УДК 616.718.4-007.2:575.174.015.3

А. А. Егоров, И. А. Кархов

Научный руководитель: старший преподаватель А. А. Бритько

Учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Введение

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной ортопедии. Заболевание характеризуется остеонекрозом субхондральной кости вследствие нарушения микроциркуляции, что приводит к прогрессирующей деструкции сустава. По данным литературы, на долю АНГБК приходится от 1,2 до 4,7% всей патологии тазобедренного сустава, причем ежегодно в странах Европы и США выявляется от 5 до 20 тысяч новых случаев. Социальная значимость АНГБК обусловлена преимущественным поражением лиц молодого и среднего возраста (30–50 лет), быстрой инвалидизацией и необходимостью дорогостоящего эндопротезирования [1, 2]. Этиология АНГБК мультифакториальна. Среди основных причин выделяют прием глюкокортикостероидов, злоупотребление алкоголем, травмы, однако значительная доля случаев остаётся идиопатической [3]. В последние годы всё больше внимания уделяется роли витамина D и его рецептора (VDR) в патогенезе данной патологии. Витамин D является ключевым регулятором кальций-фосфорного обмена, костного ремоделирования и иммунных процессов. Его дефицит ассоциирован с нарушением минерализации, снижением прочности кости и ухудшением микроциркуляции, что может способствовать развитию ишемического некроза. Ген VDR, расположенный на хромосоме 12q13.11, характеризуется высокой полиморфностью. Наиболее изученным функциональным полиморфизмом является замена C>T в стартовом кодоне (экзон 2), известная как FokI или Met1Thr(rs2228570). Данный полиморфизм приводит к синтезу укороченной на три аминокислоты (Met1) или полноразмерной (Thr1) изоформы рецептора, различающихся по транскрипционной активности [4, 7]. Предполагается, что вариант с более высокой активностью (аллель T, кодирующий Thr) может модулировать ответ тканей на витамин D, влияя на риск развития костной Патологии. В Республике Беларусь, особенно в северо-западном регионе, наблюдается низкий уровень инсоляции, что создает предпосылки для широкого распространения дефицита витамина D. Однако комплексных исследований, оценивающих одновременно статус витамина D, уровень маркеров костеобразования и полиморфизм гена VDR у пациентов с АНГБК, до настоящего времени не проводилось. Это определяет актуальность настоящей работы.

Цель

Оценить влияние полиморфизма Met1Thr (rs2228570) гена рецептора витамина D на риск развития асептического некроза головки бедренной кости, а также определить взаимосвязь данного полиморфизма с уровнем витамина D и маркером костеобразования (остеокальцином).

Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование на базе УЗ «ГКБ СМП г. Гродно» и кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГрГМУ. В исследова-

ние включено 74 пациента, находившихся на стационарном лечении в период 2023–2024 гг. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза асептического некроза головки бедренной кости (М87.0) для основной группы или первичного коксартроза III стадии (М16.0, М16.1) для группы сравнения. Критерии исключения: посттравматический характер поражения, системные заболевания соединительной ткани, онкопатология в активной стадии.

Основную группу составили 44 пациента с АНГБК, из которых 32 (72,7%) мужчины и 12 (27,3%) женщин. Средний возраст в этой группе равнялся 53,9±12,4 года. В группу сравнения вошли 30 пациентов с первичным коксартрозом: 17 (56,7%) мужчин и 13 (43,3%) женщин. Средний возраст здесь был выше – 61,3±11,8 года. Двустороннее поражение суставов наблюдалось у 30 (68,2%) пациентов с АНГБК и у 28 (93,3%) пациентов с коксартрозом. Семь пациентов (15,9%) в группе АНГБК указали на перенесённую COVID-19 инфекцию, в группе коксартроза таких случаев не зарегистрировано.

Результаты исследования и их обсуждение

Статус витамина D. У всех обследованных пациентов выявлен выраженный дефицит 25(OH)D. В группе АНГБК (после исключения экстремальных выбросов >60 нг/мл, n=41) медиана концентрации витамина D составила 2,82 нг/мл (межквартильный интервал 1,71–5,33 нг/мл), среднее значение – 5,66±10,52 нг/мл. В группе коксартроза (n=28) медиана равнялась 3,79 нг/мл (2,97–8,72 нг/мл), среднее – 8,66±13,32 нг/мл. Статистически значимых различий между группами не обнаружено (p=0,119). Полученные данные свидетельствуют о тяжелом дефиците витамина D у всех пациентов независимо от нозологии, что, вероятно, отражает региональные особенности (низкая инсоляция) и отсутствие систематической профилактики. Это согласуется с литературными данными о высокой распространенности гиповитаминоза D в Восточной Европе. Уровень остеокальцина. Содержание остеокальцина в обеих группах было критически низким. В группе АНГБК после удаления выбросов (n=39) медиана составила 1,11 нг/мл (0,09–2,02 нг/мл), среднее – 1,56±1,41 нг/мл. В группе коксартроза (n=26) медиана – 0,82 нг/мл (0,08–1,97 нг/мл), среднее – 1,37±1,62 нг/мл.

