

На правах рукописи



Зоркальцева Светлана Валерьевна

**ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ, С УЧЕТОМ
ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ
ТКАНИ (VDR, COL1A1, LCT) И ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита-2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Горбунов Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

Шестерня Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, г. Красноярск

Храмцова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии, г. Иркутск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Защита диссертации состоится «16» декабря 2024 года в ___⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «__»_____2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Остеопороз (ОП) представляет собой метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме (Белая Ж.Е. и соавт., 2021). В России у женщин в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется в 34% случаев, остеопения регистрируется у 44% респонденток (Белая Ж.Е. и соавт., 2021). Известно, что самым тяжелым клиническим проявлением ОП являются переломы (Дзюба Г.Г., 2020; Белая Ж.Е. и соавт., 2021; Leslie W.D., 2020). После перенесенных низкоэнергетических переломов у пациентов отмечается снижение качества жизни, ухудшается физическое и психоэмоциональное состояние (Булгакова С.В., 2023). Улучшение общего состояния здоровья и снижение интенсивности болевого синдрома отмечаются только через 6 месяцев после начала лечения переломов (Дзюба Г.Г., 2020). В течение первого года смертность от перелома проксимального отдела бедренной кости составляет от 20,2 до 53,3% (Аверкиева Ю.В., 2019).

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований установлено, что на показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и развитие остеопоротических переломов влияет полиморфизм ряда генов, в том числе гена рецептора витамина D VDR BsmI 283 A>G и гена лактазы LCT 13910 C>T (Bergholdt Н.К.М., 2019; Mohammed G.A.A., 2021). При носительстве гомозиготного генотипа GG полиморфизма VDR BsmI 283 A>G отмечается снижение МПКТ с увеличением риска развития низкоэнергетических переломов более чем в 2 раза (Mondockova V., 2023). Имеются данные, что у пациентов с генотипом CC гена LCT 13910 C>T регистрируются более высокие показатели МПКТ по сравнению с генотипами TT/TC данного полиморфизма (Терешкин К.И., 2017; Bergholdt Н.К.М., 2019).

Установлена связь маркеров метаболизма костной ткани (пиридинолина сыворотки крови и С-концевого телопептида коллагена I типа), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и показателями МПКТ (Соболева А.А., 2020; Mawatarı T., 2020). Известно, что при деструкции молекул коллагена в сыворотке крови увеличивается концентрация пиридинолина (Serum Pyd) и С-концевого телопептида коллагена I типа (β -cross Lapps) (Белова С.В., 2023). У женщин с остеопорозом и остеопенией отмечается повышение концентрации β -cross Lapps (Соболева А.А., 2020). Ряд исследований выявил, что высокая концентрация β -cross Lapps отмечена у пациентов с переломом шейки бедра и низкими показателями МПКТ (Dai Z., 2016; Fan J., 2017). Риск развития остеопоротических переломов в 4-8 раз увеличен при высокой концентрации β -cross Lapps в сыворотке крови (Dai Z., 2016; Fan J., 2017). Пиридинолин сыворотки крови повышен у женщин в постменопаузе с низкоэнергетическими переломами в анамнезе (Paschalis E.P., 2016).

Известно, что низкий уровень 25(OH)D приводит к структурным изменениям кости, снижению МПКТ и увеличению риска перелома бедра (Игнатъев А.М., 2020; Nabibi Ghahfarrokhi S., 2022). У женщин с

постменопаузальным ОП уровень (25(OH)D) ниже по сравнению со здоровыми женщинами (Игнатъев А.М., 2020).

Степень разработанности темы исследования. Механизмы развития остеопороза и остеопоротических переломов продолжают изучаться (Ларина В.Н., 2020; Блинова Н.В., 2021). Среди многочисленных факторов риска развития ОП важное значение имеют женский пол, возраст старше 65 лет, снижение МПКТ и предшествующие низкоэнергетические переломы (Аббосхужаева Л.С., 2017; Тагаев Т.Ж., 2022; Тао Y., 2021). Все вышеперечисленные факторы риска имеют высокий уровень доказательности и входят в состав онлайн калькулятора FRAX - инструмента для расчета десятилетнего риска остеопоротических переломов (Kanis J.A., 2018; Oka R., 2018).

