

УДК [616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

**Особливості показників метаболізму кісткової тканини у хворих на
остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні з у хворих з
різним фенотипом**

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник
Харківський національний медичний університет

**Особливості показників метаболізму кісткової тканини у хворих на
остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні з у хворих з
різним фенотипом**

Резюме. *Мета дослідження.* Вивчення показників метаболізму кісткової тканини (МКТ) у хворих на ОА, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні у хворих з різним фенотипом, а також взаємозв'язок між показниками МКТ та рівнем прозапальних цитокінів. *Матеріали та методи.* Було обстежено 104 хворих поєднанні ОА та ЦД 2-го типу з різним фенотипом. *Результати та обговорення.* Встановлена наявність порушень МКТ у хворих на ОА та при поєднанні його з ЦД 2-го типу, але найбільш виразні зміни виявлені у хворих за наявності гіперглікемії та підвищеної масі тіла. Встановлено зв'язок показників МКТ з підвищеними рівнями прозапальних цитокінів. *Висновки.* Отримані дані дозволяють зробити висновки про певну роль системного запалення у порушенні метаболізму кісткової тканини, що може впливати на прогресування перебігу ОА.

Ключові слова: остеоартроз, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, показники метаболізму кісткової тканини.

Остеоартроз (ОА) — є одним з найчастіших захворювань суглобів у багатьох популяціях земної кулі. [1,2]. ОА найбільш часто зустрічається у людей середнього та похилого віку, характеризується періодичними загостреннями, наявністю больового синдрому різного ступеня виразності,

прогресуючим перебігом та призводить до деформації суглобів, зниження їх функції і погіршення якості життя хворих. [3].

За даними досліджень останніх років, ОА не слід розглядати як дегенеративний процес, а скоріше як анормальне ремоделювання суглобових тканин, обумовлене прозапальними медіаторами [4]. Кісткове ремоделювання – процес зі складним регулюванням, в основі якого лежить взаємодія двох клітинних ліній: остеобластів, що забезпечують утворення кістки, і остеокластів, що руйнують кісткову тканину [5]. У регуляції цього процесу бере участь ціла низка гормонів, факторів росту і цитокінів. Більшість авторів визнають, що ключову роль у регуляції метаболізму кісткових клітин відіграє молекулярна тріада: остеопротегерин/рецептор, що активує фактор транскрипції NF κ B/ліганд цього рецептора (OPG/RANK/RANKL) [6].

Виявлено, що прискорення метаболічних процесів в субхондральній кістці (СХК) при ОА [7] призводить до неповноцінної мінералізації кістки і зниження її біомеханічних властивостей [8]. Процес ремоделювання СХК супроводжується надлишковим синтезом ендотеліального фактора судинного зростання та призводить до судинної інвазії в глибокі шари суглобового хряща. Наслідком цього процесу є активація хондроцитів, що синтезують широкий спектр медіаторів цитокінів, простагландинів, лейкотриєнів та факторів росту, що призводять до деградації суглобового хряща [9, 10, 11]. Таким чином, створюються ідеальні умови для ремоделювання матриксу суглобового хряща.

Відмічено, що значний вплив на обмінні процеси в кістковій тканині надає ціла низка метаболічних факторів ризику, зокрема ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія та гіперглікемія [12]. Джерелом багатьох прозапальних цитокінів є адипоцити [13], які викликають вивільнення матричних анаболічних ферментів і стимулюють синтез компонентів позаклітинного матриксу, таких як протеоглікани та колаген II типу [14], а згодом або прискорюють деградацію хряща, або індукують кісткову резорбцію [15]. Основними цитокінами, залученими в патогенез ОА, є ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6 [16]. ФНП- α , ІЛ-1 β і RANKL конкурентно підвищують NF κ B-активність у клітинах-мішенях, що є причиною

посилення запалення і/або кісткової деструкції [17,18]. IL-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеокласти, що зменшує інтенсивність формування кісткової тканини. Гіперглікемія негативно впливає на хрящову тканину через процеси, опосередковані оксидативним стресом і впливом кінцевих продуктів глікерування (AGEs), які викликають дисфункцію хондроцитів, порушення жорсткості матриці суглобового хряща та деструкцію СХК [19]. Золотим стандартом серед маркерів кісткоутворення на даний час визнають дослідження остеокальцину [20], паратиреоїдного гормону (ПТГ), лужної фосфатази, кальцитоніну, вітаміну D та його метаболітів [21].

