

Гений ортопедии. 2023;29(1):57-63.*Genij Ortopedii.* 2023;29(1):57-63.

Научная статья

УДК 616.718.41-021.4 : 612.08

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63>**Факторный анализ клинико-биохимических показателей изменения ремоделирования костной ткани при ведущих полиморфизмах VDR у больных асептическим некрозом головки бедренной кости**Е.Е. Волков^{1✉}, А.П. Голощапов¹, Р.Н. Мустафин², С.Э. Ностаева¹¹ Медицинский центр Хуанди, Москва, Россия² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Волков Евгений Егорович, evolkov@femurhead.ru**Аннотация**

Введение. Биохимические маркеры обмена костной ткани информативно отражают сложный баланс ее формирования-резорбции и широко используются в клинической практике. Генетическая предрасположенность также играет значительную роль в этиопатогенезе асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК). **Цель.** Установление возможных ассоциаций ряда биохимических показателей метаболизма костной ткани с клиническими (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), стадийность заболевания, Т и Z-критерии) с учетом ведущих полиморфизмов гена рецептора витамина D₃ (VDR) у пациентов с АНГБК. **Материалы и методы.** На основании клинико-биохимического обследования 273 пациентов с диагнозом АНГБК был проведен факторный анализ. **Результаты.** Установлены клинические параметры (возраст, ИМТ), наиболее ассоциированные с биохимическими. Возраст оказался наиболее связанным с β-CrossLaps, дезоксиридинолином (ДПИД), остеокальцином, остеопротегерином; ИМТ, в свою очередь, ассоциирован с активными формами витамина Д (1,25(OH)₂D, 25(OH)D), кальцием, ДПИД. Установлено, что у носителей генотипа G/G локуса A-3731G (Cdx2) гена VDR вероятность возникновения АНГБК повышена более чем в 3 раза по сравнению со здоровым контролем; у носителей аллеля G вероятность развития АНГБК повышена в 2,5 раза. Риск развития АНГБК повышен в 2,4 раза у носителей генотипа A/A локуса +283 A > G (BsmI) гена VDR. Носительство аллеля A того же локуса ассоциировано с повышенным в 1,5 раза риском развития АНГБК. **Обсуждение.** У больных с АНГБК нами определена достоверная ассоциация возраста с β-CrossLaps, ДПИД, остеокальцином, остеопротегерином, а также ИМТ с 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, Ca, ДПИД, что свидетельствует о возможной перспективе использования данных биохимических параметров для мониторинга изменений ремоделирования костной ткани. Установлен повышенный риск возникновения АНГБК с наличием генотипа G/G и аллеля G локуса A-3731G (Cdx2), генотипа A/A локуса +283 A > G (BsmI) в гене VDR. **Заключение.** Ассоциации ИМТ с 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, Ca, ДПИД характеризуют взаимосвязь процессов резорбции-остеогенеза и соматических параметров обследованных пациентов с АНГБК. Генотипические варианты G/G rs11568820 и A/A rs1544410 в гене VDR связаны с повышенным риском развития АНГБК.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, биохимические маркеры обмена костной ткани, ген рецептора витамина D, VDR

Для цитирования: Волков Е.Е., Голощапов А.П., Мустафин Р.Н., Ностаева С.Э. Факторный анализ клинико-биохимических показателей изменения ремоделирования костной ткани при ведущих полиморфизмах VDR у больных асептическим некрозом головки бедренной кости. *Гений ортопедии.* 2023;29(1):57-63. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63. EDN QHXGAP.

Original article

Factor analysis of clinical and biochemical parameters of bone remodeling changes associated with leading VDR polymorphisms in patients with aseptic necrosis of the femoral headЕ.Е. Volkov^{1✉}, А.Р. Goloshchapov¹, R.N. Mustafin², S.E. Nostaeva¹¹ Huangdi Medical Center, Moscow, Russian Federation² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation**Corresponding author:** Evgeny E. Volkov, evolkov@femurhead.ru**Abstract**