Выявлена взаимосвязь высокой концентрации β -cross lapps и serum PYD со снижением МПКТ и повышенным риском переломов (Машейко И.В., 2017; Johansson H., 2014; Майлян Э.А., 2018). Дефицит витамина D в организме обуславливает снижение МПКТ и увеличение риска переломов (Игнатъев А.М., 2020; Nabibi Ghahfarrokhi S., 2022). Изучается вклад генетических полиморфизмов в развитие ОП и переломов. По результатам многочисленных исследований установлена ассоциация генотипа GG полиморфизма BsmI 283 A>G гена VDR и генотипа CC гена LCT 13910 C>T с более высоким риском развития остеопороза и переломов (Майлян Э.А., 2017; Терешкин К.И., 2017).

Изучение факторов риска, маркеров метаболизма костной ткани и генетического полиморфизма, ассоциированного с развитием ОП и переломов у женщин, проживающих на территории Забайкальского края, ранее не проводилось.

Таким образом, становится актуальным проведение комплексного исследования по выявлению предикторов остеопороза и низкоэнергетических переломов среди женщин русской и бурятской популяций, которые проживают в Забайкальском крае.

Цель исследования

Изучить клинические особенности первичного остеопороза среди женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края, и разработать критерии прогнозирования остеопоротических переломов.

Задачи исследования

1. Изучить частоту факторов риска остеопороза и остеопоротических переломов среди женщин, проживающих в Забайкальском крае, с учетом этнокультуральных особенностей.
2. Исследовать содержание витамина D, маркеров костной резорбции (С-концевого телопептида коллагена I типа, пиридинолина) в сыворотке крови у больных остеопорозом и здоровых женщин русской и бурятской популяций и взаимосвязи изученных клинико-параклинических показателей.
3. Определить частоту аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR, LCT) и оценить их клинико-прогностическую роль в развитии остеопороза и остеопоротических переломов среди представительниц разных этнических групп.

Научная новизна

В работе впервые изучены особенности факторов риска остеопороза, концентрация маркеров метаболизма костной ткани, а также влияние генетического полиморфизма гена рецептора витамина D и гена лактазы на развитие остеопороза и переломов среди женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края.

Впервые установлены взаимосвязи между риском основных остеопоротических переломов по системе оценки FRAX и факторами риска остеопороза у женщин, уроженок Забайкальского края – представительниц разных этнических групп.

Впервые показано, что концентрация пиридинолина сыворотки крови у русских женщин выше по сравнению с женщинами бурятской популяции. Выявлены корреляционные взаимосвязи между маркерами метаболизма костной ткани, факторами риска остеопороза и десятилетним риском переломов по шкале FRAX.

Впервые продемонстрировано, что генетические полиморфизмы по-разному реализуют свое влияние у представительниц разных этнических групп. Генотип AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A обуславливает высокий риск развития остеопороза у женщин бурятской популяции, носительство генотипа TT гена LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7 G>A увеличивает риск развития остеопороза у женщин русской популяции.

По результатам многофакторного регрессионного анализа установлены прогностические факторы развития остеопоротических переломов на основе определения концентрации маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови, суточного потребления кальция с пищей и генов-метаболитов костной ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе раскрыты особенности факторов риска остеопороза, показателей минеральной плотности костной ткани и риска остеопоротических переломов по системе FRAX у женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края. Полученные результаты позволяют персонафицировать подходы к диагностике остеопороза у данной категории пациентов.

Продемонстрирована целесообразность определения в сыворотке крови биохимических маркеров метаболизма костной ткани, а также исследования генетических полиморфизмов при данном заболевании.

По результатам проведенного исследования выявлены ассоциации между носительством генотипов AA и GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, генотипа TT гена LCT 13910 C>T и развитием остеопороза и переломов у женщин разных этнических групп, проживающих в Забайкальском крае.

На основании полученных результатов установлены независимые предикторы развития остеопоротических переломов.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование 266 женщин, у 121 из которых диагностирован постменопаузальный остеопороз. 145 женщин составили

контрольную группу. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокий риск падений, снижение клиренса креатинина и низкое суточное поступление кальция с продуктами питания имеют связь с этнокультуральными особенностями и чаще встречаются среди русских женщин. Риск перелома шейки бедра по системе FRAX у русских выше по сравнению с бурятками.

2. У женщин с остеопорозом отмечается повышенная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа, а также низкий уровень 25-гидроксивитамина D. Характер взаимосвязей показателей метаболизма костной ткани, остеопороза и абсолютного 10-летнего риска остеопоротических переломов по системе FRAX зависит от этнической принадлежности.

3. Полиморфизм генов лактазы LCT 13910 C>T и витамина D VDR Bsm1 c.IVS7G>A, концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолина в сыворотке крови, суточное потребление кальция с пищей имеют значение в прогнозировании остеопороза и остеопоротических переломов у женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в работу терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита. Труды научного исследования используются в образовательном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы

Степень разработанности темы определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных методов исследования и подтверждается методами статистического анализа.