Треба зазначити, що на розвиток ОА впливає не тільки суглобовий хрящ, а й СХК, яка відповідає за розвиток субхондральних змін, остеофітозу, а, врешті-решт, і склерозу [22,23]. Ще два десятиріччя тому було визначено відповідальну роль СХК у початкових патофізіологічних змінах при ОА, але до сьогодні порушенню СХК не приділялося достатньо уваги. [24]. Не менш важливим є зв'язок ОА з низкою метаболічних порушень, які характерні для цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ожиріння. Однак, необхідні подальші дослідження для вивчення ролі маркерів метаболізму кісткової тканини при поєднаному перебігу ОА та ЦД 2-го типу.

Мета дослідження - вивчення показників метаболізму кісткової тканини (МКТ) у хворих на ОА, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні з у хворих з різним фенотипом, а також взаємозв'язок між показниками МКТ та рівнем прозапальних цитокінів.

Матеріали та методи дослідження.

В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» було обстежено 104 хворих. Усі хворі були розподілені на 3 групи. 1-ша група - 21 хворий на ОА, 2-га група - 20 хворих на ЦД 2-го типу та 63 хворих при поєднанні цих патологічних станів, що були розподілені на підгрупи – 3-а, що складалась із 28 хворих з нормальною масою тіла і 3-б - 35 хворих на ожиріння.. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Клінічне обстеження пацієнтів включало аналіз скарг, збір анамнезу, фізикальний огляд та оцінку антропометричних показників - зросту, маси тіла, обхвату талії (ОТ), обхвату стегон (ОС), визначення індексу маси тіла ($IMT = \text{вага (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$) та співвідношення ОТ/ОС.

Діагноз ОА встановлювали на основі скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних й інструментальних досліджень згідно з діагностичними критеріями наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. та American College обстеження пацієнтів. Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали відповідно з класифікацією J.H.Kellgren та J.S.Lawrens. Для оцінювання наявності та активності запального процесу в суглобах визначали рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові за латексним методом, остеосоційованих елементів (Ca, P, Mg) біохімічним методом, визначення рівня остеокальцину, кальцитоніну, IL-1 β та ФНП- α проводилось імуноферментним методом.

Діагностику ЦД 2-го типу та МС проводили згідно з критеріями Міжнародної Федерації Діабету (IDF, 2005). Верифікація діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводилась на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2 типу (2012).

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовувався критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовувався критерій Шاپіро—Уїлка). Тому що більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, в якості описових статистичних характеристик використовувалися як параметричні, так і непараметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховувалися вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень – стандартні похибки середнього і квартилі. Для здійснення двовибіркових порівнянь значень кількісних показників в групах, що визначалися діагнозом, ступенем НФС чи наявністю підвищення СРП,

використовувався критерій Манна—Уїтні. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників в трьох групах використовувався непараметричний дисперсійний аналіз Краскала—Уолліса з наступними попарними порівняннями груп за допомогою двовибіркового критерію Манна—Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Оцінка сили взаємозалежності між ІЛ-1 β , ФНП- α , показниками МКТ проводилася методами кореляційного аналізу, а саме обчислювалися рангові кореляції Спірмена (r) та (або) Кендалла (τ). Порівняння частот наявності чоловіків та жінок у досліджуваних групах виконувалось за допомогою біноміального критерію та показало повну однорідність груп за статтю. Усі обчислення проводились за довірчої ймовірності 95%, тобто за отримання обчислених значень $p < 0,05$, результати вважалися статистично значущими. Більшість обчислень проводилася з використанням програмного пакету StatSoft Statistica версія 10.0.