Introduction Bone metabolic markers informatively reflect the complex balance of bone formation/resorption and are widely used in clinical practice. Genetic predisposition also plays a significant role in the etiopathogenesis of aseptic necrosis of the femoral head (ANFH). We **aimed** to establish probable associations between a number of biochemical parameters of bone tissue metabolism with clinical ones (sex, age, body mass index (BMI)), disease stage, T and Z criteria) with regard to the leading polymorphisms of the vitamin D₃ receptor gene (VDR) in patients with ANFH. **Materials and Methods** Based on clinical and biochemical examination of 273 patients with ANFH, factor analysis was performed. **Results** Clinical parameters (age, BMI) correlated most with biochemical parameters. Age showed most association with β-CrossLaps, DPD, osteocalcin, and osteoprotegerin; BMI, in turn, was associated with 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, Ca, and DPID. Carriers of G/G genotype A-3731G were found to have more than a three-fold increased risk of ANFH compared to healthy controls; carriers of G allele had a 2.5-fold increased risk. Carriage A/A genotype +283 A > G increases the risk of developing ANFH by 2.4 times. Carriage of the A allele of the same locus is associated with a 1.5-fold increased risk of ANFH. **Discussion** We determined a reliable association of age with β-CrossLaps, DPD, osteocalcin, osteoprotegerin, and BMI with 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, Ca, and DPD in patients with ANFH, suggesting significant prospects for using these biochemical parameters to monitor changes in bone tissue remodeling. An increased risk of ANFH was established in the presence of the G/G genotype and the G allele of the A-3731G (Cdx2) locus, the A/A genotype of the +283 A > G (BsmI) locus in the VDR gene. **Conclusion** Associations of BMI with 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, Ca, DPD characterize the relationship between resorption and osteogenesis processes and somatic parameters of the examined patients with ANFH. The genotypic variants G/G rs11568820 and A/A rs1544410 in the VDR gene are associated with an increased risk of ANFH.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, biochemical markers of bone tissue metabolism, vitamin D receptor gene, VDR

For citation: Volkov EE, Goloshchapov AP, Mustafin RN, Nostaeva SE. Factor analysis of clinical and biochemical parameters of bone remodeling changes associated with leading VDR polymorphisms in patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Genij Ortopedii.* 2023;29(1):57-63. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63

ВВЕДЕНИЕ

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) представляет собой тяжелое необратимое заболевание, ассоциированное с употреблением алко-

голя, стероидов, травмами или неясной (идиопатической) этиологии, поражающее в основном население среднего возраста [1]. При данной патологии часть

головки бедренной кости некротизируется, что наиболее часто связано с ишемией [2] вследствие нарушения артериального кровоснабжения и венозного оттока. При травматической этиологии АНГБК прерывается артериальный кровоток, что является главной причиной ишемии. Хотя такое поражение может возникнуть в любой кости скелета, наиболее часто поражается именно головка бедренной кости, что связано с систематической осевой нагрузкой и особенностями ее кровоснабжения [3]. При отсутствии специализированной медицинской помощи конечным результатом АНГБК становится разрушение некротизированной бедренной кости и суставного хряща, что приводит к тяжелому вторичному артрозу примерно у 60-70 % пациентов [4].

При радиационно-индуцированном алкоголь- или стероид-ассоциированном АНГБК, которые не являются эмболическими инфарктами, возникает своего рода внутрикостный компартмент-синдром. АНГБК относится к многофакторным болезням с важной составляющей генетической предрасположенности при воздействии факторов риска [5, 6]. Генетическая предрасположенность играет значительную роль в развитии АНГБК у части людей, употребляющих стероиды и злоупотребляющих алкоголем [7]. Благодаря своей способности специфически и динамично отображать механизмы обмена костной ткани в рамках сложного баланса между ее формированием и резорбцией биохимические маркеры обмена костной ткани получили широкое распространение в клинической практике [8, 9].

Важную роль в развитии АНГБК играет состояние структуры и минеральной плотности кости, поскольку при ишемии на фоне сниженной минеральной плотности риск некротизирования значительно повышается. Минеральный обмен в организме человека зависит не только от содержания кальцитриола, но и чувствительности к нему органов-мишеней [10], которая генетически детерминирована. Хорошо известна роль в метабо-

лизме костной ткани рецептора витамина D (кодируется геном *VDR*) – это ядерный рецептор, который связывается с ДНК и действует как фактор транскрипции. При этом различные участки рецептора имеют специфические функции, к которым относятся связывание с ДНК, димеризация рецептора, активация генов и кофакторов. Наиболее известными полиморфизмами гена *VDR* являются *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236), *ApaI* (rs7975232), *FokI* (rs2228570) и *Cdx2* (rs11568820). Эти аллельные варианты связаны с определенными клиническими исходами вследствие их влияния на структуру рецептора или стабильность мРНК. Полиморфизм *VDR Cdx2* находится в промоторном участке гена *VDR* и, как считается, ассоциирован со степенью поглощения кальция в кишечнике и активацией рецептора витамина D. Аллель G снижает транскрипционную активность *VDR* по сравнению с аллелем А на 70 %, оказывающей эффект на поглощение кальция, причем носители мутантной формы – аллеля А – характеризуются устойчивостью к потере минеральных компонентов костной ткани при недостатке экзогенного кальция [11, 12]. *VDR BsmI* локализован в 3'-нетранслируемой области и вовлечен в регуляцию стабильности мРНК гена *VDR* [13]. По сравнению с носителями генотипа GG носителям AA генотипа свойственен повышенный риск развития постменопаузального остеопороза [13] и переломов бедренной кости [14].