Полученные значения в 8–13 раз ниже нижней границы референтного интервала (11 нг/мл), что указывает на глубокое угнетение остеобластической активности и процессов костеобразования. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,294). Столь низкий уровень остеокальцина может быть следствием как дефицита витамина D, так и других метаболических нарушений, характерных для пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов. Отсутствие различий между группами позволяет предположить, что снижение костеобразования является общим неспецифическим фоном. Полиморфизм rs2228570 гена VDR. Генотипирование выполнено у 42 пациентов с АНГБК и 27 с коксартрозом. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В группе АНГБК генотип AA (Met/Met) выявлен у 9 пациентов (21,4%), генотип AG (Met/Thr) – у 22 (52,4%), генотип GG (Thr/Thr) – у 11 (26,2%). В группе коксартроза соответствующие показатели составили: AA – 10 (37,0%), AG – 12 (44,5%), GG – 5 (18,5%). Частота аллеля A в группе АНГБК равнялась 47,6%, аллеля G – 52,4%; в группе коксартроза – 59,3 и 40,7% соответственно. Различия в распределении генотипов и аллелей не достигли статистической значимости (χ^2=2,081; p=0,353 для генотипов; p=0,204 для аллелей). В доминантной модели (носительство хотя бы одного аллеля G: AG+GG против AA) отношение шансов развития АНГБК составило 2,16 (95% ДИ 0,74–6,31). Таким образом, выявлена тенденция к повышению риска у носителей аллеля G, однако доверительный интервал включает единицу, что не позволяет считать результат статистически значимым. Отсутствие значимости, вероятно, связано с ограниченным объёмом выборки (всего 69 человек для генетического анализа). Для достижения мощности 80% при ожидаемом ОШ=2,16 и уровне значимости 0,05 необходимый размер выборки должен быть примерно в 1,5–2 раза больше. Тем не менее выявленная тенденция представляет интерес, поскольку полимор-

физм FokI является функциональным и может влиять на активность рецептора витамина D [4, 7]. В ряде исследований показана ассоциация аллеля G с изменением минеральной плотности кости и риском остеопороза [4]. Возможно, в условиях глубокого дефицита витамина D носительство определенных вариантов VDR может модифицировать риск развития АНГБК. Клинические особенности: обращает на себя внимание преобладание мужчин среди пациентов с АНГБК (72,7% против 56,7% в группе коксартроза), а также более молодой возраст (53,9±12,4 против 61,3±11,8 года) и наличие связи с COVID-19 у 15,9% пациентов. Эти данные согласуются с современными представлениями о том, что АНГБК чаще поражает мужчин среднего возраста, а перенесённая коронавирусная инфекция может выступать триггером остеонекроза вследствие эндотелиопатии и коагулопатии [2, 3]. Таким образом, проведённое исследование подтверждает наличие общих метаболических нарушений (дефицит витамина D, снижение костеобразования) у пациентов с патологией тазобедренного сустава. Роль полиморфизма rs2228570 гена VDR в предрасположенности к АНГБК требует дальнейшего изучения на более крупных выборках с учётом взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами.

Выводы

У всех пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости и первичным коксартрозом выявлен тяжёлый дефицит витамина D (медиана уровня 25(OH)D менее 4 нг/мл) и резкое снижение уровня остеокальцина (медиана менее 1,2 нг/мл), что свидетельствует о глубоких нарушениях костного метаболизма и диктует необходимость обязательного скрининга и коррекции этих нарушений в Гродненском регионе. Полиморфизм Met1Thr (rs2228570) гена VDR не показал статистически значимой ассоциации с риском развития АНГБК при сравнении с группой коксартроза. Обнаружена клинически значимая тенденция к повышению риска АНГБК в 2,16 раза у носителей аллеля G (Thr) в доминантной модели. Для подтверждения этой тенденции необходимо продолжение исследования на расширенной выборке. Пациенты с АНГБК, в отличие от пациентов с первичным коксартрозом, характеризуются более молодым возрастом (53,9 против 61,3 года), преобладанием мужчин (72,7% против 56,7%) и возможной связью заболевания с перенесённой COVID-19 инфекцией (15,9% случаев).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исследование полиморфных локусов генов CALCR, COL1A1, VDR, LCT у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости / Е. Е. Волков, М. В. Гордеев, А. П. Голощапов [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 335–340.

2. Avascular Necrosis of Femoral Head: A Metabolomic, biophysical, biochemical, electron microscopic and histopathological characterization / A. Narayanan, P. Khanchandani, R. M. Borkar [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–16.

3. Значение полиморфизмов генов факторов VII и XIII системы свертываемости крови в патогенезе нетравматического асептического некроза головки бедренной кости / М. А. Панин, Н. В. Загородний, А. В. Бойко [и др.] // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 43–47.

4. Полиморфные варианты гена рецептора витамина D у женщин постменопаузального возраста / Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, П. Н. Федуличев, Э. А. Майлян // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 66–71.

5. Tian, L. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head / L. Tian, S. H. Baek, J. Jang, S. Y. Kim // Int Orthop. – 2018. –Vol. 42, № 7. – P. 1545–1549.

6. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head / S. Inoue, M. Igarashi, S. Karube, H. Oda // Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. – 1987. – Vol. 61, № 6. – P. 659–666.

7. Зинчук, В. В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота / В. В. Зинчук, Д. Д. Жадько // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 267–274.