Результати та їх обговорення.

За останніми дослідженнями було виявлено значну роль порушень метаболізму субхондральної кістки у розвитку ОА, тому нами було проведено вивчення показників метаболізму кісткової тканини, а саме: було визначено рівень остеокальцину, кальцитоніну, а також рівень остеосоцієтованих елементів (Ca, P, Mg), отримані дані наведено в таблиці 1. В останній колонці таблиці 1 наведено результати перевірки статистичної значущості розбіжностей значень показників МКТ між п'ятьма досліджуваними групами пацієнтів.

Таблиця 1

Показники метаболізму кісткової тканини у хворих на остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні залежно від трофологічного статусу та в контрольній групі здорових осіб

Показник	Контрольна група n = 20	1 група ОА n = 21	2 група ЦД 2 типу n = 20	3-а група ОА + ЦД 2 типу з нормальною масою тіла n = 28	3-б група ОА + ЦД 2 типу з ожирінням n = 35	Статистична значущість розбіжностей ^x

Остеокальцин, нг/мл Ме [LQ; UQ]	30,1 [28,5; 32,25]	44,4 [37,8; 50,1] °⊕‡	11,3 [9,2; 20,9] *#	15,8 [12,05; 20,3] *#	12,5 [9,7; 15,6] *#	H(4,124)= 70,60, p=0,0000 < <0,05
M ± m	29,89 ± 0,85	43,68 ± 2,26	15,27 ± 1,94	16,08 ± 1,05	15,49 ± 1,49	
Кальцитонін, пг/мл Ме [LQ; UQ]	17,15 [15,15; 22,6]	8,9 [7,9; 16,2] °⊕‡	26,6 [21,2; 33,1] *#	25,35 [20,05; 27,05] *⊗	29,1 [26,7; 31,2] *#	H(4,124)= 63,53, p=0,0000 < <0,05
M ± m	18,78 ± 0,95	11,19 ± 1,03	26,07 ± 1,76	23,02 ± 1,16	28,57 ± 0,88	
Са, ммоль/л Ме [LQ; UQ]	2,4 [2,3; 2,4]	2,2 [2,2; 2,5] ⊕‡	2,5 [2,2; 2,6] *	2,4 [2,2; 2,5] ⊗	2,5 [2,5; 2,6] °#	H(4,124)= 40,68, p=0,0000 < <0,05
M ± m	2,38 ± 0,01	2,29 ± 0,03	2,42 ± 0,04	2,35 ± 0,03	2,50 ± 0,02	
Р, ммоль/л Ме [LQ; UQ]	1,06 [0,99; 1,19]	0,95 [0,9; 1,0] °⊕‡	1,33 [1,28; 1,39] *⊗#	1,30 [1,27; 1,32] *#	1,24 [1,2; 1,3] *#	H(4,124)= 72,09, p=0,0000 < <0,05
M ± m	1,07 ± 0,03	0,98 ± 0,04	1,36 ± 0,03	1,28 ± 0,01	1,23 ± 0,01	
Mg, ммоль/л Ме [LQ; UQ]	0,925 [0,785; 1,0]	1,02 [0,93; 1,1] °⊕‡	0,83 [0,74; 0,93] *	0,795 [0,69; 0,925] *	0,72 [0,69; 0,92] *	H(4,124)= 30,36, p=0,0000 < <0,05
M ± m	0,89 ± 0,03	1,03 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,82 ± 0,03	0,79 ± 0,02	

Примітка: × Обчислене значення критерію Краскела—Уолліса (H) та його значущість (p)

* – статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ОА;

° – статистично значуща відмінність від групи з ОА поєднаним з ЦД 2-го типу;

⊗ – статистично значуща відмінність від групи з ОА поєднаним з ЦД 2-го типу та з ожирінням;

‡ – статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ЦД 2-го типу;

– статистично значуща відмінність від контрольної групи.

