

На правах рукописи

Ахиярова Карина Эриковна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С
ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра внутренних болезней и клинической психологии

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук, доцент

Тюрин Антон Викторович

Официальные оппоненты:

Клименко Алеся Александровна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, заведующий кафедрой;

Викторова Инна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и внутренних болезней, заведующий кафедрой;

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита состоится «10» октября 2024 г. в 13: 00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ФГБУЗ КБ им. В.В. Виноградова Министерства науки и высшего образования Российской Федерации)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета ПДС 0300.004

д.м.н., профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой состояние, характеризующееся наличием повышенной амплитуды активных или пассивных движений в различных группах суставов в сравнении со среднестатистической нормой у здоровых лиц (Adib N., и др., 2005; Wandele D., и др., 2014). В популяции распространённость ГМС может достигать 16-27 % (Alghadir G. A., и др., 2021). ГМС является гетерогенным состоянием – может являться клиническим проявлением моногенных (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром Марфана и др.) (Викторова И. А., и др., 2023) и многофакторных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ), результатом профессиональной или спортивной подготовки, сопровождаться болевым синдромом в суставах или иметь доброкачественный характер (Шостак Н. А., и др., 2009). Как ГМС, так и ДСТ могут быть обусловлены генетическими дефектами в развитии и метаболизме соединительной ткани. Однако, ГМС не всегда сопровождается дополнительными симптомами, а также укладывается в критерии моногенных и многофакторных форм, что вызывает трудности в диагностике и классификации (Нечаева Г. И., и др., 2008). В связи с этим, представляет интерес разработка новых подходов к фенотипированию и классификации ГМС на основании клинических и генетических предикторов.

ГМС зачастую рассматривается как фоновое состояние, способное привести к соматической патологии, в первую очередь – к патологии опорно-двигательного аппарата. Установлены ассоциации ГМС и развития болевого синдрома в суставах, ранних дегенеративных изменений в суставных хрящах. Нарушенный метаболизм соединительной ткани при ГМС потенциально может препятствовать полноценному формированию и метаболизму костной ткани и приводить к остеопеническому синдрому (Даниленко О. В., и др., 2015; Grant S., и др., 1996), и, как следствие, к раннему остеопорозу. Важным фактором является адекватное формирование костной массы в возрасте 18-30 лет, когда происходит пиковое накопления костной ткани (Ягода А. В., и др., 2006). Изменения в объеме пиковой костной массы (ПКМ) оказывают значимое влияние на возраст начала остеопороза (Golden N., и др., 2020; Hadji C. R., и др., 2019). Исследования ПКМ в популяциях в целом и у лиц с ГМС немногочисленны и их результаты противоречивы.

Молекулярно-генетические механизмы развития гипермобильности суставов представляют интерес с позиции превентивной медицины, так как ГМС является одной из возможных причин развития таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ранний остеоартрит (Shiue K., и др., 2020; Викторова И. А., и др., 2019), остеопороз (Coussens M., и др., 2023), вывихи различной локализации (Eseonu K., и др., 2021),

нарушения осанки (Steinberg N., и др., 2021), с формированием хронического болевого синдрома (Meulenbroek V., и др., 2021).

На сегодняшний день нет единого понимания молекулярно-генетических механизмов ГМС. Были обнаружены ассоциации с генами, кодирующими матриксные металлопротеиназы (*MMP*), рецептор витамина Д (*VDR*), выявлены мутации в генах, кодирующих различные компоненты внеклеточного матрикса или регулирующих их обмен, в частности, в генах коллагенов 1 и 5 типов (*COL1A*, *COL5A1*, *COL5A2*), тенасцина В (*TNXB*), лизилгидроксилазы 1 (*PLOD1*), пролилизомеразы 14 (*FKBP14*) (Malfait и др., 2017). Однако для гипермобильного подтипа синдрома Элерса-Данло до сих пор не установлены молекулярно-генетические предикторы.

Таким образом, актуальным является поиск молекулярных маркеров ГМС, исследование взаимосвязи с другими вариантами патологии соединительной ткани и особенностей клинических проявления со стороны опорно-двигательного аппарата для понимания патогенеза и разработки новых алгоритмов классификации и диагностики.

Цель работы: комплексное клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для оптимизации диагностики и классификации.

Задачи:

1. Исследовать клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата в группах с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани.
2. Провести исследование уровней минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела в группах с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и общей выборке.
3. Исследовать встречаемость фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов.
4. Провести поиск ассоциаций 14 полиморфных вариантов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6*, *ADAMTS5* с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани, минеральной плотностью костной ткани, количественным составом тела.
5. Разработать алгоритм и провести фенотипирование гипермобильности суставов на основании клинических и генетических маркеров.

Новизна исследования

Сформирована клинически охарактеризованная выборка лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов, и впервые к подобной категории обследованных был применен метод исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и количественного состава тела с помощью рентгеновской денситометрии по программе Total body («Все тело»). Впервые в такого рода когорте проведен анализ частоты и интенсивности болевого синдрома не только в суставах, но и в позвоночнике, при этом

проведена оценка параметров болевого синдрома в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани.

Проведенная оценка пиковой костной массы у молодых лиц является одним из первых исследований в России и характеризуется высокой точностью. Также впервые проведен анализ композитного состава тела и его влияния на минеральную плотность костной ткани и переломы при минимальной травме у молодых лиц. Впервые проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADAMTS5*, *VDR*, *BMP*, *TNXB*, *TRPM6*, *GDF5*, *LUM* с ГМС, ДСТ, минеральной плотностью костной ткани у лиц молодого возраста. Впервые использовался метод кластерного анализа для выявления фенотипов гипермобильности суставов.

Практическая значимость

Полученные в научной работе данные позволяют расширить представления о клинических особенностях и генетических аспектах состояния опорно-двигательного аппарата у молодых лиц, а также возможный вклад ГМС и ДСТ в патологию опорно-двигательного аппарата. Учитывая ограниченное количество информации о МПКТ у молодых лиц, установленные значения пиковой костной массы могут служить ориентиром для определения ее нормального возрастного значения. Данные о композиционном составе тела у молодых пациентов с переломами при минимальной травме дают новое направление для исследования функционального значения жировой ткани в метаболизме кости в молодом возрасте. На основании анализа полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявлены ассоциации, которые могут использоваться для оценки риска развития ГМС, ДСТ и ассоциированных состояний при создании диагностических панелей. Разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 С1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022). Результаты исследования частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ подтвердили клиническую гетерогенность ГМС. Кластерный анализ может быть применен при разработке новых подходов к фенотипированию синдрома гипермобильности суставов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие ДСТ увеличивает частоту и интенсивность болей в позвоночнике у молодых лиц. Переломы при минимальной травме могут быть связаны с изменением количественного состава тела и уменьшением количества жировой ткани.
2. Наличие ГМС и ДСТ не влияет на уровень МПКТ, а также композиционный состав тела у молодых лиц.
3. Фенотипические признаки ДСТ чаще встречаются у лиц с гипермобильностью, что свидетельствует о системном характере процесса поражения соединительной ткани.

Гиперэластичность кожи и келоидные рубцы могут быть признаком маскированного синдрома Элерса-Данло.

4. Локусы rs3734444 и rs1470527 гена *BMP5* и rs226794 гена *ADAMTS5* ассоциированы с ГМС, локус rs73611720 гена *GDF5* – с ДСТ. Локус rs11144134 гена *TRPM6* ассоциирован с ГМС и ДСТ в сочетанном варианте, а локус rs9978597 гена *ADAMTS5* – как в сочетанном варианте, так и отдельно с ГМС и ДСТ.

5. На основании кластерного анализа выделены фенотипы ГМС с гиперкифозами/гиперлордозами и низким ИМТ, с гиперэластичностью кожи и низким ИМТ, а также вариант без ГМС и признаков ДСТ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается оптимальным объемом выборки, адекватным формированием групп сравнения, применением современных методов статистической обработки данных. Результаты исследования были доложены на конференции Европейского общества кальцинированных тканей (European Calcified Tissue Society, Хельсинки, Финляндия, 2022), на 87-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022), Национальном Конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2023), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023), II Международном Евроазиатском форуме врачей внутренней медицины (Уфа, 2023).