Результаты исследования доложены на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и метаболическим заболеваниям скелета (Милан, Италия, 2015; Малага, Испания, 2016; Флоренция, Италия, 2017, Париж, Франция 2019); XV Межрегиональной конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016); VII, IX съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2019, 2021), III Форуме ревматологов Сибирского федерального округа «К 100-летию Валентины Александровны Насоновой» (онлайн формат, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 публикации в зарубежных журналах, входящих в базы цитирования Web of Science, 5 тезисов в сборниках краевых, российских, международных научных конференций, конгрессов, съездов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Диссертация содержит 15 таблиц, 5 рисунков. Библиографический указатель включает 247 источников (79 отечественных и 168 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).

Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с остеопорозом, проведенного на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита, ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (№ 57 от 13.11.2013 г.).

Критерии включения в исследование: женщины русской и бурятской популяций старше 50 лет, имеющие диагностические критерии остеопороза: низкоэнергетические переломы типичной локализации, высокий риск переломов по FRAX, снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра на $-2,5$ SD и более по результатам денситометрии.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 50 лет, отказ от участия в исследовании, сохраненная менструальная функция, вторичный остеопороз (глюкокортикоидный, иммобилизационный, на фоне ревматических заболеваний, болезней органов пищеварения, заболеваний крови, генетических нарушений, заболеваний эндокринной системы и хронических обструктивных заболеваний легких); трансплантация неполых органов, прием психотропных препаратов, длительный прием гепарина, злокачественные новообразования, ожирение с $ИМТ \geq 40$ кг/м², острые и хронические заболевания в стадии обострения, системные болезни соединительной ткани, хроническая болезнь почек со снижением СКФ ≤ 30 мл/мин, хроническая печеночная недостаточность, хронический алкоголизм.

Критерии включения в контрольную группу: возраст старше 50 лет, наличие менопаузы, принадлежность к русской или бурятской этнической группе, отсутствие любого диагностического критерия остеопороза.

Критерии исключения из контрольной группы: все критерии исключения из

клинической группы.

Всем испытуемым проводилось клинико-лабораторное обследование, денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, рентгенография поясничного отдела позвоночника.

Пиридинолин сыворотки крови, С-концевой телопептид коллагена I типа (β -cross lapps) и 25(OH)D в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных диагностических наборов (IDS, Англия; QUEDEL Corporation, США).

Полиморфизм генов VDR BsmI c.IVS7 G >A, LCT 13910 C>T и COL1A1 2046 G>T определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием стандартных наборов праймеров ООО НПФ «Литех» - «SNP».

Денситометрическое исследование МПКТ в поясничных позвонках L1-L5 и проксимальном отделе бедра проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на стационарном аппарате Challenger (Франция).

Рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника (Th-4-L5) в боковой проекции проводилась на стационарном аппарате CLINODIGIT СОМРАСТ (Италия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Интервальные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При сравнении двух независимых групп, в случае асимметричного распределения признаков, использовали критерий Манна-Уитни (U) и Колмогорова - Смирнова. Для определения фактической степени параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и оценки тесноты установленной связи использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и γ -корреляцию (для качественных признаков).

Регрессионный анализ проводили с использованием множественной регрессии. В модель включены показатели, которые продемонстрировали статистически значимую корреляцию с зависимым признаком.

Статистическая обработка исследуемых генетических полиморфизмов проводилась с использованием on-line калькулятора <https://84.201.145.131/>. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона. Анализ ассоциаций проводился методом расчета отношения шансов (ОШ или OR- odds ratio) с установлением 95% доверительного интервала.

Результаты во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Структура факторов риска и остеопоротических переломов

В исследование включена 121 женщина с ОП, в контрольную группу вошли 145 женщин, не имеющих признаков ОП. Группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела. Средний возраст пациенток с остеопорозом составил 63,5 [57,2; 69,1] года, контрольной группы – 63,2 [60,0; 65,1] года. Далее все пациентки с ОП были разделены на две группы: I группа – женщины с

остеопорозом русской популяции, II группа – женщины бурятской популяции с остеопорозом (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин с остеопорозом

