

Таблица 4

Средний возраст и медиана возраста в зависимости от локализации перелома (2011, 2012 год)

Локализация	Средний возраст ± СД (лет)	Медиана возраста
Всего	61.23 ± 11.02	60
ПОП	63.36 ± 9.94	62
ДОП	59.76 ± 9.70	59
ПОБ	68.17 ± 11.96	69
ДОГ	57.01 ± 9.41	56

возрастным группам более высокая заболеваемость отмечена в старших возрастных группах среди лиц женского пола (рис.1). Распределение переломов по времени: более частые переломы наблюдались в холодные месяцы года – декабрь, январь, февраль (рис.2).

В исследовании показана частота встречаемости низкоэнергетических периферических переломов, более выраженная в старших возрастных группах и среди лиц женского пола. Также отмечено преобладание случаев переломов периферического скелета в зимнее время.

В заключение следует отметить, что впервые в Республике Молдова было проведено исследование эпидемиологического состояния и частоты низкоэнергетических периферических переломов среди населения разных возрастов, что выявило

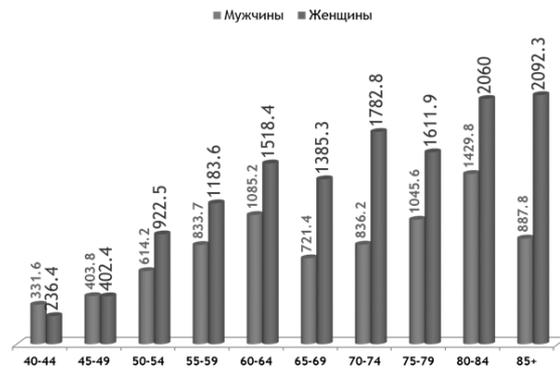


Рис. 1. Заболеваемость населения старше 40 лет в зависимости от пола в 2011-2012 гг.



Рис.2. Заболеваемость по времени года

необходимость тщательного скрининга остеопороза с целью предотвращения переломов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ «РАДИКАЛ» И «РЕМАРКА»

¹ И.А.Гусева, ¹ Е.Л.Лучихина, ¹ Н.В.Демидова, ¹ А.С.Авдеева, ² Н.Е.Сорока, ³ Д.Д.Абрамов, ¹ А.А.Новиков, ¹ Е.Н.Александрова, ¹ Г.В.Лукина, ¹ Е.В.Федоренко, ¹ Е.С.Аронова, ¹ Е.Ю.Самаркина, ² Д.Ю.Трофимов, ¹ Д.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А.Насоновой»

² ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология»

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ранний ревматоидный артрит, воспаление, полиморфизм генов, однонуклеотидный полиморфизм, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Введение. В настоящее время ревматоидный артрит (РА) подразделяют на два подтипа на основании наличия или отсутствия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), причем получены доказательства детерминации двух субтипов РА генетическими факторами [1, 2].

В нашем молекулярно-генетическом исследовании больных ранним РА (РРА) из программы «РАДИКАЛ» (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное лечение) выявлены маркеры риска развития РРА как в группе в целом [3], так и стратифицированной по АЦЦП [4]. Показано, что статистически значимая ассоциативная взаимосвязь полиморфизмов генов *PTPN22*(rs2476601), *TNFAIP3*(rs10499194) с РРА в группе в целом становилась более выраженной при анализе распределения полиморфизмов генов в подгруппе АЦЦП-позитивного РРА (АЦЦП+РРА).

Программа «РЕМАРКА» (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артритe) включает две подгруппы больных: 1) с ранним РА (длительность болезни ≤6 мес.) и 2) развернутым РА (длительность болезни >6мес., но <3-х лет. Больные из исследования РЕМАРКА отличаются высокой воспалительной активностью заболевания, и, кроме того, больные из подгруппы ранним РА являются АЦЦП-позитивными.

Цель исследования заключается в изучении особенностей генетического фона больных с активным, АЦЦП+РРА из программы РЕМАРКА (АЦЦП+РРА_{ремарка}) при сравнении с группой больных РРА в целом (РРА_{радикал}) и подгруппой АЦЦП+РРА (АЦЦП+РРА_{радикал}) из программы РАДИКАЛ. Мы предполагаем, что высокая воспалительная активность РА может быть детерминирована генами, продукты которых (цитокины, хемокины и т.д.) участвуют в иммуновоспалительных процессах.