Личный вклад автора

Автор провел анализ состояния проблемы по данным литературы, производил сбор материала, клиническое исследование, освоил и контролировал проведение инструментальных и лабораторных исследований. Автор сформулировал цель, задачи, проводил статистический анализ полученных данных и интерпретировал результаты. Также автор самостоятельно проводил подготовку материала для публикации статей, тезисов и выступлений с докладами.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 из которых входят в базу данных Scopus. Зарегистрирован 1 патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 148 листах машинописного текста, включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы и три приложения.

Рукопись иллюстрирована 21 таблицей и 9 рисунками. Указатель литературы содержит 245 источников, из которых 207 работ зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное поперечное исследование мужчин и женщин в возрасте от 18 до 35 лет на базе Клиники БГМУ. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией, было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол №11 от 15.11.2023 г. Учитывая критерии включения и исключения, к исследованию были привлечены 262 участника (женщин N = 227, мужчин N = 35), средний возраст составил $21,86 \pm 0,22$ лет. Наличие ГМС оценивалось по шкале Beighton, наличие ДСТ – с помощью модифицированной балльно-количественной таблицы Т.И. Кадуриной. После чего были сформированы группы с наличием и отсутствием гипермобильности суставов (ГМС+/ГМС-) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ+/ДСТ-) и их сочетанным вариантом, данные вносились в анкету. Характеристики исследуемых групп представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики исследуемых групп

| Группа | N | Средний возраст | Диагностические методы, кол-во обследованных | | |
|---------------|-----|------------------|--|-------|---|
| | | | Болевой синдром N | DXA N | Молекулярно-генетическое исследование N |
| Общая выборка | 262 | $21,86 \pm 0,22$ | 85 | 59 | 200 |
| ГМС+ | 154 | $20,86 \pm 0,30$ | 28 | 17 | 138 |
| ГМС- | 108 | $23,87 \pm 0,72$ | 57 | 41 | 77 |
| ДСТ+ | 170 | $21,54 \pm 0,33$ | 40 | 27 | 143 |
| ДСТ- | 92 | $22,67 \pm 0,50$ | 43 | 30 | 72 |
| ГМС+ДСТ+ | 135 | $21,32 \pm 0,24$ | 19 | 13 | 119 |
| ГМС+ДСТ- | 22 | $21,62 \pm 0,64$ | 9 | 5 | 19 |
| ГМС-ДСТ- | 72 | $23,82 \pm 0,63$ | 34 | 14 | 53 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). ГМС+ наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС и ДСТ

Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинических проявлений гипермобильности суставов, возраст 18-35 лет, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов из исследования: беременность, лактация, наличие сопутствующей патологии: моногенные формы патологии соединительной ткани, обострение хронических заболеваний, острые

формы инфекционных заболеваний, острые травмы конечностей, вторичные артриты, прием глюкокортикостероидов, заболевания паращитовидных желез, системные заболевания соединительной ткани, масса тела более 150 кг, сахарный диабет, хроническая болезнь почек от стадии С3б (по СКД-ЕРІ) и выше, профессии и иные виды деятельности, связанные с развитием гипермобильности суставов.

В общей выборке и в сформированных группах была проведена оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата, проведена рентгеновская денситометрия с определением количественного состава тела в режиме Total body, оценка факторов, влияющих на костный метаболизм с применением специально разработанного опросника. Также выполнена оценка распространенности фенотипических проявлений ДСТ у лиц с ГМС и контрольной группы. Далее был выполнен поиск ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, регулирующих структуру и метаболизм соединительной ткани (*VDR, LUM, TNXB, GDF5, BMP5, TRPM6, ADAMTS5*) с наличием ГМС, ДСТ, минеральной плотностью костной ткани, количественным составом тела. Был применен метод кластеризации для выявления фенотипов ГМС. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.

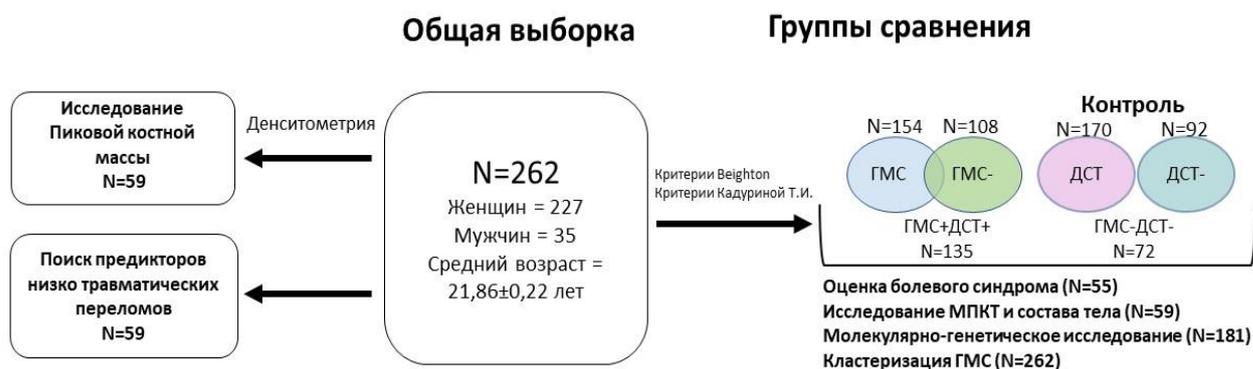


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата

Была проведена оценка частоты и интенсивности болевого синдрома у лиц с ГМС, ДСТ и контрольных группах. При этом не было выявлено ассоциаций гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани с частотой и интенсивностью болей в суставах. Интенсивность болей в позвоночнике была значимо более выражена в группе с дисплазией соединительной ткани ($p = 0,046$). Была проведена оценка болевого синдрома у обследованных с различным уровнем Z-критерия по данным рентгеновской денситометрии. Учитывая отсутствие общепринятой нормы значений Z-критерия для

молодых лиц, был проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривой для определения порогового значения, при котором возникает болевой синдром в суставах и позвоночнике (Рисунок 2). По результатам анализа точкой отсечения для Z-критерия определено значение, равное 1,0; далее проводилось исследование относительно полученного результата. Все обследуемые были разделены на две группы: в первую вошли мужчины и женщины со значением Z-критерия по данным денситометрии $Z < 1,0$ ($N=27$), во вторую $Z > 1,0$ ($N = 32$).

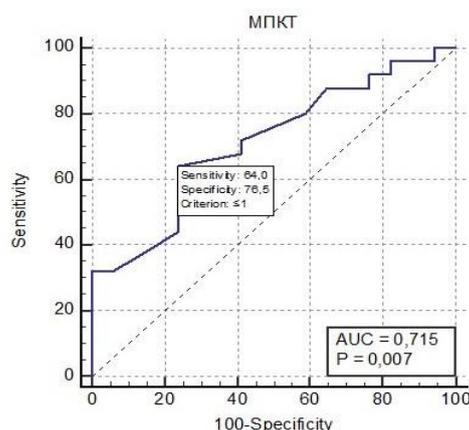


Рисунок 2 – Определение порогового значения Z-критерия методом ROC-анализа

При оценке интенсивности и частоты болевого синдрома в группе с более низкими значениями Z-критерия обследуемые чаще отмечали наличие болей в позвоночнике в течение недели ($p = 0,015$) и более выраженную интенсивность болей в позвоночнике ($p = 0,021$) по шкале ВАШ (Таблица 2, Рисунок 3).

Таблица 2 – Результаты оценки болевого синдрома в исследованных группах

| Группа(N) | ЧСН (кол-во раз) | ЧПН (кол-во раз) | ИС (балл ВАШ) | ИП (балл ВАШ) |
|---------------|---------------------|---------------------|------------------|------------------|
| ГМС+ (28) | 1,07±0,29 | 1,61±0,36 | 1,61±0,39 | 2,57±0,48 |
| ГМС- (57) | 0,72±0,15 | 1,61±0,27 | 1,79±0,32 | 2,68±0,35 |
| p | 0,490 | 0,700 | 0,931 | 0,991 |
| ДСТ+ (40) | 1,05±0,21 | 1,95±0,31 | 2,15±0,36 | 3,20±0,39 |
| ДСТ- (43) | 0,64±0,18 | 1,31±0,29 | 1,36±0,32 | 2,16±0,39 |
| p | 0,181 | 0,064 | 0,120 | 0,046 |
| Z < 1,0 (27) | 1,12±0,30 | 2,35±0,40 | 2,04±0,49 | 3,85±0,49 |
| Z > 1,0 (32) | 0,72±0,23 | 1,25±0,37 | 1,59±0,41 | 2,25±0,49 |
| p | 0,401 | 0,015 | 0,401 | 0,021 |
| ИМТ<18,5 (69) | 0,67±0,33 | 1,53±0,51 | 1,33±0,51 | 2,93±0,69 |
| ИМТ>18,5 (71) | 0,88±0,15 | 1,62±0,24 | 1,81±0,27 | 2,59±0,31 |
| p | 0,440 | 0,560 | 0,761 | 0,650 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), кол-во – количество раз, ЧСН- частота болей в суставах в неделю, ЧПН-частота болей в позвоночнике в неделю, ИС- интенсивность боли в суставах), ИП-интенсивность боли в позвоночнике



Рисунок 3 – Распределение болевого синдрома относительно Z-критерия и контроля

Таким образом, снижение Z-критерия менее 1,0 было ассоциировано с болевым синдромом в позвоночнике.