(Me, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	Русские женщины с ОП, n= 67	Бурятские женщины с ОП, n= 54	p
Средний возраст, годы	63,8 [58,2; 66,7]	63,1 [57,9; 65,7]	p=0,13
Рост, кг	157,5 [153,4; 163,2]	157,3 [152,9; 162,8]	p=0,71
Вес, см	81,2 [68,4; 83,1]	81,4 [68,9; 84,1]	p=0,57
ИМТ, кг/м ²	33,7 [30,6; 35,2]	33,9 [30,8; 35,4]	p=0,73
Возраст наступления менопаузы	50,1 [47,9; 52,2]	50,3 [48,1; 52,4]	p=0,48

Анализ факторов риска у пациенток с ОП выявил, что среди русских женщин чаще встречались такие факторы риска, как возраст старше 65 лет (31,3%, p=0,0001), склонность к падениям (34,3%, p=0,018) и снижение клиренса креатинина (8,9% p=0,01). Среди женщин русской популяции выявлено более низкое суточное потребление кальция с продуктами питания по сравнению с женщинами бурятской популяции, которое составило 427 [400; 574] мг и 526 [428; 618] мг, соответственно (p=0,02). Анализ структуры остеопоротических переломов показал, что среди русских женщин, по сравнению с бурятками, чаще встречались переломы шейки бедра (7,4%, p=0,02) (рис. 1).

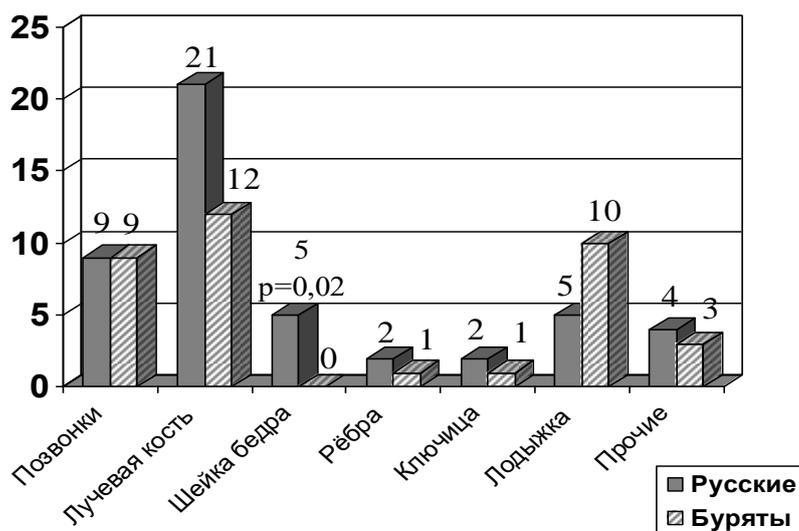


Рисунок 1. Структура переломов у женщин с остеопорозом (абс.)

Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций

Показатель Т-критерия в области шейки бедренной кости не зависел от этнокультуральной принадлежности исследуемых пациенток и составил $-1,8$ SD ($p=0,01$). Т-критерий в поясничном отделе позвоночника у женщин бурятской популяции показал более низкие результаты по сравнению с русскими женщинами и составил $-1,65$ [$-2,4$; $-1,05$] и $-1,3$ [$-2,25$; $-0,6$] соответственно ($p=0,16$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом (Me, [25-й,75-й перцентили])

Область измерения	МПКТ, г/см ²		p
	Русские женщины с ОП, n= 44 (I группа)	Бурятские женщины с ОП, n= 32 (II группа)	
Т-критерий в шейке бедра, SD	$-1,8$ [$-2,7$; $-0,9$]	$-1,8$ [$-2,4$; $-1,3$]	$p=0,01$
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника, SD	$-1,3$ [$-2,25$; $-0,6$]	$-1,65$ [$-2,4$; $-1,05$]	$p=0,16$

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) в шейке бедра и склонностью к падениям ($r=-0,31$, $p=0,04$), между МПКТ в позвоночнике и семейным анамнезом перелома шейки бедра ($r=0,65$ $p=0,02$), а также с таким фактором, как курение ($r=-0,46$, $p=0,02$) в группе женщин русской популяции при остеопорозе.