Материал и методы. В молекулярно-генетическое исследование включены две группы больных из программы РАДИКАЛ (122 пациента) и программы РЕМАРКА (69 пациентов).

Демографическая и клинико-лабораторная характеристики больных представлены в табл.1. Как видно из таблицы, больные двух групп не отличались по демографическим показателям и величине DAS28 на момент включения в исследование. В то же время имелись статистически значимые различия по 1) длительности заболевания; 2) уровню СРБ; 3) позитивности по АЦЦП. Дополнительно необходимо отметить, что 122 больных РРА_{радикал} и 74 больных АЦЦП+РРА_{радикал} и по демографическим и клинико-лабораторным параметрам не отличались между собой.

Генотипирование полиморфных вариантов генов *PTPN22* (+1858 C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs6920220,rs10499194), *CTLA-4* (+49A>G,rs231775), *TNFA*(-308A>G, rs1800629), *IL-6* (-174G>C, rs1800795), *IL-6R* (+358A>C,rs8192284), *IL-10* (-592A>C, rs1800872, -1082 A>G, rs1800896), *MCP-1/CCL2* (+2518A>G, rs1024611) выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ, PCR-RT) с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПФ «ДНК-Технология»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов. При проверке работоспособности созданных тест-систем в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэн-

Таблица 1

Сравнительная демографическая и клинико-лабораторная характеристика двух групп больных из исследований РАДИКАЛ и РЕМАРКА

Параметры	РРА _{радикал} n=122	АЦЦП+РРА _{ремарка} n=69	P
Пол, ж/м	101/21	17/52	>0,05
Возраст, лет	49,7±12,8	51,6±12,3	>0,05
Длительность заболевания, мес.	7,5±6,1	3,8±1,6	<0,005
DAS28, баллы	5,6±1,2	5,8±1,8	>0,05
Уровень СРБ, мг/л	16,7±21,2	28,5±33,7	<0,005
Позитивность по АЦЦП, n (%)	75 (61,5)	66 (95,7)	<0,00005

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей генов *CTLA-4*, *IL-6R*, *IL-10* в группах РРА_{радикал}, АЦЦП+РРА_{радикал}, АЦЦП+РРА_{ремарка}

Генотипы и аллели	I гр. РРА РАДИКАЛ n=122	II гр. АЦЦП+РРА РАДИКАЛ n=74	III гр. АЦЦП+РРА РЕМАРКА n=69	I гр. vs II гр. P	I гр. vs III гр. P	II гр. vs III гр. P
<i>CTLA4</i> rs231775						
A/A	40 (32,8%)	20 (27,1%)	18 (26,1%)	>0,05	0,02	0,01
A/G	66 (54,1%)	41 (58,6%)	31 (44,9%)			
G/G	16 (13,1%)	13 (14,3%)	20 (29,0%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
A	146 (59,6%)	81 (54,7%)	67 (48,6%)	>0,05	0,03	0,04
G	98 (40,2%)	67 (45,3%)	71 (51,4%)			
<i>IL6R</i> rs8192284						
A/A	45 (36,9%)	26 (35,1%)	40 (58,0%)	>0,05	0,01	0,01
A/C	59 (48,4%)	36 (48,6%)	24 (34,8%)			
C/C	18 (14,8%)	12 (16,3%)	5 (7,2%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
A	149 (61,1%)	88 (59,5%)	104 (81,4%)	>0,05	0,005	0,01
C	95 (38,9%)	60 (40,5%)	34 (24,6%)			
<i>IL-10</i> rs1800872						
C/C	69 (56,6%)	41 (55,4%)	31 (44,9%)	>0,05	0,01	0,05
C/A	49 (40,2%)	30 (40,5%)	28 (40,6%)			
A/A	4 (3,3%)	3 (4,1%)	10 (14,5%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
C	187 (76,6%)	112 (75,7%)	90 (65,2%)	>0,05	0,02	0,05
A	57 (23,4%)	36 (24,3%)	48 (34,8%)			
Генотипы и аллели	I гр. РРА РАДИКАЛ n=122	II гр. АЦЦП+РРА РАДИКАЛ n=74	III гр. АЦЦП+РРА РЕМАРКА n=69	I гр. vs II гр. P	I гр. vs III гр. P	II гр. vs III гр. P
<i>CTLA4</i> rs231775						
A/A	40 (32,8%)	20 (27,1%)	18 (26,1%)	>0,05	0,02	0,01
A/G	66 (54,1%)	41 (58,6%)	31 (44,9%)			
G/G	16 (13,1%)	13 (14,3%)	20 (29,0%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
A	146 (59,6%)	81 (54,7%)	67 (48,6%)	>0,05	0,03	0,04
G	98 (40,2%)	67 (45,3%)	71 (51,4%)			
<i>IL6R</i> rs8192284						
A/A	45 (36,9%)	26 (35,1%)	40 (58,0%)	>0,05	0,01	0,01
A/C	59 (48,4%)	36 (48,6%)	24 (34,8%)			
C/C	18 (14,8%)	12 (16,3%)	5 (7,2%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
A	149 (61,1%)	88 (59,5%)	104 (81,4%)	>0,05	0,005	0,01
C	95 (38,9%)	60 (40,5%)	34 (24,6%)			
<i>IL-10</i> rs1800872						
C/C	69 (56,6%)	41 (55,4%)	31 (44,9%)	>0,05	0,01	0,05
C/A	49 (40,2%)	30 (40,5%)	28 (40,6%)			
A/A	4 (3,3%)	3 (4,1%)	10 (14,5%)			
	2n=244	2n=148	2n=138			
C	187 (76,6%)	112 (75,7%)	90 (65,2%)	>0,05	0,02	0,05
A	57 (23,4%)	36 (24,3%)	48 (34,8%)			