Як бачимо, у цілому між усіма п'ятьма групами значення всіх наявних показників розрізняються. Для більш детального дослідження було проведено порівняння між усіма парами груп пацієнтів і здорових осіб. При цьому виявлено, що значно вищі значення остеокальцину спостерігаються в групі здорових осіб і групі з ізольованим перебігом ОА порівняно з групами пацієнтів, у яких діагностовано ЦД 2-го типу (рис. 1).

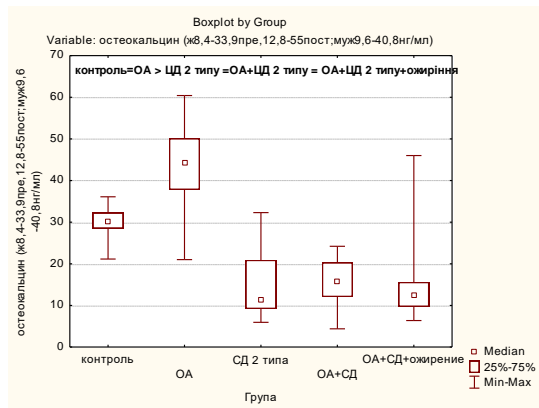


Рис.1. Графік розмаху значень остеокальцину (нг/мл) у досліджуваних групах пацієнтів

Було відмічено достовірне зниження рівня остеокальцину порівняно з групою контролю у 2 групі ($p=0,00013$), у 3-а ($p=0,00118$) та 3-б ($0,00003$). Тобто для остеокальцину справедливим є наступний ряд переваг:

$$\text{Контроль} = \text{ОА} > \text{ЦД2} = \text{ОА} + \text{ЦД2} = \text{ОА} + \text{ЦД2} + \text{ожиріння}$$

За результатами низки досліджень з вимірювання рівня маркерів кісткового утворення і кісткової резорбції, у сироватці крові хворих на ОА було виявлено значне підвищення синтезу остеокальцину, остеопонтину, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР- β , тим часом як експресія рецепторів паратиреоїдного гормону, навпаки, була значно знижена. Отже, порушення циклу ремоделювання на будь-якому з описаних етапів може призвести до тієї чи іншої патології кісткового формування. Ці дані підтверджує наявність більш високого рівня остеокальцину в групі з ізольованим перебігом ОА порівняно з групою контролю. Однак рівень остеокальцину у хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу був достовірно нижчим, ніж при ізольованому перебігу ОА, що може свідчити на користь того, що у хворих на ЦД 2 типу не відбувається підвищеного кісткового утворення, тобто процеси резорбції переважають над процесами кісткоутворення, відповідно перебіг ОА у цих хворих супроводжується витонченням СХК, руйнуванням матриксу хряща, зниженням синтезу глікозаміногліканів

Попарні розбіжності в значеннях інших показників метаболізму кісткової тканини між досліджуваними п'ятьма групами були менш

виразними, що не дозволяло сформувати єдиний ряд переваг для них. Так, наприклад, за значеннями кальцитоніну виявлено значущі розбіжності між групами з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу, при цьому його значення зростали за наявності ожиріння, було відзначено значущу різницю між групами 3-а і 3-б ($p=0,02785$), але водночас не виявлялося значущих розбіжностей і між групами 2 та 3-а, а також між контрольною групою та групою із поєднаним перебігом ОА і ЦД 2-го типу (рис. 2). Тобто, можна зробити висновок, що на підвищення рівня кальцитоніну більше впливає наявність ЦД 2-го типу та ожиріння, ніж наявність ОА.

