генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений [2]. Учитывая, что при ОА и нДСТ выявляются изменения структуры соединительной ткани деструктивного характера, можно предположить существование общих патогенетических звеньев формирования данных патологий [3,4].

Цель. Разработка прогностических моделей диагностики остеоартрита и нДСТ, как в отдельности, так и в коморбидном состоянии, на основе клинико-генетических маркеров.

Материал и методы. В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК 417 женщин (средний возраст $51,67 \pm 11,5$), обследованных на наличие признаков нДСТ и ОА. Группу женщин с ОА составили 256 пациенток, группу сравнения – 161 женщина без признаков ОА. Диагноз ОА выставлен в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (1995) и рентгенологическим подтверждением, нДСТ оценивали по модифицированной шкале Т.И. Кадуриной (2008). Генерализованный ОА диагностирован у 61 женщины (23,83%), ОА коленных суставов – у 139 (54,30%), ОА тазобедренных суставов – у 56 женщин (21,87%). В общей выборке женщин из 417 человек симптомокомплекс нДСТ был выявлен у 228 человек. Было проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов катаболизма соединительной ткани (*MMP1*, *MMP3*, *MMP13*, *ADAMTS5*), основных белков хрящевой и костной тканей (*COL1A1*, *COL2A1*), белков, участвующих в хондрогенезе (*AGC1*, *SOX9*) и генов, значимых для развития ОА, по данным полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), расположенных вблизи генов *DOT1L*, *ALDH1A2*, *GNL3*, *GLT8D1*, *ASTN*, *FILIP1*, *SENP6*, *NCOA3*, *DVWA*, *CHST11* методом ПЦР в реальном времени с применением технологии KASP. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением метода многофакторной логистической регрессии с построением ROC-кривых; состоятельность итоговых уравнений регрессии оценивали путем вычисления площади под кривой (AUC- area under ROC curve) в программном продукте MedCalc. Все статистические тесты выполнялись для

двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p – уровень значимости критерия.

Результаты. На первом этапе мы провели регрессионный анализ фенотипических признаков нДСТ и генотипов исследованных нами полиморфных локусов для формирования нДСТ в целом. По результатам анализа, в диагностическую модель риска формирования нДСТ в целом вошли такие признаки, как висцероптозы, варикозная болезнь вен нижних конечностей, вальгусная установка стоп, хруст височно-нижнечелюстного сустава, долихостеномелия, снижение индекса массы тела, кожная гиперэластичность, миопия, грыжи, деформация желчного пузыря, гипермобильность суставов, артериальная гипотензия, пролапс митрального клапана и геморрагический синдром. Генетические предикторы представлены полиморфными вариантами VNTR, rs1042840 гена MMP13 и rs229069 гена ADAMTS5. Данная модель была статистически значима ($\chi^2 = 30,21$; $p = 0,0001$). В диагностическую модель развития ОА в целом вошли такие маркеры, как наличие нДСТ, возраст пациентов, ИМТ менее 18, наличие гиперкифоза/гиперлордоза и этническая принадлежность пациентов, а также генетические маркеры - полиморфные варианты rs13317 гена FGRF, rs9509 гена MMP9, rs1061237 гена COL1A1 и rs226794 гена ADAMTS5. Данная модель была статистически значима ($\chi^2 = 23,44$; $p = 0,0001$). Учитывая статистическую значимость полученных моделей, можно говорить о возможности их практического применения. Однако статистическая значимость лишь косвенно отражает их прогностическую ценность. Для количественной оценки данного параметра был использован метод ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC). Модель для диагностики риска формирования нДСТ характеризовалась высокой прогностической ценностью (AUC = 0,874, 95% ДИ 0,838-0,904). Она обладала достаточной чувствительностью - 84,6% и несколько меньшей специфичностью - 79,4%. Модель для диагностики ОА имела так же высокую прогностическую ценность (AUC = 0,870, 95% ДИ 0,803-0,903). Чувствительность данной модели была невысокой - 68,6%, однако она является высокоспецифичной для оценки риска развития данного состояния - 91,1%. Поскольку большинство рассмотренных фенотипических признаков являются диагностическими маркерами нДСТ, представляется целесообразным отдельно оценить вклад генетических предикторов в формирование ОА в целом и его отдельных локализаций включив обобщающий клинический предиктор - наличие нДСТ. После проведения логистической регрессии получены прогностические модели, все они обладали достаточной диагностической ценностью (AUC от 0,806 до 0,880) и были статистически значимы. Наличие нДСТ вошло в уравнение регрессии для всех моделей, за исключением ОА тазобедренных суставов. При анализе генетических предикторов отмечаются некоторые закономерности. Ряд локусов был включен в несколько моделей - это rs1031820 гена COL11A1, rs9509 гена MMP9, rs11540149 гена VDR, что говорит о наличии универсальных механизмов в патогенезе развития патологии. В то же время, обращает на себя внимание модель для генерализованного ОА, в которую вошел лишь один предиктор - ген-кандидат VDR. Это может быть объяснено получившей в последние годы распространение теорией о первично-воспалительном механизме развития ОА данной локализации, в отличие от ОА крупных опорных суставов. Большинство же включенных в исследование предикторов являются генами структурных белков или регуляторов метаболизма соединительной ткани, в меньшей степени ассоциированными с воспалением.

Выводы. В клиничко-генетическую диагностическую модель риска формирования нДСТ в целом вошли 14 фенотипических признаков нДСТ и полиморфные варианты: VNTR гена, rs1042840 гена и rs229069 гена. В клиничко-генетическую диагностическую модель риска развития ОА в целом, вошли: наличие нДСТ в целом, возраст пациентов, ИМТ менее 18, наличие гиперкифоза/гиперлордоза и этническая принадлежность пациентов, а также генетические маркеры - полиморфные варианты rs13317 гена FGRF, rs9509 гена MMP9, rs1061237 гена COL1A1 и rs226794 гена ADAMTS5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21.
2. Поиск генетических маркеров остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Р.И. Хусаинова, А.В. Тюрин, Д.А. Шаповалова, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. - 2017. - Т. 53, № 7. - С. 816-826.
3. Особенности клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у больных остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - № 6 (111).
4. Malfait F, Hakim A.J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. Rheumatology (Oxford). 2006;45(5):502-7

ЧАСТОТА САРКОПИИ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕЙ ФАКТОРЫ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Феклистов А.Ю., Добровольская О.В., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт ревматологии, Москва

Цель исследования: оценить распространенность саркопии (СП) и выявить ассоциированные с ней факторы у женщин с ревматоидным артритом (РА)

Материал и методы: 159 женщин (средний возраст $58,7 \pm 8,8$ года) включены в исследование. РА диагностирован в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010). Всем женщинам определяли силу мышц, используя механический