Исследование этиопатогенеза и совершенствование диагностических алгоритмов асептического некроза головки бедренной кости являются актуальными вопросами восстановительной ортопедии.

Цель – установление возможных ассоциаций ряда биохимических параметров обмена костной ткани с клиническими (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), стадийность заболевания, Т-и Z-критерии), с учетом ведущих полиморфизмов *VDR* у пациентов с АНГБК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сыворотке крови больных в лаборатории ООО «Гемотест» (Москва) проводили определение концентрации общего кальция (методом фотометрии); методом ВЖХ (Agilent 1200, Makron, Германия) исследовали содержание витамина К, активных форм витамина Д ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $25(\text{OH})\text{D}$); с использованием электрохемилюминесценции (Cobas 8000, Roche, Германия) – уровни остеопротегерина, паратормона, остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -Cross laps); дезоксипиридинолин (ДПИД) в моче определяли хемилюминесцентным методом (Immulite 2000, Siemens, США). Выделение тотальной ДНК лейкоцитов венозной крови осуществляли с использованием процессора магнитных частиц Thermo Scientific KingFisher Flex King. Определение однонуклеотидных полиморфизмов *VDR* проводили методами ПЦР (Eppendorf MasterCycler Nexus Gradient, Германия) и пиросеквенирования (Pyro Mark Q24 QIAGEN, Германия). Для проведения ПЦР использовали наборы реактивов ООО «Лаборатория Изоген» и аллель-специфические олигонуклеотиды производства ЗАО «Евроген».

В клинико-биохимическое исследование вошло 273 человека (162 женщины и 111 мужчин) 18-92 лет,

средний возраст женщин составил $60,6 \pm 1,1$ года, мужчин – $54,0 \pm 1,4$ года с верифицированным диагнозом АНГБК на разных стадиях по классификации ARCO. С использованием анкет HarrisHip score проводили определение функциональной оценки суставов. Методом ультразвуковой сонографии (Sunlight MiniOmni, Израиль) определяли денситометрические параметры на проксимальной фаланге третьего пальца недоминантной верхней конечности и лучевой кости (Т и Z критерии). По показаниям проводили магнитно-резонансное и компьютерное томографическое исследование, а также рентгенографическое исследование тазобедренного сустава (три проекции – на животе, спине, отведение по Лаунштейну).

Статистический анализ клинико-лабораторных данных проводили с использованием программ свободного доступа Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>), WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) и специализированного калькулятора (<https://calc.pcr24.ru/index.php>). Для выявления возможных ассоциаций биохимических показателей ремоделирования костной ткани с клиническими показателями и

выделения ведущих факторов, обуславливающих вариабельность клинико-биохимических параметров, применили алгоритм факторного анализа главных компонент с Varimax-вращением. Выделение основных факторов в процедуре расчета базируется на вычислении коэффициентов корреляции Пирсона между исходными параметрами, включающими клинические – возраст, пол, стадия заболевания ARCO, ИМТ, Т- и Z-критерии – и биохимические – витамин К, 25(ОН)D, 1,25(ОН)₂D, остеокальцин, остеопротегерин, паратгормон, Са, ДПИД, β-Cross laps. Значимые факторы выделяли с учетом факторной нагрузки, превышающей 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный факторный анализ позволил выделить 6 основных факторов, которые объясняют наибольшую долю изменчивости 14 переменных с суммарной дисперсией 73,68 %. Показатели взаимосвязи клинических параметров и биохимических показателей ремоделирования у пациентов с АНГБК по результатам факторного анализа представлены в таблице 1.

Процедура ранжирования биохимических показателей по частоте ассоциаций (ассоциация с тремя параметрами) с клиническими позволила выделить приоритетный клинико-лабораторный показатель – экскретируемый с мочой ДПИД. Аналогично, при ранжировании ассоциаций уже клинических характеристик с биохимическими показателями были выделены приоритетные из них: возраст, ИМТ. На основе результатов факторного анализа возраст ассоциирован с такими биохимическими параметрами как β-CrossLaps, ДПИД, остеокальцин, остеопротегерин. ИМТ характеризуется ассоциациями с такими биохимическими показателями как уровни 1,25(ОН)₂D, 25(ОН)D, Са, ДПИД.