Показатели абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и 10-летнего риска перелома шейки бедренной кости у пациенток с остеопорозом

При расчете абсолютного 10-летнего риска остеопоротических переломов с помощью инструмента FRAX нами установлено, что риск перелома шейки бедренной кости у русских женщин был статистически значимо выше по сравнению с бурятками и составил $3,4$ [$1,5$; $5,3$] против $1,6$ [$1,15$; $2,65$] ($p=0,002$) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели риска основных остеопоротических переломов по системе FRAX (Me, [25-й,75-й перцентили])

Показатели риска	Русские женщины с ОП, n= 67	Бурятские женщины с ОП, n= 54	p
МО	18,1 [15; 22,0]	16,9 [14; 18,2]	p=0,075
HF	3,4 [1,5; 5,3]	1,6 [1,2; 2,7]	p=0,002

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь между абсолютным 10-летним риском основных остеопоротических переломов (major osteoporotic - МО) и низкой физической активностью ($r=-0,45$ $p=0,007$), ранней менопаузой ($r=0,6$ $p=0,004$) и дефицитом витамина D ($r=-0,44$ $p=0,01$) в группе женщин бурятской популяции с остеопорозом.

В группе русских женщин с остеопорозом установлена взаимосвязь между МО и склонностью к падениям ($r=0,46$ $p=0,01$).

Абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости (hip fracture - HF) прямо коррелировал с индексом массы тела менее 20 кг/м^2 в группе женщин бурятской популяции с остеопорозом ($r=0,52$ $p=0,04$).

Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D у женщин русской и бурятской популяций

Установлено, что уровень пиридинолина у женщин с остеопорозом русской популяции был выше по сравнению с женщинами бурятской популяции и составил $2,2 [1,6; 2,7]$ ммоль/л против $1,9 [1,6; 2,3]$ ммоль/л ($p=0,03$). Концентрация 25(OH)D и β -CrossLaps в сыворотке крови не различалась между исследуемыми группами (табл. 4).

Таблица 4

Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D в сыворотке крови женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций (Me, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	Русские женщины с ОП, n= 30	Бурятские женщины с ОП, n= 30	p
Пиридинолин, нмоль/л	2,2 [1,6; 2,7]	1,9 [1,6; 2,3]	p=0,03
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,8]	p=0,96
25(OH)D, нг/мл	36 [21,2; 43,2]	34,8 [24; 44]	p=0,24

Корреляционные и регрессионные взаимосвязи уровня маркеров костной резорбции, 25(OH)D, факторов риска остеопороза,

абсолютного 10-летнего риска остеопоротических переломов

У пациенток русской популяции с остеопорозом выявлены взаимосвязи между уровнем β -CrossLaps и ИМТ менее 20 кг/см² ($R=0,52$, $p=0,04$), склонностью к падениям ($R=0,4$, $p=0,02$) и HF ($R=0,4$, $p=0,002$). Среди русских женщин установлена прямая корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и наследственным анамнезом ОП ($R=0,46$, $p=0,03$), низкой МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($R=0,68$, $p=0,02$). У пациенток бурятской популяции обнаружены взаимосвязи между уровнем пиридинолина и курением ($R=0,7$, $p=0,04$), 25(OH)D и низкой физической активностью ($R=0,47$, $p=0,0017$), β -CrossLaps и МО ($R=0,4$, $p=0,04$).

Регрессионным анализом установлено, что повышение концентрации β -CrossLaps является независимым предиктором переломов у женщин русской и бурятской популяций. Повышение концентрации пиридинолина сыворотки крови выступает в роли независимого предиктора остеопоротических переломов у женщин-буряток.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов генов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом и в контрольной группе

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов генов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом и у лиц контрольной группы представлено в таблице 5.

Таблица 5

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизм генов	Алле ль	Частота аллеля, р		χ^2 , (p)	OR (95% CI)	Генотип	Частота генотипа, %		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A	G	0,58	0,69	6,13 (0,01)	0,64 (0,45-0,91) 1,57 (1,1-2,24)	G/G	36,4	50,3	5,4 (0,02)	0,56 (0,34-0,92) 1,35 (0,83-2,22) 1,64 (0,85-3,17)
	A	0,42	0,31			G/A	43,8	36,6		
	/A	19,8	13,1			/A	19,8	13,1		
LCT -13910 C>T	C	0,62	0,73	8,00 (0,005)	0,59 (0,41-0,85) 1,7 (1,17-2,45)	C/C	36,4	49,0	9,45 (0,002)	0,6 (0,36-0,98) 1,1 (0,68-1,77) 6,7 (1,89-23,7)
	T	0,38	0,26			C/T	51,2	49,0		
						T/T	12,5	2,1		
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,84	0,90	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00) 1,69 (1,00-2,85)	G/G	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09) 1,46 (0,77-2,74) 2,47 (0,60-10,0)
	T	0,15	0,097			G/T	20,7	15,2		
						T/T	0,5	2,1		

Примечание: КГ – контрольная группа, ОП – женщины с остеопорозом

Обнаружено, что у носителей аллели A и генотипов GA+AA полиморфизма VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A шанс развития ОП повышен в 1,57 и 1,77 раза соответственно (OR=1,57 [95%CI: (1,1-2,24)], $p=0,01$; OR=1,77 [95%CI: (1,08-2,91)], $p=0,02$). Для гомозиготного генотипа GG гена рецептора витамина D выявлена протективная роль в развитии заболевания (OR=0,56 [95%CI: (0,34-

0,92)], p=0,02).

