

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Кафедра травматологии и ортопедии

«СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА»

Докладчик: к.м.н., асс. кафедры травматологии и ортопедии
Лебедев А.Ю.

Воронеж 2017

Актуальность проблемы

- ▶ Остеоартроз (ОА) – обширная гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава - хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц [Хитров Н.А., 2014; Sellam J. Et al., 2009].

Причины остеоартроза

Генетические :

- Пол
- Мутации COL2A
- Этническая принадлежность
- различные дисплазии костной ткани

Негенетические

- возраст
- избыточная масса тела
- постменопауза

Факторы

внешней среды:

- различные травмы
- перегрузки суставов
- занятия спортом

Методики прогнозирования развития остеоартроза

Лучевые
методы
диагностики

Определение
уровня
биомаркеров
деградации
хрящевой ткани и
выраженности
воспалительного
процесса

Поиск мутаций в
генах «кандидатах» и
генах «предикторах»
остеоартроза

Общеклинические методы прогнозирования:

- ▶ - анамнестические методики
- ▶ - оценка гипермобильности суставов (шкалы Бейтона)
- ▶ - оценочные шкалы интенсивности болевого синдрома, оценки ограничения функции суставов.
- ▶ - определение уровней внутрикостного давления

Лучевые методы:

- ▶ - оценка уровня МПК субхондральных отделов трубчатых костей
- ▶ - определение уровней отклонения осей суставов, уровней инклинации в суставах, построение моделей для прогноза.
- ▶ -

Определение уровня биомаркеров при остеоартрозе:

Биомаркеры распада костной ткани:

Оценка уровня различных фрагментов коллагена 1 типа (СТХ-1) в моче и сыворотке, N-телопептида коллагена 1 типа (NTX-1) и C-терминального пропептида проколлагена 1 типа (ICTP).

Биомаркеры распада ВКМ

Повышение уровня C-телопептида коллагена 2 типа (СТХ-II) в моче, N-терминального пропептида коллагена 2 типа (PINP), олигомерного матриксного белка хряща (COMP), связывающего белка в сыворотке и фрагментов агреккана .

Определение уровня медиаторов воспаления:

- ▶ Белки острой фазы: сывороточный С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
- ▶ Медиаторы воспаления: фермент биосинтеза простаноидов циклооксигеназа (ЦОГ), простагландин E2 (PGE2), PGD2, PGF2a, тромбоксан и PGI2 .
- ▶ Циркуляция локальных цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и хемокины, в частности, хемокины CC (CCL5) и IL-8 .
- ▶ Оксид азота.
- ▶ Продукты распада синовиальной оболочки: гиалуронан или гиалуроновая кислота (ГК).

Определение мутаций генов «КАНДИДАТОВ» остеоароза

- ▶ структурные гены, кодирующие белки хрящевого матрикса и матрикса соединительной ткани – COL9A2, COL11A1, COL11A2
- ▶ гены, кодирующие одноименные структурные белки, COMP - кодирующий олигомерный матриксный протеин хряща ACAN
- ▶ гены, регулирующие экспрессию генов соединительной ткани: GDF5 (фактор роста и дифференциации №5) отвечающий за начальную стадию остео- и хондрогенеза SMAD3, регулирующий деятельность TGF- β (трансформирующий ростовой фактор бета), DVWA - кодирующий белок межклеточного матрикса, взаимодействующий с тубулином и выполняющий связывающие функции, DIO2 - регулирующий тиреоидный метаболизм.

Общеклиническое обследование

- ▶ 1. Блок – паспортная часть, антропометрические данные, стадия и локализация заболевания.
- ▶ 2 Блок – исследование факторов риска ОА Каждому из показателей присваивается числовой индекс. Суммарный балл факторов риска выставляется в специальную графу.

- ▶ 3 Блок - данные о детальном исследовании выраженности болевого синдрома и оценке ограничения в выполнении социальных функции пациентом, данный блок основан на общепризнанном опроснике WOMAS. Суммарная максимальная оценка по данному блоку составляет 98 баллов.

- ▶ 4 Блок - анкеты основан на модифицированной «Скрининг-системе» обследования больных остеоартрозом. Полученный суммарный балл позволял установить клиническую форму остеоартроза (макс.балл – 36).
- ▶ 5 Блок - содержит данные о ФАРГ по хромосомам группы D и G, выраженные в условных единицах с присвоением каждому пациенту группы копийности по активности рибосомных генов.

Показатели функциональной активности рибосомных генов в различными формами ОА

Группирующий признак и сравнимые группы больных	Функциональная активность РГ	Критерий	
		t	F
КА (n=43)	19,1±1,4	0,65	1,57
ГА (n=72)	19,31±1,76		
Осложненное течение ОА (n=52)	19,07±1,45	1,2	1,59
Неосложненное течение ОА (n=63)	19,43±1,83		
Наследственность отягощена (n=3)	18,58±1,31	2,87	1,64
Наследственность не отягощена (n=81)	19,51±1,68		

Оценка вероятностного риска развития ОА и прогнозирование течения заболевания на основе показателей функциональной активности рибосомных генов

Признак	Подразделение признака		Ценность признака	p	Коэффициент регрессии, b
Пол (X_1)	женский	1	8,3	0,07	0,3
	мужской	2			
ИМТ (X_2)	абсолютные числа		5,98	0,87	-0,02
Возраст (X_3)	абсолютные числа		10,98	0,74	-0,01
Функциональная активность рибосомных генов по хромосомам группы D, (условные единицы) (X_4)			4,01	0,04	-0,12
Constanta b_0					2,51

- ▶ Результатом логистического регрессионного анализа является расчет оценок регрессионных коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \dots, b_i$ уравнения
- ▶ $Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_i X_i$
- ▶ где X_1, \dots, X_i независимые признаки (прогностически-ценные).
- ▶ Значение y в уравнении регрессии – это натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события. Вероятность этого события для каждого конкретного объекта, вычисляется по формуле:
- ▶ $P = e^y / (1 + e^y)$
- ▶ где e - математическая константа, равная 2,72

Пример конкретного выполнения:

- ▶ У мужчины А. (пол-2); индекс массы тела 18,5; возраст 45 лет; функциональная активность рибосомных генов 16,75 условных единиц.