Помимо болевого синдрома, у ряда обследованных в анамнезе в общей выборке были выявлены переломы при минимальной травме, которые идентифицировались как травмы при падении с высоты собственного роста и/или минимальной физической нагрузке, после чего были сформированы группы с переломами (N = 14) и контроль (N = 40). При анализе факторов риска (образ жизни, питание, физическая активность) путем анкетирования значимых ассоциаций с переломами выявлено не было. Далее был проведен поиск ассоциации наличия переломов в анамнезе с уровнями МПКТ, однако данные были сопоставимы (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение МПКТ в группах с переломами и контрольной группе

| Группы | Руки г/см ² | Ноги г/см ² | Туловище г/см ² | Позвоночник г/см ² | Общая г/см ² | Z |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------|
| Перелом+ (N = 14) | 0,82±0,03 | 1,17±0,04 | 0,93±0,02 | 1,04±0,04 | 1,15±0,03 | 1,40±0,21 |
| Перелом- (N = 40) | 0,85±0,01 | 1,12±0,04 | 0,98±0,02 | 1,05±0,02 | 1,16±0,01 | 0,90±0,12 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD).

Следующим этапом была проведена оценка наличия ГМС, ДСТ, отношения массы жировой ткани туловища к массе жира конечностей (TAR) и ног (TLR) в качестве предикторов переломов при минимальной травме у обследованных лиц. ГМС встречалась чаще в группе переломов относительно контроля (36 % и 28 %), как и ДСТ (64 % и 40 %), однако различия не достигли уровня статистической значимости (p = 0,064 и p = 0,071) и имели характер тенденции. Также не было выявлено ассоциаций наличия переломов с ИМТ и отношением массы жировой ткани туловища к массе жира конечностей (TAR) и ног (TLR), результаты представлены в Таблице 4. Соотношение туловищного и периферического жира является параметром относительного количества висцеральной жировой ткани и служит индексом, не зависящим от веса, и может предоставить дополнительную информацию при оценке рисков переломов. Соотношение массы

жировой ткани туловища и аппендикулярного (сумма массы жировой ткани верхних и нижних конечностей) жира рассчитывались как масса жира туловища, разделенная на аппендикулярную массу жира (TAR), а соотношение жира туловища и ног (TLR) как масса жира туловища, разделенная на массу жира ног.

Таблица 4 – Характеристика распределения жировой и тощей массы в группах с переломами и контроле

| Группа | ИМТ, кг/м ² | TAR | TLR |
|--------------------|------------------------|-------------|-------------|
| Перелом + (N = 14) | 20,59 ± 0,67 | 0,85 ± 0,04 | 1,13 ± 0,05 |
| Перелом - (N = 40) | 21,53 ± 0,36 | 0,97 ± 0,09 | 1,29 ± 0,12 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD), TAR-отношение массы жира туловища и конечностей, TLR-отношение массы жира и ног

Следующим этапом был проведен анализ влияния композитного состава тела на наличие переломов в анамнезе. ИМТ в обеих группах значимо не различался и составил в группе с переломами 20,59 кг/м², а в группе контроля 21,53 кг/м² соответственно. В группе с переломами в анамнезе тощая масса конечностей, туловища преобладала над жировой массой как в абсолютных значениях (35,86 кг против 15,66 кг), так и в процентах (70,16 % против 29,84 %, соответственно). В группе контроля также преобладала тощая масса над жировой. Однако при сопоставимом ИМТ в группе с переломами в сравнении с группой контроля отмечалось меньшее количество жировой ткани как в абсолютных значениях, так и в процентах, главным образом, за счет массы жировой ткани туловища. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Анализ количественного состава тела в группах с переломами и контроле

| | Группа | Общая (кг) | Руки (кг) | Ноги (кг) | Туловище (кг) | % |
|----|-------------------|------------|-----------|------------|---------------|------------|
| ЖМ | Перелом+ (N = 14) | 15,66±1,74 | 1,90±0,02 | 6,15±0,66 | 6,93±0,89 | 29,84±1,75 |
| | Перелом- (N = 40) | 20,10±0,76 | 2,43±0,12 | 7,80±0,36 | 9,16±0,38 | 34,57±0,86 |
| | p | 0,013 | 0,450 | 0,360 | 0,014 | 0,016 |
| ТМ | Перелом+ (N = 14) | 35,86±2,20 | 4,02±0,36 | 12,06±0,78 | 17,11±0,78 | 70,16±1,75 |
| | Перелом- (N = 40) | 37,08±0,89 | 4,06±0,19 | 12,77±0,33 | 18,23±0,43 | 65,43±0,86 |
| | p | 0,541 | 0,440 | 0,560 | 0,430 | 0,015 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD), ЖМ-жировая масса, ТМ-тощая масса

Также обращает на себя внимание преобладание тощей массы в группе с переломами, но только в процентном отношении (70,2 % против 65,4 %), данные различия достигли уровня статистической значимости (Рисунок 4). Переломы в анамнезе были

ассоциированы с меньшим количеством жировой массы туловища ($6,93 \pm 0,89$ кг против $9,16 \pm 0,38$ кг).

Таким образом, ИМТ не ассоциировался с переломами у молодых мужчин и женщин, но перераспределение композитного состава тела в сторону преобладания тощей массы и снижения значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном ИМТ могут ассоциироваться с риском переломов при минимальной травме у молодых лиц.

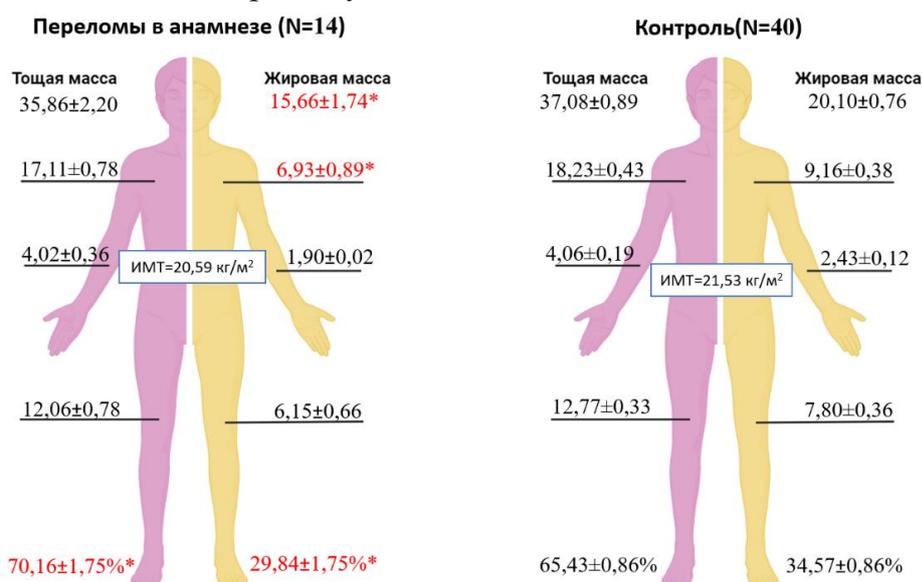


Рисунок 4 – Композитный состав тела в группах с переломами в анамнезе и в контрольной группе контроле (в кг) и в % отношении, *- $p < 0,05$

Таким образом, была выявлена большая интенсивность болей в позвоночнике в группе ДСТ ($p = 0,046$). Пороговое значение Z-критерия для обследованных с болевым синдромом в спине составило 1,0; в группе с уровнем Z критерия менее 1, обнаружено чаще проявление боли в течение недели ($p = 0,015$) и более выраженную интенсивность болей в позвоночнике ($p = 0,021$) по шкале ВАШ. Были выявлены переломы при минимальной травме у лиц с нормальными значениями МПКТ. В группе с переломами тощая масса конечностей, туловища преобладала над жировой массой. При сопоставимом ИМТ в группе с переломами отмечалось меньшее количество жировой ткани по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о потенциальной роли жировой ткани в формировании прочностных характеристики кости у лиц с нормальным ИМТ и МПКТ.