Для гена лактазы LCT-13910 C>T установлено, что шанс развития остеопороза выше у носителей аллели T (OR=1,7 [95% CI: (1,17-2,45)], p=0,005) и гомозиготного генотипа TT (OR=6,7 [95% CI: (1,89-23,73), p=0,002]. Присутствие аллели C (OR=0,59 [95% CI: (0,41-0,85)], p=0,005) и гомозиготного генотипа CC гена LCT -13910 C>T, наоборот, уменьшало риск развития остеопороза (OR=0,6 [95% CI: (0,36-0,98), p=0,002].

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций

Далее сравнение полиморфизмов генов-метаболитов костной ткани проводилось между женщинами в зависимости от этнокультуральной принадлежности (табл. 6).

Таблица 6

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группы русской и бурятской национальностей

Полиморфизм генов	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (русские)		χ^2, p	OR (95% CI)	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (буряты)		χ^2, p	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71 (0,44-1,15)	G	0,63	0,74	3,48	0,6 (0,35-1,03)
	A	0,46	0,37	0,16	1,41 (0,87-2,29)	A	0,36	0,25	0,06	1,67 (0,97-2,85)
	G/G	28,4	47,1	6,91	0,44 (0,22-0,9)	G/G	46,3	53,3	7,32	0,75 (0,37-1,52)
	G/A	50,7	30,0	0,03	2,4 (1,19-4,84)	G/A	35,2	42,7	0,03	0,73 (0,35-1,5)
	A/A	20,9	22,9		0,89 (0,4-2,01)	A/A	18,5	4,0		5,45 (1,42-20,9)
LCT -13910 C>T	C	0,54	0,67	5,02	0,58 (0,39-0,94)	C	0,74	0,78	0,74	0,77 (0,43-1,39)
	T	0,45	0,32	0,03	1,73 (1,07-2,81)	T	0,26	0,21	0,39	1,29 (0,72-2,33)
	C/C	21,7	37,5	7,87	0,46 (0,22-0,98)	C/C	55,8	58,7	0,8	0,89 (0,43-1,82)
	C/T	65,2	59,7	0,02	1,26 (0,64-2,5)	C/T	36,5	40,0	0,37	0,86 (0,42-1,79)
	T/T	13,0	28,0		5,25 (1,09-25,2)	T/T	7,7	1,3		6,17 (0,67- 56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77 (0,41-1,45)	G	0,88	0,95	3,82	0,39 (0,15-1,03)
	T	0,18	0,15	0,42	1,3 (0,69-3,45)	T	0,11	0,04	0,05	2,55 (0,97-6,72)
	G/G	65,7	71,4	0,69	0,77 (0,37-1,58)	G/G	85,2	93,3	2,39	0,41 (0,13-1,33)
	G/T	31,3	27,1	0,41	1,23 (0,59-2,56)	G/T	7,4	4,0	0,12	1,92 (0,41-8,95)
	T/T	3,0	1,4		2,12 (0,19-29,9)	T/T	7,4	2,7		2,92 (0,52-16,5)

Примечание: КГ – контрольная группа, ОП – женщины с остеопорозом

У русских женщин носительство генотипа GA гена рецептора витамина D VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A в 2,4 раза увеличивало риск развития ОП (OR=2,4

[95%CI: (1,19-4,84)], $p=0,03$), а присутствие генотипа *GG* ассоциировалось со снижением риска развития остеопороза ($OR=0,44$ [95%CI: (0,22-0,9)], $p=0,03$). У буряток риск развития остеопороза повышался при наличии генотипа *AA* ($OR=5,45$ [95%CI: (1,42-20,91)], $p=0,03$).

При исследовании полиморфизма гена *LCT* -13910 *C>T* было установлено, что среди русских женщин риск развития остеопороза в 5,25 раза увеличивался при носительстве генотипа *TT* ($OR=5,25$ [95%CI: (1,09-25,25)], $p=0,02$) гена *LCT* -13910 *C>T*. Для гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма *LCT* -13910 *C>T* была выявлена защитная роль в отношении развития ОП ($OR=0,46$ [95%CI: (0,22-0,98)], $p=0,02$). В группе женщин бурятской популяции значимых различий по распределению аллелей и генотипов гена *LCT* -13910 *C>T*, относительно группы сравнения и клинической группы, не выявлено. Для полиморфизма гена коллагена *COL1A1* - 2046 *G>T* не обнаружено значимых различий по встречаемости аллелей и генотипов как у русских, так и у бурятских женщин.