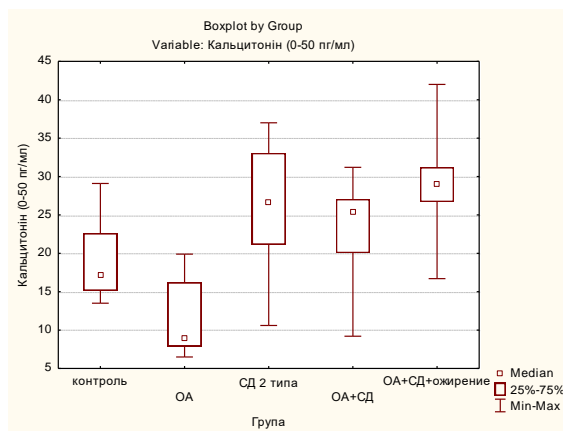


Рис.2. Графік розмаху значень кальцитоніну (пг/мл) у досліджуваних групах пацієнтів та результати перевірки статистичної значущості розбіжностей між групами.

Значуща відмінність за вмістом кальцію від контрольної групи підтверджувалася тільки для пацієнтів з найбільш ускладненим діагнозом, тобто 3-б групи ($p=0,00052$). Водночас виявлено значущі розбіжності за вмістом цього мікроелементу між групами з ізольованим перебігом ОА та ізольованим перебігом ЦД 2-го типу ($p=0,03152$), а також відмінність групи 3-б від групи 3-а ($p=0,00004$) та від групи 1 ($p=0,00001$) (рис. 3).

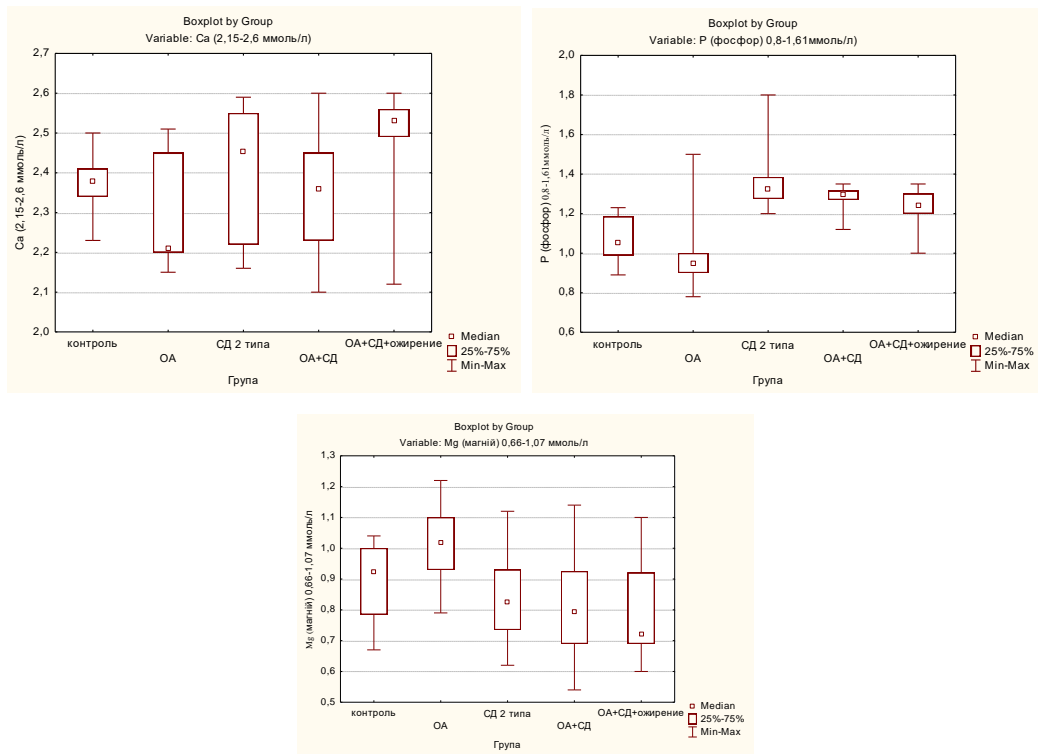


Рис. 3. Графік розмаху вмісту кальцію, фосфору та магнію (ммоль/л) у кістковій тканині в пацієнтів досліджуваних груп