Исследование минеральной плотности костной ткани

С целью анализа минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах была проведена рентгеновская денситометрия с расчетом абсолютных значений МПКТ и Z-критерия, а для расчета композитного состава тела - в режиме Total body (все тело). Оценка МПКТ у молодых представляет интерес, так как референтных значений МПКТ, а

также их «нормальных» максимальных (пиковых) значений в литературе практически не описывается. Пиковая костная масса (ПКМ) - количество костной ткани, которое сформировано к моменту стабильного скелетного состояния в молодом возрасте, чаще всего это возраст 20-25 лет.

При оценке на общей выборке с разделением групп по полу средние значения МПКТ у мужчин превосходили значения женщин. При анализе на общей выборке общая МПКТ в абсолютных значениях составила $1,16 \pm 0,01$ г/см². Для мужчин общая МПКТ составила $1,30 \pm 0,03$ г/см², для женщин – $1,15 \pm 0,01$ г/см². Значение общей МПКТ для молодых мужчин и женщин может соответствовать пиковым значениям костной массы (Рисунок 5).

Далее, чтобы оценить влияние ГМС, ДСТ на МПКТ и, соответственно, на ПКМ, было проведено сравнение абсолютных значений МПКТ конечностей, туловища и позвоночника в группах ГМС, ДСТ и контроля. Данные оказались сопоставимыми.

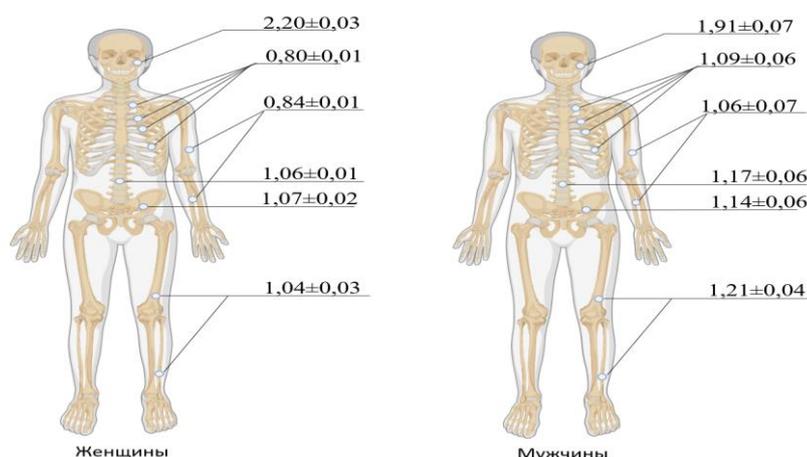


Рисунок 5 – Распределение значения МПКТ у мужчин и женщин

Значения общей МПКТ в группах были сопоставимы. Обращает на себя внимание, что значения Z-критерия были выше в группах ГМС и ДСТ в сравнении с контролем, но статистической значимости достигнуто не было, (Таблица 6).

Таблица 6 – Анализ значений МПКТ в исследованных группах

| Группа (N) | Руки, г/см ² | Ноги, г/см ² | Туловище, г/см ² | Позвоночник, г/см ² | Z | Общая, г/см ² |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|--------------------------|
| Общая выборка | 0,86±0,01 | 1,15±0,02 | 0,98±0,01 | 1,07±0,02 | 1,05±0,10 | 1,16±0,01 |
| ГМС+(N = 17) | 0,86±0,02 | 1,19±0,03 | 0,96±0,02 | 1,07±0,03 | 1,23±0,19 | 1,17±0,02 |
| ГМС-(N = 41) | 0,86±0,02 | 1,13±0,03 | 0,98±0,02 | 1,07±0,02 | 0,98±0,13 | 1,16±0,01 |
| p | 0,481 | 0,301 | 0,591 | 0,940 | 0,601 | 0,921 |
| ДСТ+(N = 27) | 0,87±0,03 | 1,14±0,04 | 0,95±0,02 | 1,07±0,03 | 1,20±0,18 | 1,16±0,02 |
| ДСТ-(N = 30) | 0,86±0,01 | 1,16±0,02 | 1,00±0,02 | 1,07±0,02 | 1,18±0,21 | 1,17±0,02 |
| p | 0,651 | 0,630 | 0,110 | 0,801 | 0,801 | 0,820 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD)

Значение общей МПКТ для молодых мужчин и женщин может соответствовать пиковым значениям костной массы. Однако не было выявлено статистически значимых различий в значениях МПКТ в абсолютных значениях и Z-критерии в группах с ГМС, ДСТ и контроля.

Исследование количественного состава тела

Был проведен анализ количественного состава тела, а именно тощей и жировой массы, а также ИМТ в группах ГМС, ДСТ и контроля (Таблица 7 и 8).

Таблица 7 – Анализ распределения жировой массы в исследованных группах

| Группа | ЖМ общая, (кг) | Руки, (кг) | Ноги, (кг) | Туловище, (кг) | ЖМ, (%) |
|-------------------|----------------------|------------|------------|-------------------|-------------|
| Общая выборка | 19,09±0,65 | 2,32±0,10 | 7,47±0,27 | 8,88±0,42 | 33,11±0,71 |
| ИМТ<18,5 (N = 8) | 12,15±0,86 | 2,05±0,44 | 5,06±0,29 | 4,90±0,46 | 26,64±1,272 |
| ИМТ>18,5 (N = 52) | 20,24±0,62 | 2,34±0,09 | 7,86±0,29 | 9,55±0,43 | 34,12±0,71 |
| p | < 0,001 | 0,319 | < 0,001 | < 0,0001 | < 0,001 |
| ГМС+(N = 17) | 19,34±1,23 | 2,34±0,18 | 7,71±0,48 | 8,62±0,63 | 33,33±1,39 |
| ГМС-(N = 43) | 18,98±0,79 | 2,31±0,12 | 7,35±0,34 | 8,99±0,55 | 33,01±0,85 |
| p | 0,211 | 0,431 | 0,360 | 0,611 | 0,880 |
| ДСТ+(N = 30) | 19,14±1,11 | 2,35±0,16 | 7,62±0,49 | 9,10±0,79 | 32,86±1,19 |
| ДСТ-(N = 30) | 18,72±0,77 | 2,27±0,13 | 7,20±0,29 | 8,55±0,42 | 33,18±0,88 |
| p | 0,480 | 0,121 | 0,770 | 0,421 | 0,540 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ЖМ – жировая масса

Количественный состав тела в группах статистически значимо не различался.

Таблица 8 – Анализ распределения тощей массы в исследованных группах

| Группа | ТМ Общая, (кг) | Руки, (кг) | Ноги, (кг) | Туловище, (кг) | ТМ (%), |
|-------------------|-------------------|---------------|------------|-------------------|------------|
| Общая выборка | 38,02±0,72 | 4,00±0,14 | 12,87±0,27 | 18,33±0,34 | 66,89±0,71 |
| ИМТ<18,5 (N = 8) | 33,34±1,45 | 3,67±0,19 | 10,95±0,43 | 16,39±0,83 | 72,53±1,38 |
| ИМТ>18,5 (N = 52) | 38,86±0,75 | 4,06±0,16 | 13,21±0,28 | 18,68±0,35 | 65,87±0,71 |
| p | 0,005 | 0,314 | 0,002 | 0,015 | < 0,001 |
| ГМС+(N = 17) | 38,07±1,28 | 4,15±0,27 | 12,66±0,48 | 18,55±0,57 | 66,66±1,39 |
| ГМС-(N = 43) | 37,99±0,90 | 3,92±0,15 | 12,95±0,33 | 18,23±0,43 | 66,98±0,85 |
| p | 0,321 | 0,281 | 0,820 | 0,810 | 0,551 |
| ДСТ+(N = 30) | 38,30±1,17 | 4,03±0,20 | 12,95±0,43 | 18,41±0,56 | 67,14±1,19 |
| ДСТ-(N = 30) | 37,69±0,93 | 3,90±0,20 | 12,84±0,35 | 18,31±0,44 | 66,97±0,88 |
| p | 0,431 | 0,232 | 0,121 | 0,920 | 0,991 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ТМ – тощая масса

При разделении обследуемых на группы относительно ИМТ (<18,5 и >18,5 кг/м²) обращает на себя внимание снижение процентного отношения жировой массы с 34,12 ±

0,72 % до $27,47 \pm 1,54$ % и соответствующий ему прирост процентного отношения тощей массы с $65,87 \pm 0,72$ % до $72,53 \pm 1,54$ % у лиц с ИМТ $< 18,5$ кг/м², различия достигли статистической значимости ($p < 0,001$). Снижение массы жировой ткани в абсолютных значениях главным образом происходит за счет нижних конечностей и туловища ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$; соответственно), кроме того, в группе с низким ИМТ масса жировой ткани ниже как в процентах, так и абсолютных значениях.