Прогнозирование риска развития остеопоротических переломов

Для установления независимых предикторов остеопоротических переломов нами проведён многофакторный регрессионный анализ, который установил, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа *TT* гена лактазы -13910 *T>C* ($\beta=0,253$ $p=0,026$), а носительство гомозиготного доминантного генотипа *CC* полиморфизма *LCT* -13910 *T>C* является протективным в отношении развития переломов ($\beta=-0,23$ $p=0,04$) (табл. 7).

Таблица 7

Оценка значимости генетических факторов, влияющих на развитие переломов по результатам многофакторного анализа

Генотипы	Русские женщины с ОП			Бурятские женщины с ОП		
	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	p	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	p
VDR Bsm1 c.IVS7G>A						
GG	0,096	0,37	0,79	-0,382	0,21	0,1
GA	0,255	0,39	0,52	-0,408	0,21	0,08
AA	0,032	0,31	0,91	0,157	0,2	0,08
LCT -13910 C>T						
CC	-0,221	0,12	0,04	-0,039	0,08	0,6
CT	0,204	0,24	0,08	0,039	0,08	0,6
TT	0,253	0,66	0,02	0,016	0,06	0,7
COL1A1 2046 G>T						
GG	-0,535	0,35	0,1	0,121	0,45	0,5
GT	-0,337	0,36	0,3	0,101	0,49	0,6
TT	0,157	0,11	0,1	-0,054	0,45	0,5

ВЫВОДЫ

1. У женщин русской популяции высокий риск падений и снижение клиренса креатинина встречались с большей частотой по сравнению с женщинами-бурятками. У русских женщин чаще, чем у буряток, регистрировались переломы шейки бедренной кости; риск перелома шейки бедра по системе FRAX в группе русских был выше. Суточное потребление кальция с продуктами питания у бурят выше по сравнению с русскими.

2. Концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа в группе русских женщин с остеопорозом взаимосвязана с падениями, частотой дефицита массы тела и риском перелома шейки бедра. В группе женщин бурятской популяции уровень С-концевого телопептида коллагена I типа взаимосвязан с высоким риском основных остеопоротических переломов; уровень пиридинолина с курением, а уровень 25(OH)D с низкой физической активностью. У женщин с остеопорозом, независимо от этнической принадлежности, зарегистрировано увеличение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой.

3. В группе русских женщин установлена обратная корреляционная взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани в шейке бедра и склонностью к падениям; прямая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и семейным анамнезом перелома шейки бедра, и обратная взаимосвязь с курением. Выявлена обратная взаимосвязь абсолютного риска основных остеопоротических переломов с низкой физической активностью и дефицитом витамина D, а также, прямая взаимосвязь с ранней менопаузой; абсолютного риска перелома шейки бедренной кости и индекса массы тела менее 20 кг/м² - в группе женщин-буряток с остеопорозом. Установлена прямая взаимосвязь между абсолютным риском основных остеопоротических переломов и склонностью к падениям среди русских женщин с остеопорозом.

4. Носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. Носительство генотипа AA гена гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раза у женщин бурятской популяции. Носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT 13910 C>T связано с развитием ОП среди женщин русской популяции, в то время как присутствие гомозиготного рецессивного генотипа CC носит протективный характер.

5. Независимыми предикторами развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы LCT-13910 C>T, низкое суточное потребление кальция с пищей и повышение сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа. Носительство гомозиготного доминантного аллеля CC полиморфизма является протективным в отношении развития переломов у русских женщин. У женщин бурятской популяции прогностическими факторами переломов являются повышение уровня пиридинолина и С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам старше 50 лет русской и бурятской популяций, проживающим на территории Забайкальского края, рекомендуется своевременно проводить оценку факторов риска остеопороза, расчет абсолютного 10-летнего риска переломов по системе FRAX, определение концентрации в крови маркеров костной резорбции и 25-гидроксивитамина D, расчет суточного потребления кальция с продуктами питания, а также анализ генетического полиморфизма генов-метаболитов костной ткани.