Подставив эти значения в уравнение регрессии, и получим для мужчины А.:

$$Y = 2,51 + (0,3 \times 2) + (-0,02 \times 18,5) + (-0,01 \times 45) + (0,12 \times 16,75) = 0,744$$

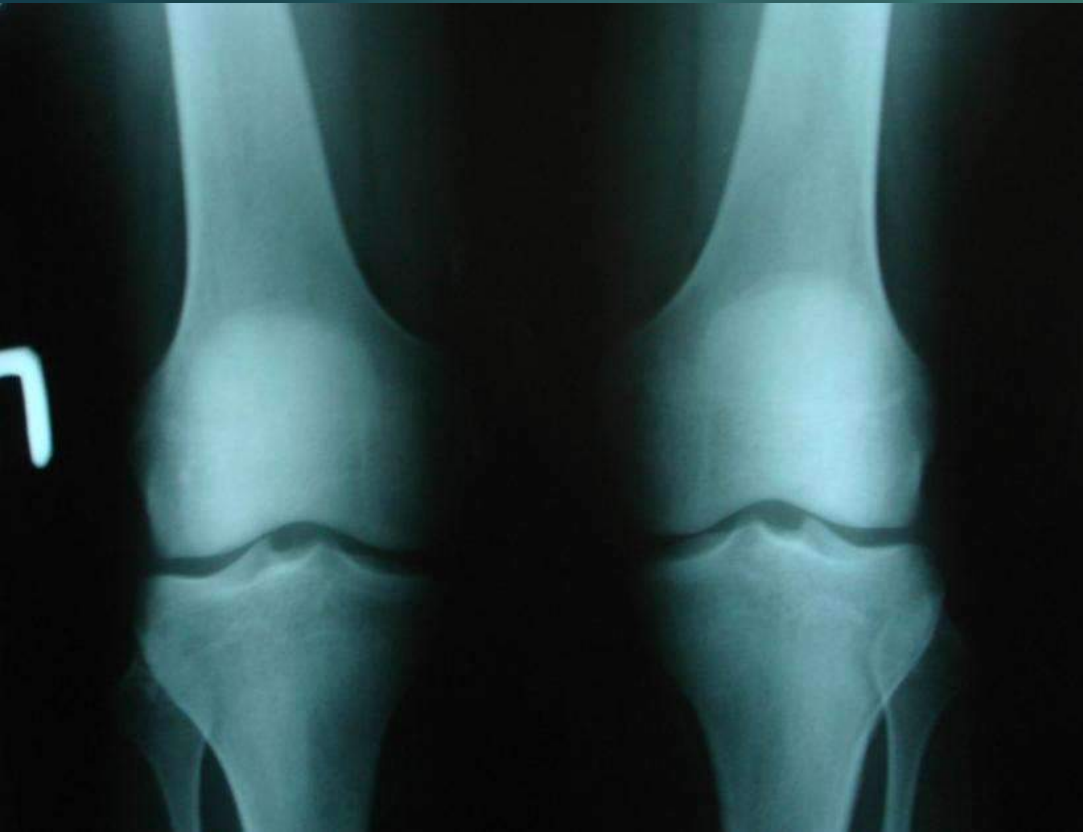
$$P = 2,72^{0,744} / (1 + 2,72^{0,744}) = 0,68$$

- ▶ Таким образом, у мужчины А., вероятность отсутствия остеоартроза 68%.

Оценка вероятностной эффективности стандартизированной консервативной терапии ОА

№	Признак	Ценность признака	p	Коэффициент регрессии
1	Копийность рибосомных генов: низкая, средняя, высокая (X_1)	86,73	0,0001	0,04
2	Субъективные данные о состоянии пациента, баллы (опросник WOMAC)(X_2)	48,028	0,0001	-0,02
3	Объективные данные о состоянии пациента, баллы (скрининг система) (X_3)	9,43	0,0027	0,03
4	Суммарный уровень факторов риска, баллы (X_4)	5,07	0,0263	-0,4
Constanta				2,11

Пример конкретного применения:



- ▶ У больного Д. копияность РГ **низкая** (1), субъективные данные о состоянии пациента составили 92 балла, объективное состояние пациента составило 36 баллов, суммарный уровень факторов риска 9 баллов. Подставив эти значения в уравнение регрессии, получим для больного Д.:

$$Y = 2,11 + 0,04 \times 1 + (-0,02 \times 92) + 0,03 \times 36 + (-0,4 \times 9) = -2,21$$

$$P = 2,72^{-2,21} / (1 + 2,72^{-2,21}) = 0,0987$$

- ▶ больного Д. вероятность благоприятного исхода консервативной терапии составляет **9,87%**.

Выраженность болевого синдрома и тяжести заболевания

Копийность	Первичный осмотр		Повторный осмотр		t	
	WOMAC	Скрининг-система	WOMAC	Скрининг-система	WOMAC	Скрининг-система
Низкая	78,32	28,82	82,73	32,02	2,87	3,25
Средняя	75,06	25,47	76,29	26,81	0,78	1,36
Высокая	69,6	22,7	70,8	23,55	0,88	1,24



▶ **Спасибо за внимание!**