Таким образом, по результатам исследования количественного состава тела в группах с ГМС и ДСТ, не было выявлено статистически значимых различий относительно групп контроля. Количественный состав тела в исследуемых группах достоверно не отличался. При разделении обследуемых на группы относительно ИМТ (менее $18,5$ кг/м² и более $18,5$ кг/м²) отмечено статистически значимое снижение процентного отношения жировой массы и соответствующий ему прирост процентного отношения тощей массы у лиц с ИМТ $< 18,5$ кг/м². При анализе состава тела в группе со значением Z-критерия менее 1,0 выявлена тенденция к преобладанию жировой ткани.

Исследование частоты встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов

Была проведена оценка наличия фенотипических признаков ДСТ у лиц с гипермобильностью суставов различной степени выраженности, при этом ГМС легкой степени была выявлена у 80 (30,5 %), а выраженная у 74 (28,2 %) обследуемых.

Гипермобильность суставов ассоциировалась с фенотипическими признаками ДСТ, вовлекающими опорно-двигательный аппарат. Так в группе ГМС чаще отмечались хруст в суставах (80,77 %, $p = 0,009$), гиперкифоз/гиперлордоз (45,51 %, $p = 0,003$) и дольхостеномелия (12,82 %, $p = 0,010$). Также в группе ГМС чаще встречались такие признаки ДСТ, как индекс массы тела $< 18,5$ кг/м² (76,92 %, $p < 0,001$), опущения внутренних органов (14,74 %, $p = 0,038$), гиперэластичность кожи (42,95 %, $p < 0,001$), миопия тяжелой степени (28,90 %, $p < 0,00001$), гипотензия (50,00 %, $p < 0,0001$), ГЭРБ (29,49 %, $p = 0,021$). В тоже время, в группе пациентов с ГМС чаще обнаруживались плоскостопие (36,54 %), варикозное расширение вен нижних конечностей (25,64 %), келоидные рубцы (35,26 %), стрии (35,26 %), однако различия не достигли уровня статистической значимости. При сравнении исследуемых групп среди лиц с ГМС реже всего встречались пролапс митрального клапана (10,26 %), деформации грудной клетки (4,49 %), грыжевая болезнь (5,77 %). В группе контроля редко встречались такие фенотипические признаки как деформация желчного пузыря (6,67 %), деформации грудной клетки (0,95 %), грыжевая болезнь (1,90 %). Полученные ассоциации представлены в Таблице 9.

После разделения группы ГМС с учетом выраженности была проведена повторная оценка частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ.

Таблица 9 – Ассоциации фенотипических признаков ДСТ в группах ГМС и контроля

| Признак | ГМС+, N (%) | ГМС-, N (%) |
|---|--|---------------|
| Индекс массы тела <18,5 кг/м ² | 120 (76,92) | 43 (40,95) |
| | p < 0,001 OR = 4,81 (95 % CI 2,81-8,24) | |
| Гиперэластичность кожи | 67 (42,95) | 8 (7,62) |
| | p < 0,001 OR = 9,13 (95 % CI 4,15-20,06) | |
| Птозы внутренних органов | 23 (14,74) | 6 (5,71) |
| | p = 0,038 OR = 2,85 (95 % CI 1,12-7,27) | |
| Долихостеномелия | 20 (12,82) | 3 (2,86) |
| | p = 0,010 OR = 5,00 (95 % CI 1,47-17,28) | |
| Гиперкифоз/гиперлордоз | 71 (45,51) | 28 (26,67) |
| | p < 0,01 OR = 2,33 (95 % CI 1,36-3,97) | |
| Хруст в суставах | 126 (80,77) | 69 (65,71) |
| | p < 0,009 OR = 2,19 (95 % CI 1,24-3,86) | |
| Миопия тяжелой степени | 37 (28,90) | 9 (6,77) |
| | p < 0,00001 OR = 5,60 (95 % CI 2,58-12,18) | |
| ГЭРБ | 46 (29,49) | 17 (16,19) |
| | p = 0,021 OR = 2,16 (95 % CI 1,16-4,04) | |
| Гипотензия | 78 (50,00) | 27 (25,71) |
| | p < 0,0001 OR = 2,89 (95 % CI 1,69-4,95) | |

Примечание: Категориальные данные представлены в виде количества случаев, процентах и 95% CI

Фенотипические признаки ДСТ встречались в обеих группах практически с одинаковой частотой. Значимые различия были обнаружены только для келоидных рубцов, которые чаще встречались среди обследуемых с выраженной ГМС (p = 0,021).

Таким образом, наиболее часто в группе ГМС встречались признаки ДСТ, ассоциированные с опорно-двигательным аппаратом, такие как гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах; внутренние органы – ГЭРБ, птозы, миопия тяжелой степени. Также ГМС была ассоциирована с гипотензией и низким индексом массы тела, гиперэластичностью кожи. ГМС тяжелой степени ассоциировалась с наличием келоидных рубцов, что может быть обусловлено присутствием в данной группе пациентов с мягкими клиническими фенотипами синдрома Элерса-Данло.

Поиск молекулярных маркеров гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела

Был осуществлен поиск ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани с ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном варианте. В исследование были включены локусы таких генов, как *BMP5*, кодирующий костный морфогенетический белок, *LUM* – ген белка люмикана, *TRPM6* – ген канала, *VDR* – ген рецептора витамина Д, *GDF5* – ген фактора

роста/дифференцировки 5, *TNXB* – белок тенасцин В, *ADAMTS5* – ген фермента из семейства металлопротеиназ.

Обобщающая схема сравнительного анализа частот аллелей и генотипов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани представлена на Рисунке 6.

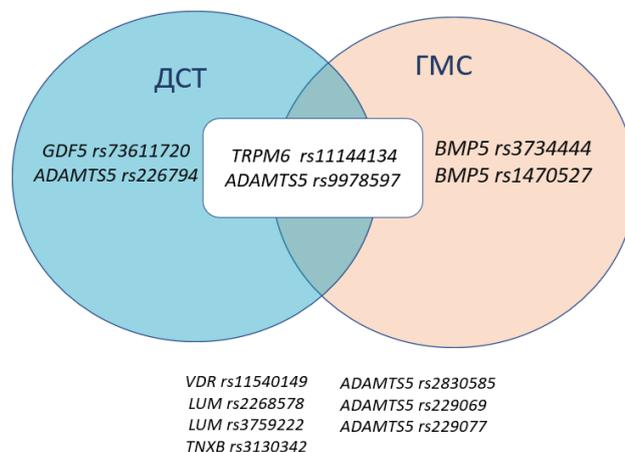


Рисунок 6 – Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6* с ГМС и ДСТ отдельно или в сочетанном состоянии.

Были обнаружены ассоциации аллелей и генотипов локусов гена *ADAMTS5*. Так ГМС отдельно ассоциировалась с генотипом GG локуса *rs226794* ($p^{\text{FDR}} = 0,046$). Распределение частот аллелей у пациентов с ДСТ и контроле не выявило значимых различий. Таким образом, генотип GG локуса *rs226794* может служить маркером ГМС.