При проведении анализа факторных нагрузок шести выделенных факторов, первый фактор с наибольшей величиной факторной нагрузки (1,889), вероятно, связан с возрастными изменениями характеристик костной ткани (минеральная плотность), исходя из сильных прямых следственных связей параметров денситометрии (Т-критерий – 0,909 и Z-критерий – 0,820), сильной обратной связи с половой принадлежностью (-0,774) и слабой по силе связи с возрастом (-0,453). Вторым выделенным фактором (факторная нагрузка 1,642), по-видимому, отражает соотношение процессов метаболизма костной ткани при ее формировании и резорбции, поскольку для него установлены сильные прямые корреляционные связи с маркерами остеогенеза (остеокальцином – 0,922) и резорбции (β-CrossLaps – 0,864) и корреляционная взаимосвязь средней силы с уровнем содержания ДПИД в моче (0,624). Для третьего компонента (факторная нагрузка 1,340) характерно наличие сильных прямых корреляционных связей уровней в крови 1,25(ОН)₂D (0,925) и 25(ОН)D (0,919) и обратной корреляционной связи средней силы (-0,522) с таким показателем как ИМТ. Данный фактор, на наш взгляд, может характеризовать взаимосвязь процессов остеогенеза и соматических параметров. Четвертый фактор с нагрузкой 0,948 характеризуется слабой корреляционной связью с содержанием ДПИД в моче (0,302) на фоне

При анализе частот полиморфных маркеров проводили исследование соответствия исследуемых и контрольных выборок на выполнение условий равновесия Харди-Вайнберга с вычислением χ^2 и точного критерия Фишера. Степень ассоциации генотипа и аллелей с заболеванием оценивалась по величине отношения шансов (OR) [14] с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI) с использованием мультипликативной и аддитивной моделей наследования. Все пациенты проживали в Центральном Федеральном округе и по этногенетической принадлежности были однородны: относились к славяно-балтской группе.

сильной корреляционной связи (0,825) с таким параметром увеличения тяжести патологического процесса как стадия ARCO и корреляционной положительной связью с концентрацией паратгормона (0,548). Данный фактор, по-видимому, характеризует степень тяжести протекания патологического процесса в костной ткани с преобладанием процессов резорбции над процессами ремоделирования костной ткани на фоне повышения уровня паратгормона. Пятый фактор (0,860) определяется нами как фактор старения, поскольку включает в себя сильную положительную ассоциацию с концентрацией общего Са в крови (0,756), корреляционную связь средней силы с клиническим показателем ИМТ (+0,473), аналогичную по силе отрицательную с уровнем содержания витамина К (-0,593) и слабоотрицательную – с экскретируемым ДПИД (-0,334). В данном случае прослеживается наличие тенденции увеличения ИМТ в сочетании с возрастной резорбцией (утрата кальция костной ткани – повышение уровня кальция в крови) на фоне снижения содержания витамина К (что способствует деминерализации) и экскреции ДПИД (маркер резорбции органического матрикса костной ткани). Шестой фактор со значением выделенной дисперсии 0,688 характеризуется высокой ассоциированностью с уровнем остеопротегерина (0,869) и слабой – с таким клиническим признаком как возраст (0,519). У обследованных пациентов имеет место тенденция некоторого роста с возрастом уровня ингибитора остеокластогенеза – остеопротегерина, что, возможно, обусловлено эффектом терапевтических мероприятий, которые были проведены пациентам.

При анализе данных, приведенных в таблице 2, было установлено, что у пациентов с диагнозом АНГБК частоты носительства GG, AG и AA вариантов генотипов в полиморфном локусе A-3731G (Cdx2) VDR (rs11568820) – 72,5, 25,3, 2,2 % статистически значимо не совпадали с популяционными частотами – 44,8, 49,2 и 6,0 % ($\chi^2 = 37,35$; df [0, 1, 2], 1, P = 3,0 E-9) [15]. При носительстве генотипического варианта G/G наблюдается более чем трехкратное увеличение вероятности возникновения данной патологии (OR = 3,25; CI 2,26-4,68). Среди пациентов с диагнозом АНГБК доля носителей G аллеля составила 0,852 (85,2 %) и статистически значимо превышала долю носителей данного аллельного варианта в контрольной группе (69,4 %) (F = 0,000024, $\xi^2 = 17,84$). У лиц с носительством аллеля G отмечается 2,5-кратное увеличение риска формирования АНГБК (OR = 2,53, CI 1,87-3,43).

Таблица 1

Факторные нагрузки клинических параметров и биохимических показателей ремоделирования у больных АНГБК

Показатель	Фактор					
	1	2	3	4	5	6
Возраст	-0,453	-0,307				0,519
ИМТ			-0,522		0,473	
Пол	-0,774					
Стадия (ARCO)				0,825		
Критерий T	0,909					
Критерий Z	0,820					
β-CrossLaps		0,864				
Ca					0,756	
ДПИД		0,624		0,302	-0,334	
1,25(OH) ₂ D			0,925			
25(OH)D			0,919			
Остеокальцин		0,922				
Остеопротегерин						0,869
Паратгормон				0,548		
Витамин К					-0,593	
Выделенные дисперсии (%)	18,89	16,42	13,40	9,48	8,60	6,88

Примечание: факторные нагрузки показателей со значением менее 0,3 не приведены.

