

Пасієшвілі Л.М., Терешкін К.І.
**КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У
МОЛОДИХ ОСІБ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ТА ОЖИРІННЯ**
**Харківський національний медичний університет, м. Харків,
Україна**

Вступ. Остеопороз (ОП) і остеоартроз (ОА) відносять до числа найбільш поширених захворювань, мають загальну тенденцію до прогресування з віком. Обидва захворювання характеризуються хронічним больовим синдромом, що істотно знижує якість життя і призводить до ранньої інвалідзації пацієнтів.

Мета дослідження полягала у вивченні клініко-генеалогічних факторів ризику остеопенічних станів у осіб молодого віку, хворих на остеоартроз на тлі ожиріння, та у розробці алгоритму оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у цих пацієнтів.

Матеріали та методи досліджень. У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (24 чоловічої та 72 жіночої статі) у віці $35,54 \pm 0,9$ р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гену (виконано з використанням наборів фірми «Литех» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC. Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв. Діагностику порушень структурно-функціональним станом кісткової тканини (СФСКТ) виконували за результатами рентгенологічної кісткової денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії. При узагальненні результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики, а також елементи поліноміального аналізу, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результати та їхнє обговорення. Визначення прогностичного значення окремих клініко-генеалогічних факторів базувався на вивченні їх частоти, інформативності (I) та прогностичних коефіцієнтів (ПК) із застосуванням дисперсійного аналізу. Зокрема, нами здійснено вивчення прогностичного значення таких факторів як: обтяжений сімейний анамнез по ОА, наявність в анамнезі переломів, розподіл пацієнтів за їх індивідуальним

генотипом по генам VDR, LCT і FDPS, вік манифестації, рентгенологічна стадія та інші.

Так, найбільш інформативним виявився такий фактор, як наявність у анамнезі переломів; цей фактор достовірно ($p < 0,0001$) частіше був зареєстрований серед хворих на ОА з поєднаним порушенням СФСКТ, ніж серед хворих на ОА без порушень СФСКТ (відповідно, у 75,4% та 10,3% пацієнтів), інформативність фактора склала $I = 4,658$ біт, а сила впливу – $\eta = 40,0\%$. Визначено, що прогностичне значення у разі наявності переломів в анамнезі становить $ПК = +8,7$ пат, при відсутності $ПК = -5,6$ пат.

Важливим за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА виявився обтяжений сімейний анамнез. Наявність сімейного анамнезу достовірно ($p < 0,0001$) частіше було зареєстровано у 75,4% випадків проти 12,8% пацієнтів). $I = 4,132$ біт, сила впливу – $\eta = 37,0\%$. Прогностичне значення у разі наявності сімейного анамнезу ОА становить: $ПК = +7,0$ пат, при відсутності $ПК = -5,5$ пат.

Розподіл пацієнтів, хворих на ОА, за варіантами поліморфізму гену VDR виявив, що порушення СФСКТ достовірно частіше ($p < 0,001$) мали пацієнти з гомозиготним генотипом BB – 57,9% проти 28,2% пацієнтів. Водночас пацієнти з генотипом bb, навпаки достовірно рідше ($p < 0,001$) мали порушення СФСКТ: 35,9% проти 8,8% осіб. $I = 1,298$ біт, $\eta = 12,0\%$. Прогностичне значення поліморфізму гену VDR у разі наявності у пацієнта генотипу BB становить – $ПК = +3,1$ пат, генотипу bb – $ПК = -6,1$ пат.

Наступним за I фактором ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА став розподіл пацієнтів за варіантами поліморфізму гену LCT. Виявлено, що порушення СФСКТ достовірно частіше ($p < 0,040$) мали пацієнти з гомозиготним генотипом CC – 30 осіб, проти 9-ти пацієнтів (відповідно, 52,6% та 23,1%. Водночас пацієнти з гомозиготним генотипом TT, достовірно рідше ($p < 0,040$) мали порушення СФСКТ: 7 пацієнтів проти 2-х осіб (відповідно, (17,9)% та (3,5)% пацієнтів). $I = 1,138$ біт, $\eta = 10,0\%$. $ПК = +3,6$ пат, генотипу TT – $ПК = -7,0$ пат.