Для полиморфного варианта *rs9978597* было обнаружено наибольшее число ассоциаций. Генотип ТТ и аллель Т ассоциировались с комбинацией ДСТ и ГМС, достигнув статистической значимости ($p^{\text{FDR}} < 0,00001$, $p^{\text{FDR}} < 0,00001$). Аллель Т (90 %) и генотип ТТ (83,5 %) преобладали в группе ГМС в сравнении с контрольной группой ($p^{\text{FDR}} < 0,00001$ и $p^{\text{FDR}} < 0,0001$, соответственно). Кроме того, аллель Т и генотип ТТ ассоциировались с ДСТ отдельно ($p^{\text{FDR}} = 0,001$ и $p^{\text{FDR}} = 0,020$, соответственно), что позволяет считать локус *rs9978597* маркером как ДСТ отдельно, так и сочетанной (ГМС+ДСТ+) патологии. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов локусов *rs2830585*, *rs229069* и *rs229077* не выявил ассоциаций с исследуемыми клиническими фенотипами. Результаты представлены на Рисунке 7.

Также были обнаружены ассоциации для локуса *rs11144134* гена *TRPM6*. Аллель Т преобладал в группе ГМС и встречался в 79,0 %, по сравнению с контролем – 55,0 % ($p^{\text{FDR}} = 0,001$). Генотип ТТ также преобладал в группе ГМС (63,0 % против 14,0 %, соответственно, $p^{\text{FDR}} < 0,001$). Обнаруженные ассоциации аллеля Т и генотипа ТТ сохранили свою значимость при проверке на множественность сравнений. Более того, генотип ТТ также значимо был ассоциирован не только с наличием ДСТ ($p^{\text{FDR}} = 0,042$), но и с сочетанием ГМС+ДСТ ($p^{\text{FDR}} < 0,001$).

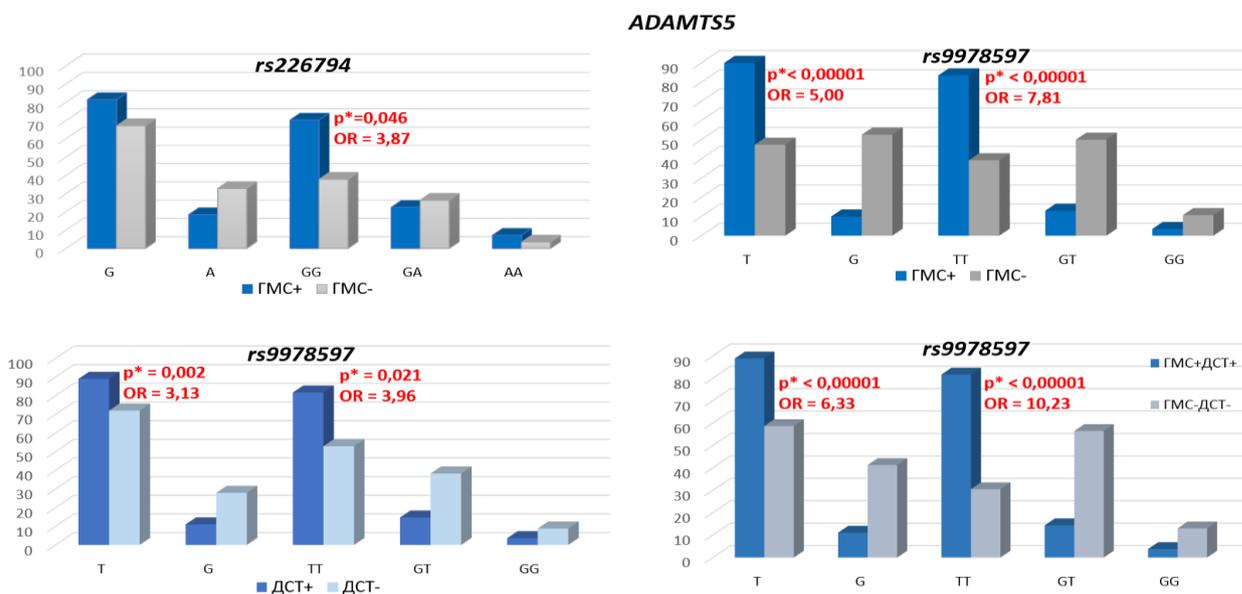


Рисунок 7 – Полученные ассоциации для *ADAMTS5*, *-p с поправкой FDR

Аллель Т преобладал в группах GMC+DCT (79,0 %, $p^{\text{FDR}} = 0,014$) и с DCT с частотой 78,2 %, однако статистическая значимость не сохранилась после прохождения теста на множественность сравнений ($p^{\text{FDR}} = 0,141$). Таким образом, генотип TT и аллель Т локуса *rs11144134* гена *TRPM6* можно считать маркерами сочетанной патологии. Аллель Т локуса *rs3824347* гена *TRPM6* встречался в группах GMC (57,0 %) и GMC+DCT+ (57,0 %), однако не смотря на тенденцию к преобладанию, после введения поправки на множественность статистическая значимость была потеряна ($p = 0,026$; $p^{\text{FDR}} = 0,421$; $p = 0,045$; $p^{\text{FDR}} = 0,721$).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов *rs1470527* гена *BMP5*, была обнаружена ассоциация аллеля А с наличием сочетания GMC+DCT- ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} < 0,008$). Других значимых ассоциаций для данного локуса обнаружено не было. Аллель G *rs3734444* гена *BMP5* значимо преобладал в группе GMC ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} = 0,014$) по сравнению с группой контроля (92,0 % против 75,0 %). Тем не менее не смотря на преобладание аллеля G и генотипа GG в группе GMC+DCT+, статистическая значимость не сохранилась после поправки FDR ($p = 0,011$; $p^{\text{FDR}} = 0,154$ и $p = 0,006$; $p^{\text{FDR}} = 0,091$). Полученные данные позволяют предположить, что аллель G и генотип GG локуса *rs3734444* гена *BMP5* являются маркерами GMC, а аллель G локуса *rs1470527* является маркером сочетанной патологии.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов локуса *rs73611720* гена *GDF5* выявил ассоциации генотипа GT и аллеля G с наличием DCT, но после введения поправки на множественность сравнений, статистическая значимость сохранилась только для генотипа GT ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} = 0,014$), но не для аллеля G ($p = 0,013$; $p^{\text{FDR}} = 0,181$). Следовательно, можно предположить, что генотип GT является маркером DCT. Для полиморфных вариантов *VDR rs11540149*, *LUM rs2268578* и

rs3759222, *TNXB rs3130342* и *TRPM6 rs3824347* значимых ассоциаций обнаружено не было. Полученные ассоциации представлены на Рисунке 8.