геру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM®310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы 17,0Ед/мл и 5,0Ед/мл, соответственно).

Статистический анализ проводился с использованием версии 17.0 статистической программы SPSS и версии 7 программы Epi Info. Использовали методы параметрического и непараметрического анализа результатов в зависимости от нормальности распределения количественных данных. Различия в распределении аллелей и генотипов между группами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

При анализе распределения генотипов и аллелей включенных в исследование генов в трех группах больных (**I гр.** – PPA_{радикал}, **II гр.** – АЦЦП+PPA_{радикал}, **III гр.** – АЦЦП+PPA_{ремарка}) были валидированы ассоциативные связи генов *RTPN22* и *TNFAIP3* с АЦЦП+PPA_{ремарка}. Полиморфизмы генов *IL6*, *MCP1*, *TNFA* не были ассоциированы с риском развития PPA групп **I**, **II**, **III**. В то же время частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *CTLA-4* (+49A>G,rs231775), *IL-6R*(+358A>C,rs8192284), *IL-10* (-592A>C,rs1800872) в группе АЦЦП+PPA_{ремарка} статистически значимо отличались от таковых в группах PPA_{радикал} и АЦЦП+PPA_{радикал} (табл.2), что, возможно, ассоциировано с высокой воспалительной активностью больных группы АЦЦП+PPA_{ремарка}.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи полиморфизмов генов *CTLA-4* (+49A>G,rs231775), *IL-6R*(+358A>C,rs8192284), *IL-10* (-592A>C,rs1800872) с высокой воспалительной активностью группы больных АЦЦП+PPA_{ремарка}.

Противоречивые данные о генах, ассоциированных с РА, полученные в различных зарубежных и отечественных исследованиях, могут быть связаны не только с этнической принадлежностью больных, но также и с выборками пациентов, которые могут отличаться по демографическим, клинико-лабораторным, инструментальным и т.д. параметрам при включении в исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. VanderHelm Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification in to distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):205. doi: 10.1186/ar2384.
2. Padyukov L., Seielstad M., Ong R.T. [et al.] A genome-wide association study suggests contrasting association sinACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):259–65. doi: 10.1136/ard.2009.126821.
3. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Федоренко Е.В., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Трофимов Д.Ю., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. *Молекулярная медицина*; 14 (1):15-21.
4. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В., Федоренко Е.В., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Трофимов Д.Ю., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. *Научно-практическая ревматология*; 54 (1):21-30.