Таблица 2

Особенности распределения аллельных и генотипических частот полиморфных локусов VDR среди обследованных пациентов с АНГБК и здорового популяционного контроля

Гены и полиморфизмы	Генотипы и аллели	Частота генотипов, %		OR (95 % CI)	P
		Больные АНГБК	Популяционная выборка		
A-3731G (Cdx2) (rs11568820)*	GG, n (%)	198 (72,5)	112 (44,8)	3,25 (2,26–4,68)	3,0 E-9
	AG, n (%)	69 (25,3)	123 (49,2)	0,35 (0,24–0,50)	
	AA, n (%)	6 (2,2)	15 (6,0)	0,32 (0,13–0,92)	
	G, n (%)	233 (85,2)	173 (69,4)	2,53 (1,87–3,43)	2,4 E-5
	A, n (%)	40 (14,8)	51 (41,1)	0,40 (0,29–0,53)	
+283 A > G (BsmI) (rs1544410)**	GG, n (%)	113 (41,4)	64 (51,6)	0,66 (0,43–1,01)	0,03
	AG, n (%)	117 (42,9)	51 (41,1)	1,07 (0,70–1,65)	
	AA, n (%)	43 (15,7)	9 (7,3)	2,39 (1,13–5,07)	
	G, n (%)	171 (62,8)	90 (72,2)	0,65 (0,47–0,90)	0,05
	A, n (%)	102 (37,2)	34 (27,8)	1,54 (0,11–2,13)	

Примечания: * – аллельные и генотипические частоты приведены из публикации [16]; ** – аналогичные частоты приведены из источника [17].

При последующем анализе данных было установлено статистически достоверное отличие генотипических частот GG, AG и AA локуса +283 G/A (BsmI) между группами больных АНГБК и популяционной выборки (табл. 2): 41,4, 42,9, 15,8 % и 7,3, 41,1, 51,6 соответственно ($\chi^2 = 6,75$; df [0, 1, 2], 1, P = 0,03); носительство генотипа A/A локуса +283 A > G (BsmI) способствует повышению в 2,4 раза риска формирования данной патологии (OR = 2,39; 95 % CI: 1,13–5,07). Было установлено, что у носителей аллеля A этого локуса повышен риск возникновения АНГБК (OR = 1,54; 95 % CI: 0,11–2,13).

Процент носителей аллеля A данного локуса у пациентов с АНГБК составил 37,2 %, что статистически достоверно превышает аналогичный показатель в популяционной группе (27,8 %) (F = 0,05, $\xi^2 = 3,74$).

Следует отметить, что при проведении анализа не было выявлено достоверных различий в клинико-биохимических показателях у носителей различных генотипов. Также не были установлены статистически значимые различия распределения генотипов между группами пациентов с нормальным или пониженным уровнем витамина D.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных исследования позволил обнаружить приоритетный при АНГБК клинико-лабораторный показатель – экскретируемый с мочой ДПИД, что свидетельствует об усилении резорбционных процессов в костной ткани при АНГБК. Фибриллы коллагена включают в себя множество сшитых аминокислот, которые эффективно стабилизируют сформировавшуюся молекулу коллагена. К ним относятся пиридинолин (ПИД), сшитый полимер, образованный из трех остатков гидроксизина, и дезоксипириди-

нолин (ДПИД), который образован двумя остатками гидроксизина и одного остатка лизина. В коллагене большинства тканей соотношение ПИД/ДПИД составляет 10:1, в то время как в костной ткани оно составляет 3–3,5:1. Кроме того, уровень ДПИД хорошо коррелирует с обменом костной ткани. Дополнительная характеристика, которая делает оценку пиридиновых сшивок идеальной, заключается в том, что они не метаболизуются при высвобождении и не усваиваются из пищи. Они выводятся с мочой в свободной (40 %)

и в пептидно-связанной форме (60 %). Поскольку молекулы поперечных связей содержатся только в зрелом коллагене, их повышенное выделение с мочой отражает степень интенсивности распада зрелого коллагена и не является явным показателем вновь синтезированного костного коллагена и, таким образом, свидетельствует об активной резорбции костной ткани [18, 19].

Было отмечено повышение уровня ДПИД у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости по сравнению со здоровым контролем [20]. На основе результатов факторного анализа нами была установлена аналогичная тенденция: наличие ассоциаций такого клинического показателя как возраст с клинико-лабораторными показателями обмена костной ткани – маркерами резорбции β -CrossLaps и ДПИД [21]. Также были выявлены ассоциации данного клинического параметра с маркерами остеогенеза – остеокальцином и остеопротегерином [22-24]. Повышение уровня остеокальцина и остеопротегерина у обследованных больных АНГБК может быть обусловлено эффектом проведенных пациентам терапевтических мероприятий.