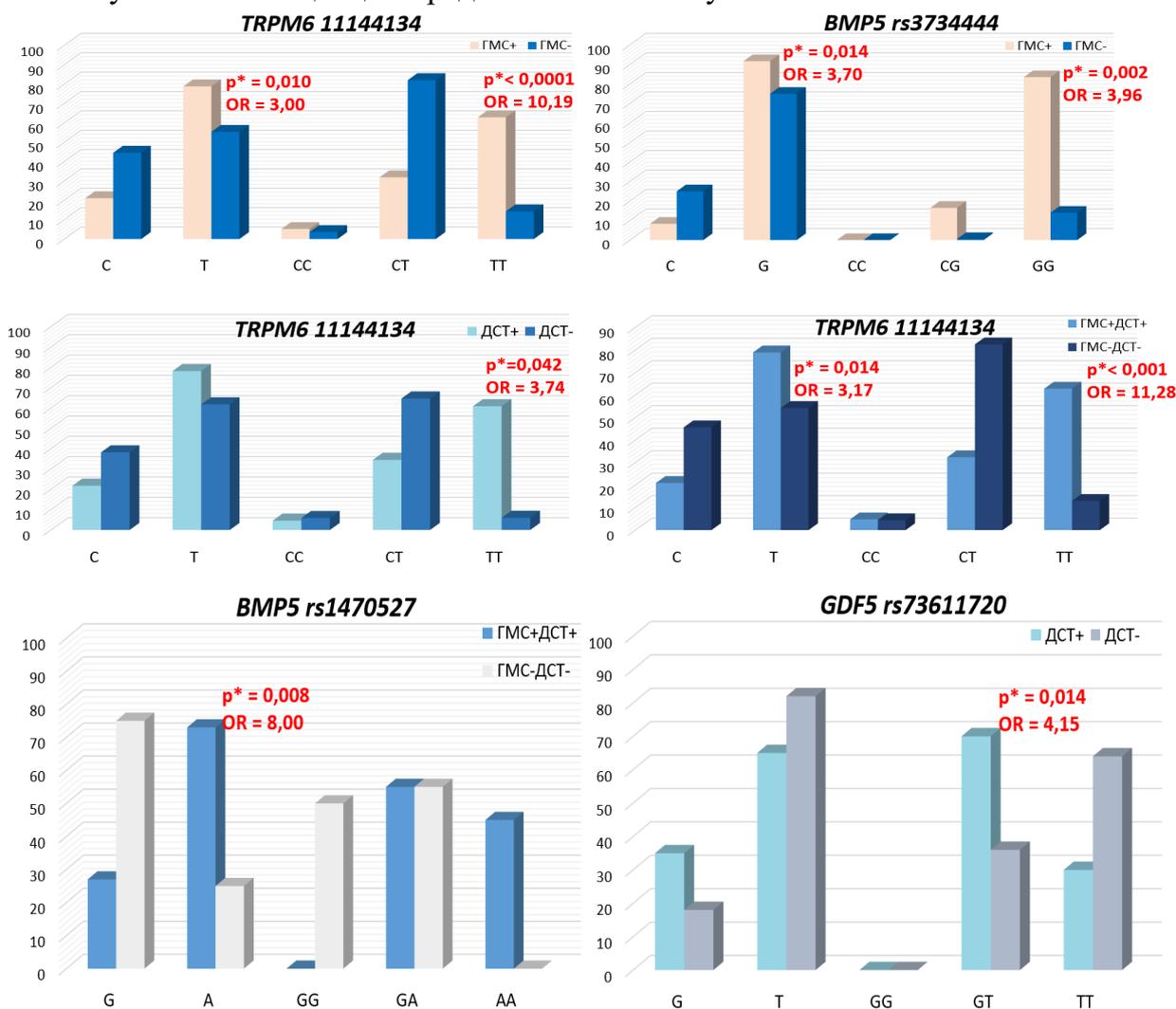


Рисунок 8 – Полученные ассоциации, *-p с поправкой FDR

Также был проведен анализ вклада аллелей и генотипов *ADAMTS5 rs9978597* и *rs229069*, *TRPM6 rs3824347*, *BMP5 rs3734444* в распределение МПКТ в целом и по отдельным локализациям. Однако данные оказались сопоставимы. При оценке распределения композитного состава тела относительно *ADAMTS5 rs9978597* и *rs229069*, *TRPM6 rs3824347*, *BMP5 rs3734444* значимых ассоциаций обнаружено не было.

Таким образом, ГМС ассоциировалась с полиморфными вариантами *rs3734444* и *rs1470527 BMP5* и *rs226794 ADAMTS5*. ДСТ ассоциировалась с *rs73611720 GDF5*. Сочетанный вариант ГМС и ДСТ ассоциировался с *rs11144134 TRPM6*. Лocus *rs9978597* гена *ADAMTS5* был ассоциирован с ГМС и ДСТ как отдельно, так и в сочетанном состоянии.

Разработка подходов к фенотипированию гипермобильности суставов

С целью анализа неоднородности структуры пациентов с ГМС был проведен кластерный анализ, в который были включены параметры, которые значимо

ассоциировались с ГМС: гиперэластичность кожи, гиперкифозы/гиперлордозы, птозы внутренних органов, низкая масса тела, хруст в суставах, долихостеномия миопия тяжелой степени, гипотензия, полиморфные варианты генов, кодирующих структурные и метаболические характеристики соединительной ткани. Далее в кластерный анализ были включены только те признаки, которые в совокупности формировали адекватное разделение по кластерам, были интерпретируемы и показывали наилучшие значения тестов валидации. Данные классифицировались с использованием алгоритма k-medoids (РАМ – Partitioning Around Medoids, разделение вокруг медоидов) с Евклидовым расстоянием. Далее методом «Локтя» было выявлено оптимальное число кластеров для исследуемой совокупности, равное 3.

При помощи алгоритма k-medoids с использованием функции «ram» было получено три кластера (Рисунок 9).

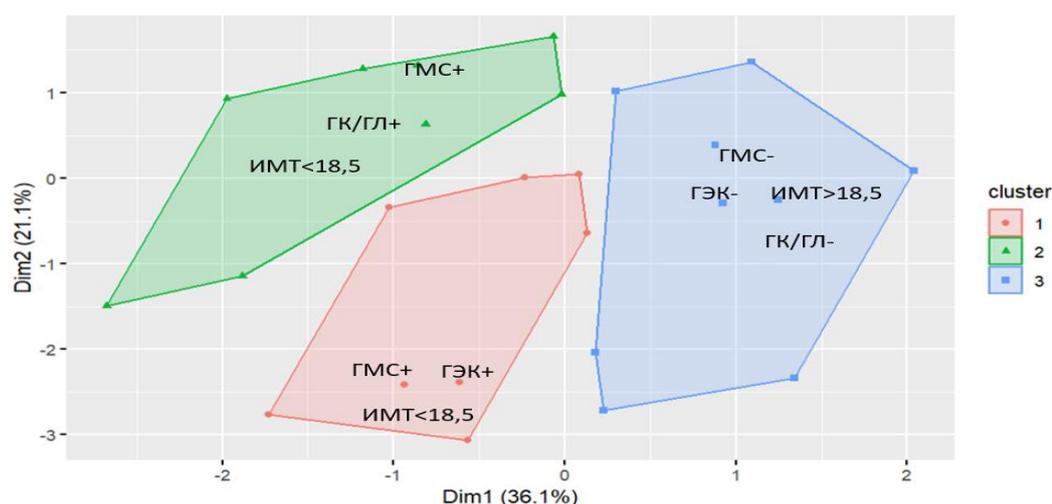


Рисунок 9 – Полученные кластеры. ГЭК-гиперэластичность кожи, ГК/ГЛ-гиперкифозы/гиперлордозы.

В кластер №1 вошли обследуемые с ГМС, гиперкифозами/гиперлордозами и низким ИМТ и не вошли лица с гиперэластичностью кожи. В кластер №2 – обследуемые с ГМС, гиперэластичностью кожи и низким уровнем ИМТ, а в третий- подавляющее большинство обследуемых без ГМС, птозов, гиперэластичности кожи, гиперкифозов/гиперлордозов и с ИМТ>18,5. Медоиды полученных кластеров представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Медоиды полученных кластеров

| Кластер | ГМС | ГЭК | ГК/ГЛ | Птозы | Низкий ИМТ |
|---------|-------|-------|-------|-------|------------|
| 1 | 0,82 | -0,64 | 1,28 | -0,35 | 0,77 |
| 2 | 0,82 | 1,56 | -0,78 | -0,35 | 0,77 |
| 3 | -1,21 | -0,64 | -0,78 | -0,35 | -1,29 |

Примечание: Данные представлены в виде координат полученных медоидов, положительные значения соответствуют принадлежности к кластеру

Распределение признаков по кластерам представлено на Рисунке 10.

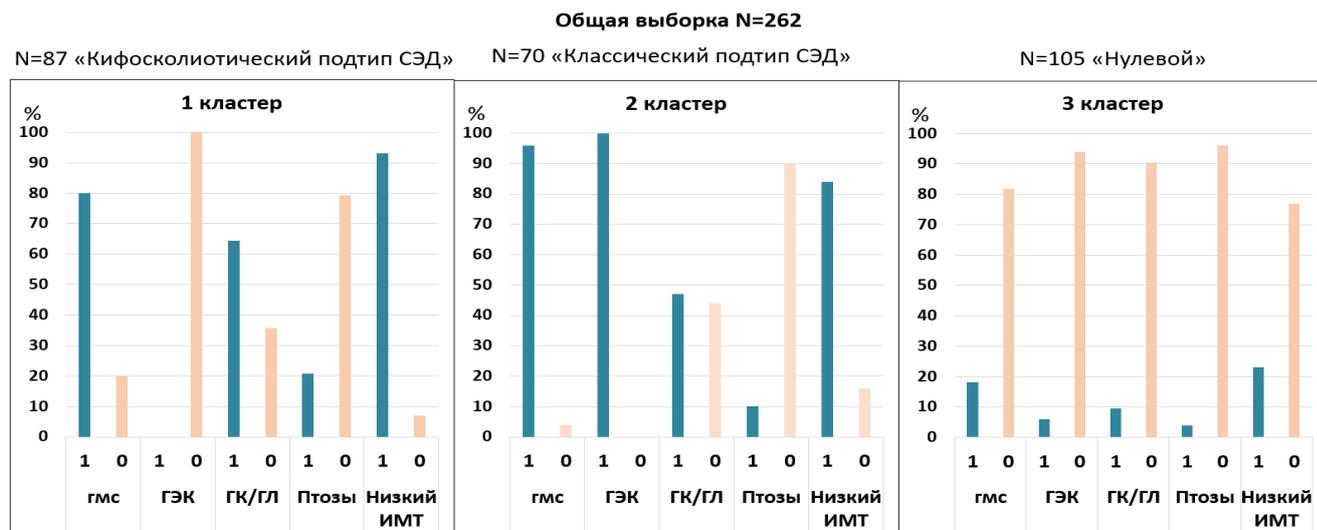


Рисунок 10 – Распределение признаков по кластерам. 1 – наличие признака, 0 – отсутствие признака, ГЭК-гиперэластичность кожи, ГК/ГЛ-гиперкифозы, гиперлордозы.