2. При выявлении у женщин русской популяции высокого уровня С-концевого телопептида коллагена I типа, генотипа TT гена лактазы LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, а у женщин бурятской популяции в сыворотке крови С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолина, генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, следует отнести таких женщин в группу высокого риска по развитию низкоэнергетических переломов и направить к ревматологу, независимо от результатов оценки риска по системе FRAX.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России:

1. Роль полиморфных генов-кандидатов метаболизма костной ткани (VDR Bsm1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T) в развитии остеопороза среди женщин русской и бурятской национальностей в Забайкалье / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2022_3_27 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 3. – С. 27-35. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/186/182> (дата обращения: 15.03.2023).
2. Клинические особенности остеопороза среди коренных жительниц Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок. – DOI 10.52420/2071-5943-2023-22-5-23-32 // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 23-32.
3. Прогностические факторы развития остеопоротических переломов у женщин русской и бурятской национальностей в возрасте старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок, Т.А. Аксенова. – DOI 10.52485/19986173_2024_1_14 EDN JLFEER // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 1. – С. 14-24. – URL: http://zabmedvestnik.ru/razmeshhenie-nomera-1_2024 (дата обращения: 14.05.2024).

Публикации в иностранных журналах:

4. Risk factors and clinical manifestations of osteoporosis among women of transbaikalian region russian and buryat nationalities / S. Verkhoturova, V.V. Gorbunov, S.J. Tsarenok [et al.]. – DOI 10.1007/s001198-014-2892-1 // Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25. – P. 583-652. (IOF Regionals – 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Taipei 2014).
5. Risk factors of osteoporosis among indigenous people of trans- Baikalian region of Russian and Buryat nationalities / S.V. Verkhoturova, V.V. Gorbunov, S.U. Tsarenok, M.P. Tereshkov. – DOI 10.1007/s00198-015-3068-3 // Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 247. (WCO-IOF-ESCEO : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 26–29 March 2015, Milan, Italy).
6. Polymorphism genes of osteoporosis among indigenous people of transbaikalian region of russian and buryat nationalities / S. Verkhoturova, S. Tsarenok, V. Gorbunov [et al.] // Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 476. (WCO-IOF-ESCEO : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 14–17 April 2016, Malaga, Spain).
7. The role of polymorphic variants of candidates of bone tissue metabolism (VDR Bsm1 c.IVS7G> A, LCT 13910 T> C, COL1A 12046 G-> T) in the development of osteoporosis in women of Russian and Buryat nationalities / S. Verkhoturova, S. Tsarenok, V. Gorbunov [et al.] // WCO-IOF-ESCEO 2019 : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : Plenary Lecture Abstracts : Abstract book, April 4-7, 2019, Palais des Congrès. – Paris, 2019. – P. 473.

Прочие публикации:

8. Верхотурова С.В. Факторы риска и клинические проявления остеопороза / С.В. Верхотурова, Т.А. Горбунова // Медицина завтрашнего дня : материалы XII региональной межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии, г. Чита, 23-26 апреля 2013 г. : в 2 ч. Ч. 1 / ответственный за выпуск: Е.В. Пруткина. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 11-12.
9. Факторы риска и клинические проявления остеопороза среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, Т.А. Аксенова, С.Ю. Царенок, Е.С. Панина // II съезд терапевтов Забайкальского края : материалы съезда, г. Чита, 13–14 марта 2014 г. / ответственный за выпуск: Н.В. Ларева. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – С. 83-84.
10. Факторы риска остеопороза и показатели минеральной плотности костной ткани среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова [и др.] // III

съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 12–13 марта 2015 г. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 96-97. – ISBN 978-5-904934-05-7.

11. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) у представительниц русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова. – DOI 10.14341/osteo201713-6 // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 3-6.
12. Уровень маркеров костной деструкции в сыворотке крови коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.] // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 82–83. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-30-9.
13. Маркеры костной резорбции и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин русской и бурятской национальностей, проживающих в Забайкальском крае / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.]. – DOI 10.18699/SSMJ20220612 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 6. – С. 100-107.

Список сокращений

ИМТ	- индекс массы тела
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
ОП	- остеопороз
ОР (OR)	- относительный риск
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
25(ОН)D	- 25-гидроксивитамин D
β-cross Lapps	- C-концевой телопептид коллагена I типа
COL1A1 2046 G>T	- ген альфа 1 цепи коллагена I типа
DXA	- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия
HF (hip fracture)	- абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости
LCT -13910 T>C	- ген лактазы
МО (major osteoporotic)	- абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов
Serum PYD	- пиридинолин сыворотки крови