Возраст, травмы, гормональные нарушения, мутации остеорегуляторных генов, дефицит витамина D и другие факторы связаны с формированием патологии костной ткани [25]. При взаимодействии этих факторов повышается вероятность развития данных заболеваний [26]. В японском популяционном исследовании было установлено, что частота АНГБК с поправкой на возраст составляет 2,51 случая на 100000 человеко-лет, причем у мужчин данная патология встречается в 1,6 раза чаще [27]. К факторам риска развития АНГБК также можно отнести употребление табака, алкоголя и лечение стероидными препаратами [28, 29].

Ретроспективное исследование 2015 года, в котором было опрошено более 30 000 взрослых китай-

цев, показало, что у 0,725 % лиц был диагностирован АНГБК, при этом к статистически значимым факторам риска исследователи отнесли мужской пол, гиперхолестеринемию, проживание в городе, семейный анамнез, курение, злоупотребление алкоголем, длительное лечение глюкокортикоидами и ожирение [30]. В то же время, другие исследователи не обнаружили связи между предполагаемыми факторами риска развития АНГБК, такими как употребление алкоголя, использование стероидов, возраст, ИМТ, пол [31]. Более высокому риску развития заболевания подвержены пожилые люди, особенно женщины в постменопаузальном периоде, вследствие дефицита эстрогенов [32].

В ходе настоящего исследования были установлены ассоциации такого клинического параметра как ИМТ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$, Ca, ДПИД, что может характеризовать взаимосвязь процессов резорбции-остеогенеза и соматических параметров обследованных пациентов с АНГБК.

В поведенном исследовании изучали влияние 2-х вариантов гена *VDR* (rs11568820 и rs1544410) в качестве генетической детерминанты АНГБК среди жителей Центрального Федерального округа. Все пациенты по этногенетической принадлежности были однородны: относились к славяно-балтской группе. Полученные результаты показывают, что генотипические варианты G/G rs11568820 и A/A rs1544410 в гене *VDR* в значительной степени связаны с повышенным риском АНГБК. По данным литературы, указанные генотипы ассоциированы с повышенной потерей массы костной ткани [33-39]. Было высказано предположение, что эти полиморфизмы влияют на минеральную плотность костной ткани за счет прямой регуляции рецепторной активности. Структурно-функциональные изменения молекул *VDR* ведут к снижению активности рецепторов к витамину D и снижению абсорбции Ca в кишечнике [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранжирование биохимических параметров пациентов с АНГБК показало, что на первом месте по частоте ассоциаций с клиническими показателями является экскретируемый с мочой ДПИД. Ранжирование клинических характеристик по ассоциации с биохимическими показателями позволило выделить наиболее значимые из них: возраст и ИМТ. Возраст оказался наиболее ассоциирован со следующими биохимическими показателями: β -CrossLaps, ДПИД, остеокальцин, остеопротегерин. ИМТ, в свою очередь, ассоциирован с такими параметрами как уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$, кальция, ДПИД. В ходе проведенного факторного анализа был установлен ряд ключевых биохимических параметров, находящихся в тесной взаимосвязи с основными клиническими показателями (возраст, ИМТ) АНГБК.

Результаты исследования показали, что носительство генотипического варианта G/G A-3731G (Cdx2) гена *VDR* способствует повышению вероятности возникновения АНГБК в 3,25 раза (OR = 3,25; CI 2,26–4,68). Процент носителей аллеля G в группе пациентов с диагнозом АНГБК составил 85,2 % и статистически достоверно превосходил аналогичный показатель популяционной группы (69,4 %)

($F = 0,000024$, $\xi^2 = 17,84$). У лиц с носительством аллеля G вероятность формирования АНГБК повышена в 2,5 раза (OR = 2,53, CI 1,87-3,43). Генотипические частоты GG, AG и AA локуса +283 G/A (BsmI) *VDR* в группе пациентов с АНГБК и контрольной выборке достоверно различаются: 41,4, 42,9, 15,8 % и 7,3, 41,1, 51,6 соответственно ($\chi^2 = 6,75$; df [0, 1, 2], 1, $p = 0,03$); при носительстве генотипа A/A этого локуса повышается (в 2,4 раза) риск возникновения АНГБК (OR = 2,39; 95 % CI: 1,13-5,07). У носителей аллеля A данного локуса риск развития АНГБК повышен (OR = 1,54; 95 % CI: 0,11-2,13); среди пациентов с АНГБК процент носительства аллеля A в этом локусе статистически достоверно превышал аналогичный показатель группы контроля – 37,2 % и 27,8 % соответственно ($F = 0,05$, $\xi^2 = 3,74$).