Таким образом, обнаруженная неоднородность среди обследуемых с ГМС позволяет предположить, что под ГМС в общей выборке могут скрываться «мягкие» варианты подтипов СЭД. В частности, первый кластер, который включает в себя ГМС, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий ИМТ может быть близок к кифосколиотическому подтипу СЭД, а второй – ГМС, гиперэластичность кожи, низкий ИМТ - классическому подтипу.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для лиц с дисплазией соединительной ткани характерно наличие более интенсивного ($p = 0,046$) болевого синдрома в позвоночнике. У лиц с уровнем Z-критерия менее 1,0 отмечается увеличение частоты ($p = 0,009$) и интенсивности ($p = 0,021$) болевого синдрома в позвоночнике. Выявлены переломы при минимальной травме в общей выборке обследованных, одним из факторов риска которых может быть снижение значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном индексе массы тела.

2. Определена общая минеральная плотность костной ткани в абсолютных значениях, которая для мужчин составила – $1,30 \pm 0,03$ г/см², для женщин – $1,15 \pm 0,01$ г/см². Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях минеральной плотности костной ткани, и в композиционном составе в группах с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и контрольной группе.

3. У 8,4% лиц с гипермобильностью суставов выявлена в изолированном варианте. Показано, что у лиц с гипермобильностью суставов значимо чаще встречаются скелетные (гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах) и висцеральные (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, птозы, миопия тяжелой степени, гипотензия)

признаки дисплазии соединительной ткани. Также гипермобильность суставов в целом была ассоциирована с гиперэластичностью кожи, гипермобильность суставов тяжелой степени – с наличием келоидных рубцов.

4. Установлено, что гипермобильность суставов ассоциировалась с полиморфными вариантами rs3734444 и rs1470527 гена *BMP5* и rs226794 гена *ADAMTS5*, дисплазия соединительной ткани ассоциировалась с rs73611720 гена *GDF5*. Сочетанный вариант гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани ассоциировался с локусом rs11144134 гена *TRPM6*. Локус rs9978597 гена *ADAMTS5* был ассоциирован как с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани отдельно, так и с их сочетанным вариантом.

5. Выделено три кластера пациентов: первый кластер включает в себя гипермобильность суставов, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий индекс массы тела и может соответствовать кифосколиотическому подтипу синдрома Элерса-Данло, второй – гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, низкий индекс массы тела - классическому подтипу синдрома Элерса-Данло, третий – без гипермобильности и признаков дисплазии соединительной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется исследовать МПКТ у лиц молодого возраста для оценки достижения уровня пиковой костной массы и оценки риска развития болевого синдрома в спине.
2. Рекомендуется исследовать полиморфные варианты генов *ADAMTS5*, *BMP5*, *TRPM6* для ранней оценки риска формирования ГМС и ДСТ.
3. При сочетании ГМС с гиперкифозом/гиперлордозом с низким уровнем ИМТ, кожной гиперэластичностью рекомендуется проводить дополнительную диагностику для исключения малосимптомной формы синдрома Элерса-Данло.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поиск молекулярно-генетических маркеров гипермобильности суставов / **К. Э. Ахиярова**, Р. И. Хусаинова, Б. И. Ялаев, А. В. Тюрин // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2024. – Т. 10. – № 2. – С. 187-205. – DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-2. [Scopus]
2. Полиморфные варианты гена *ADAMTS5* - новые маркеры гипермобильности суставов / **К. Э. Ахиярова**, Р. И. Хусаинова, Б. И. Ялаев, А. В. Тюрин // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 45-50. – DOI 10.14412/1996-7012-2023-1-45-50. – EDN FNWKZR. [Scopus]
3. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem / **К. Akhiarova**, R. Khusainova, I. Minniakhmetov [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11. – No. 11. – P. 2982. – DOI 10.3390/biomedicines11112982. – EDN UXJPVI. [Scopus]

4. Патент № 2784354 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, С12Q 1/6806, С12Q 1/6827. Способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц: № 2022112311 : заявл. 06.05.2022: опубл. 23.11.2022 / А. В. Тюрин, Р. И. Хусаинова, Х. Х. Ганцева [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN QCZMUA.
5. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов / **К. Э. Ахиярова**, Х. Х. Ганцева, Р. И. Хусаинова, А. В. Тюрин // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 21. – С. 156-161. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161. – EDN ZHNBZJ. [**Scopus**]
6. Исследование качественного и количественного состава тела у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов / **К. Э. Ахиярова**, Л. Д. Садретдинова, А. М. Ахметова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 3(87). – С. 91-93. – EDN JZUPWO.
7. Исследование минеральной плотности костной ткани у лиц молодого возраста с болевым синдромом различной локализации / **К. Э. Ахиярова**, Л. Д. Садретдинова, А. М. Ахметова [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № 6(40). – С. 82-87. – DOI 10.18565/therapy.2020.6.82-87. – EDN DXQVCL.
8. **Ахиярова, К. Э.** Клинические характеристики и молекулярные маркеры гипермобильности суставов у лиц молодого возраста / **К. Э. Ахиярова** // Терапия. – 2022. – Т. 8. – № S7(59). – С. 111. – DOI 10.18565/therapy.2022.7suppl.111-111. – EDN KFOBNR.
9. **Ахиярова, К. Э.** Клинические характеристики опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов / **К. Э. Ахиярова**, А. В. Тюрин // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2021. – С. 95-96. – EDN OMRRYV.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

FDR – false discovery rate – поправка на множественность сравнений

ГМС – гипермобильность суставов

ГЭК – гиперэластичность кожи

ГК/ГЛ – гиперкифозы/гиперлордозы

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

OR (Odds Ratio) – Относительный риск

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

СЭД – синдром Элерса-Данло

Ахиярова Карина Эриковна (Российская федерация)

**Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц
молодого возраста с гипермобильностью суставов**

Проведено комплексное клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов (ГМС) и дисплазией соединительной ткани (ДСТ) для оптимизации диагностики и классификации. Была выявлена увеличенная интенсивность болей в позвоночнике в группе ДСТ, также был проведен анализ влияния снижения Z-критерия менее 1,0 на частоту и интенсивность болей в позвоночнике и суставах. Проведен поиск потенциальных предикторов переломов при минимальной травме у лиц с нормальными значениями МПКТ. Обнаружены значения МПКТ, которые могут соответствовать пиковым для костной ткани у молодых лиц. Определены молекулярно-генетические маркеры ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном состоянии. Выделены фенотипы ГМС методом кластерного анализа клинических и генетических предикторов, имеющие сходные клинические проявления с классическим и кифосколиотическим подтипами синдрома Элерса-Данло.

Akhiiarova Karina Erikovna (Russian Federation)

**Clinical and genetic study of the musculoskeletal system in young people with joint
hypermobility**

A comprehensive clinical and genetic study of the musculoskeletal system in young adults with joint hypermobility (JH) and connective tissue dysplasia (CTD) was conducted to optimize diagnosis and classification. An increased intensity of spinal pain in the CTD group was identified, and the effect of a decrease in the Z-criterion less than 1.0 on the frequency and intensity of spinal and joint pain was also analyzed. We searched for potential predictors of minimal trauma fractures in individuals with normal BMD values. BMD values were found that may correspond to peak bone values in young individuals. Molecular genetic markers of JH and CTD separately and in the combined state were determined. HMS phenotypes were identified by cluster analysis of clinical and genetic predictors with similar clinical manifestations to the classic and kyphoscoliotic subtypes of Ehlers-Danlos syndrome.