Важливим фактором ризику порушень СФСКТ є вік манифестації ОА. Виявлено, що серед хворих на ОА порушення СФСКТ достовірно частіше ($p < 0,036$) мали пацієнти, у яких вік манифестації захворювання був менше 30-ти років 40,4% проти 12,8% пацієнтів. $I = 0,918$ біт, $\eta = 7,0\%$. Прогностична значимість у разі наявності у пацієнта віку манифестації ОА < 30-ти років становить – $ПК = +5,0$ пат.

Аналіз впливу рентгенологічної стадії ОА на порушення СФСКТ показав, що пацієнти, з III та IV рентгенологічною стадією, достовірно частіше ($p < 0,013$) мали схильність до розвитку остеопенічних станів (відповідно, 50,9% та (25,6%), ніж пацієнти з I та II стадіями (відповідно, 74,4% та 49,1%). $I = 0,603$ біт; сила впливу – $\eta = 5,0\%$. Прогностичне значення фактору у разі наявності у пацієнта III та IV стадії ОА склав – $ПК = +3,0$ пат; за наявності I та II стадії – $ПК = -1,8$ пат.

Водночас, окремі клініко-анамнестичні та генетичні фактори виявилися прогностично не значимими стосовно порушень СФСКТ у хворих на ОА. До них увійшли такі фактори: вплив маси тіла ($I=0,426$), поліморфізм гену FDPS ($I=0,131$), обсяг ураження суглобів ($I=0,085$), стадія за порушенням функціонального стану ($I=0,036$).

Таким чином, по кожному із факторів нами визначені його прогностична цінність, діагностичне значення та сила впливу, що забезпечило виконання персоніфікованої оцінки ризику ОА за комплексом факторів. Для цього, за даними порівняльного аналізу факторів, із застосуванням стандартизованої процедури визначення їх прогностичного значення опрацьовано алгоритм прогнозування ризику ОА, який базується на використанні прогностичного значення інформативних факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – прогностичні коефіцієнти (ПК) і шкалу оцінки результату прогнозування.

До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку ($\pm r_{xy}$) між факторами була більшою ніж $\pm 0,70$, один із факторів виключався із переліку індикаторів. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку ОА. Принцип прийняття прогностичного рішення у прогностичному алгоритмі (ПА) зводиться до додавання ПК, за умов послідовного аналізу наведених у табличному алгоритмі індикаторів. Відомо, що ПА не тільки враховує наявні індикатори, але і зводить до мінімуму кількість кроків прогностичної технології за рахунок застосування інформативних критеріїв.

Верифікацію цього табличного алгоритму виконано серед пацієнтів двох груп (57 з та 39 без порушень СФСКТ) та з'ясовано, що частота помилок першого роду (визначено високий ризик за відсутності патології) склала $\alpha=5,0\%$, а помилок другого роду (визначено низький ризик за наявності патології) $\beta=7,2\%$. Отже, специфічність прогностичного алгоритму становить – $92,8\%$, а його чутливість – $95,0\%$, що дозволяє рекомендувати його у якості етапу скринінгового обстеження хворих на ОА.

Висновки. На основі порівняльного клініко-інформаційного аналізу частоти окремих клінічних та генеалогічних факторів серед хворих на ОА з та без порушень СФСКТ (остеопенія, остеопороз) визначені інформативні анамнестичні індикатори та прогностична цінність поліморфних варіантів генотипу по генам VDR, LCT, FDPS. Опрацьовано алгоритм прогнозування ризику ОА, який базується на використанні прогностичного значення інформативних факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – ПК і шкалу оцінки результату прогнозування. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку ОА.