Использование ключевых биохимических параметров, тесно связанных с основными клиническими характеристиками АНГБК, дает возможность оптимально осуществлять мониторинг изменения ремоделирования костной ткани с учетом наследственной предрасположенности и, следовательно, способствовать оказанию эффективной ортопедической помощи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Narayanan A, Khanchandani P, Borkar RM, Ambati CR, Roy A, Han X, Bhoskar RN, Ragampeta S, Gannon F, Mysorekar V, Karanam B, V SM, Sivaramakrishnan V. Avascular Necrosis of Femoral Head: A Metabolomic, Biophysical, Biochemical, Electron Microscopic and Histopathological Characterization. *Sci Rep*. 2017 Sep 6;7(1):10721. doi: 10.1038/s41598-017-10817-w
2. Cui Q, Jo WL, Koo KH, Cheng EY, Drescher W, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Jones LC, Kim SY, Lee KS, Lee MS, Lee YJ, Mont MA, Sugano N, Taliaferro J, Yamamoto T, Zhao D. ARCO Consensus on the Pathogenesis of Non-traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Korean Med Sci*. 2021 Mar 15;36(10):e65. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e65
3. Rezus E, Tamba BI, Badescu MC, Popescu D, Bratolui I, Rezus C. Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients with Hypercoagulability-From Pathophysiology to Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 24;22(13):6801. doi: 10.3390/ijms22136801
4. Piuze NS, Chahla J, Schrock JB, LaPrade RF, Pascual-Garrido C, Mont MA, Muschler GF. Evidence for the Use of Cell-Based Therapy for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review of the Literature. *J Arthroplasty*. 2017 May;32(5):1698-1708. doi: 10.1016/j.arth.2016.12.049
5. Бородин С.В., Волков Е.Е., Гордеев М.В., Голощапов А.П. Факторный анализ биохимических и клинических показателей асептического некроза головки бедренной кости. *Гений ортопедии*. 2018;24(4):487-491. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-487-491
6. Mont MA, Salem HS, Piuze NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Jun 17;102(12):1084-1099. doi: 10.2106/JBJS.19.01271
7. Hines JT, Jo WL, Cui Q, Mont MA, Koo KH, Cheng EY, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Jones LC, Kim SY, Sakai T, Sugano N, Yamamoto T, Lee MS, Zhao D, Drescher W, Kim TY, Lee YK, Yoon BH, Baek SH, Ando W, Kim HS, Park JW. Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment. *J Korean Med Sci*. 2021 Jun 21;36(24):e177. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e177
8. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar;51(Pt 2):189-202. doi: 10.1177/0004563213515190
9. Migliorini F, Maffulli N, Spiezia F, Peretti GM, Tingart M, Giordano R. Potential of biomarkers during pharmacological therapy setting for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2021 May 31;16(1):351. doi: 10.1186/s13018-021-02497-0
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMr070553
11. Пальшина А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л., Пальшин В.Г. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2018;3(12):34-42. doi: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18855
12. Korucu B, Tükün A, Helvacı Ö, Yeter H, Gönen S, Güz G, Arınsoy T. Vitamin D receptor polymorphisms and bone health after kidney transplantation. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):802-812. doi: 10.3906/sag-1911-156
13. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, Tao Y, Zhang S, Feng X, Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7
14. Horst-Sikorska W, Dytfield J, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Michalak M, Franek E, Napiórkowska L, Drwęska N, Stomski R. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep*. 2013 Jan;40(1):383-390. doi: 10.1007/s11033-012-2072-3
15. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека*. 2016;(8):53-60. doi: 10.33396/1728-0869-2016-8-53-60
16. Базилевская Е.М., Якубова И.Ш., Топанова А.А. Оценка генетической предрасположенности молодых жителей г. Санкт-Петербурга к заболеваниям, связанным с нарушением обмена кальция. *Клинические и экспериментальные исследования*. 2014;(3):96-101.
17. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Полиморфизм BSM1 (283G>A) гена VDR и параметры фосфорно-кальциевого обмена. *Молекулярная медицина*. 2019;(3):61-64. doi: 10.29296/24999490-2019-03-11
18. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar;51(Pt 2):189-202. doi: 10.1177/0004563213515190
19. Klemm KM, Klein MJ, Zhang Y. Biochemical markers of bone metabolism. In: McPherson R.A., Pincus M.R., eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 16.
20. Tian L, Baek SH, Jang J, Kim SY. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018 Jul;42(7):1545-1549. doi: 10.1007/s00264-018-3902-2
21. Borgen TT, Solberg LB, Lauritzen T, Apalset EM, Bjørnerem A, Eriksen EF. Target Values and Daytime Variation of Bone Turnover Markers in Monitoring Osteoporosis Treatment After Fractures. *JBM R Plus*. 2022 May 9;6(6):e10633. doi: 10.1002/jbm4.10633
22. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;(2):149-153.
23. Park SY, Ahn SH, Yoo JJ, Chung YJ, Jeon YK, Yoon BH, Kim HY, Lee SH, Lee J, Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019 Nov;26(4):213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213
24. Fontalis A, Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020 Jul;136:115336. doi: 10.1016/j.bone.2020.115336
25. Okagu IU, Ezeorba TPC, Aguchem RN, Ohanenye IC, Aham EC, Okafor SN, Bollati C, Lammi C. A Review on the Molecular Mechanisms of Action of Natural Products in Preventing Bone Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 30;23(15):8468. doi: 10.3390/ijms23158468
26. Poursemaeli F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Nov 6;14:2029-2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000
27. Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3169-3173. doi: 10.1002/art.30484
28. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Sep;(234):115-123.
29. Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010 Oct;19(11):1307-1314. doi: 10.1177/0961203310372951
30. Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, Gao XH, Guo YM, Xu YQ, Wei YS, Tian SM, Yang F, Wang N, Huang SB, Xie H, Wei XW, Jiang HS, Zang YQ, Ai J, Chen YL, Lei GH, Li YJ, Tian G, Li ZS, Cao Y, Ma L. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Nov 5;128(21):2843-2850. doi: 10.4103/0366-6999.168017
31. Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Mar;90(3):477-484. doi: 10.2106/JBJS.F.01582
32. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1999 Sep;140(9):4367-4370. doi: 10.1210/endo.140.9.7131
33. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSM1) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(4):32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
34. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSM1) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017;(12):12-21.
35. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2019;16(2):192-201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201

36. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, Tao Y, Zhang S, Feng X, Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7
37. Fu L, Ma J, Yan S, Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(9):882-889. doi: 10.1530/EC-20-0296
38. Creatsa M, Pliatsika P, Kaparos G, Antoniou A, Armeni E, Tsakonas E, Panoulis C, Alexandrou A, Dimitraki E, Christodoulakos G, Lambrinoudaki I. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2011;37(10):1415-1422. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557
39. Виссарионов С.В., Ларионова В.И., Казарян И.В., Филиппова А.Н., Костик М.М., Войтович А.Н., Ротчева Е.В. Исследование полиморфизмов генов COL1A1 и VDR у детей со сколиозом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017;5(1):5-12. doi: 10.17816/PTORS515-12
40. Li WF, Hou SX, Yu B, Li MM, Férec C, Chen JM. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet*. 2010 Mar;127(3):249-285. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z

Статья поступила в редакцию 04.08.2022; одобрена после рецензирования 22.09.2022; принята к публикации 16.12.2022.

The article was submitted 04.08.2022; approved after reviewing 22.09.2022; accepted for publication 16.12.2022.

Информация об авторах:

1. Евгений Егорович Волков – кандидат медицинских наук, профессор, evolkov@femurhead.ru;
2. Андрей Петрович Голощалов – кандидат биологических наук, arg1960@yandex.ru;
3. Рустам Наилевич Мустафин – кандидат биологических наук, доцент, ruji79@mail.ru;
4. Светлана Эренценовна Ностаева – snostaeva@femurhead.ru.

Information about the authors:

1. Evgeny E. Volkov – Candidate of Medical Sciences, Professor, evolkov@femurhead.ru;
2. Andrey P. Goloschapov – Candidate of Biological Sciences, arg1960@yandex.ru;
3. Rustam N. Mustafin – Candidate of Biological Sciences, associate professor, ruji79@mail.ru;
4. Svetlana E. Nostaeva – M.D., snostaeva@femurhead.ru.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Не заявлен.



12–13 мая 2023 года
Всероссийская научно-практическая конференция
**СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**
Центр Илизарова, Курган

Дата проведения: 12-13 мая 2023 года, начало в 9:30

Место проведения: Курган, ФГБУ «НМИЦ ТО имени акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России

Цель мероприятия: представить лучшие практики профессиональной деятельности среднего медицинского персонала на всех этапах оказания травматолого-ортопедической помощи.

В научно-образовательной программе Всероссийской научно-практической конференции «Современная медицинская сестра в травматологии и ортопедии» запланированы лекции ведущих спикеров направления, мастер-классы, выставка инновационных и технологических разработок.

Основные научные направления:

- особенности сестринского ухода при различных оперативных вмешательствах;
- современные технологии в сестринской практике;
- роль медицинской сестры в обеспечении безопасности пациента и персонала медицинской организации;
- преемственность в сестринской деятельности;
- роль медицинской сестры в реализации реабилитационных мероприятий;
- лабораторная диагностика в сестринской деятельности;
- сестринское дело в поликлинической службе (амбулаторное ведение пациентов);
- организационно-правовые аспекты работы медицинской сестры.

Контакты:

e-mail: chudinova_1974@mail.ru
<http://meeting.ilizarov.ru/event/10>