За вмістом фосфору було виявлено статистично значущу різницю між групами з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу. При цьому значення цього показника значущо не відрізнялися в групах з ізольованим перебігом ЦД 2-го типу та ЦД 2-го типу поєднаним з OA. Також не було виявлено значущої розбіжності між групами 3-а та 3-б, хоча вона підтверджувалася для груп 2 та 3-б ($p=0,034$)(рис. 3). При вивченні вмісту магнію було виявлено, що за цим показником контрольна група значущо не відрізнялася від жодної з груп. При цьому з'ясовано, що за вмістом магнію немає значущої різниці і між групами з ЦД 2-го типу (групи 2, 3-а і 3-б). Тим часом виявлено, що в групі з ізольованим перебігом OA рівень магнію значно вищий, ніж у групах, де OA поєднується із ЦД 2-го типу ($p=0,0002$) та ЦД 2-го типу й ожирінням ($p=0,00001$) (рис. 3).

Однією з цілей нашого дослідження було визначення рівня цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β) у сироватці крові обстежуваних. Відмічено достовірне підвищення досліджених цитокінів у всіх обстежених хворих порівняно з групою контролю ($p<0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень цитокінів та СРП у хворих на остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні залежно від фенотипу статусу та у контрольній групі здорових осіб

Показник	Контрольна група n=20	1 група ОА n=21	2 група ЦД 2 типу n=20	3-а група ОА + ЦД2 з нормальною масою тіла n=28	3-б група ОА + ЦД2 ожирінням n=35	Статистична значущість розбіжностей [×]
ФНП-α, пкг/мл Me [LQ; UQ]	23,0 [16,5; 28,5]	58 [55; 63] ⊗#	43 [37; 48] °⊗	74,5 [67,0; 79,5] ⊗‡#	90 [84; 96] *°‡#	H(4,124) =111,2, p=0,000 0< <0,05
M ± m	23,10 ± 1,62	59,05 ± 1,28	43,80 ± 1,69	73,54 ± 1,65	90,06 ± 1,14	
ІЛ-1β, пкг/мл Me [LQ; UQ]	29,5 [23; 35]	55 [49; 63] ⊗#	51 [49; 52] ⊗#	69 [53; 78] ⊗#	82 [77; 88] *°‡#	H(4,124) =93,54, p=0,000 < <0,05
M ± m	28,80 ± 1,63	57,29 ± 1,93	51,95 ± 1,69	65,86 ± 2,40	82,97 ± 1,40	
СРП, Me [LQ; UQ]	0,0 [0,0; 0,0]	12 [6,4; 12] #	3,2 [0,0; 9,2] °⊗	12,0 [6,4; 24] ‡#	12 [12; 24] ‡#	H(4,124) =50,78, p=0,000 < <0,05
M ± m	0,0	11,4±1,79	5,1±1,04	14,61±1,99	17,42±11,76	

Примітка: * Обчислене значення критерію Краскела—Уолліса (H) та його значущість (p)
– статистично значуща відмінність від контрольної групи.
* – статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ОА;
° – статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним з ЦД2;
⊗ – статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним з ЦД2 та з ожирінням;
‡ – статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ЦД2;

При порівнянні рівнів цитокінів між усіма п'ятьма групами було визначено статистичні значущості розбіжності. При парних множинних групових порівняннях виявлено, що рівень ІЛ-1β більш достовірно вищий, ніж у групі контролю, у групах з ізольованим перебігом ОА (p=0,00153), з ізольованим перебігом ЦД 2-го типу (p=0,0452) та з поєднаним перебігом цих захворювань (p=0,00000<0,05), однак треба зазначити, що рівень його значно не відрізняється між собою у цих групах (рис. 4). Найбільший внесок вагу у підвищення рівня ІЛ-1β робить наявність ожиріння, що підтверджує найвищий

рівень цього цитокіну у групі 3-б з поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та ожиріння, і достовірно відрізняється від контрольної групи ($p=0,00000<0,05$), 1-ої ($p=0,00000<0,05$), 2-ої ($p=0,00000<0,05$) та 3-а ($p=0,0075$) груп.

Рівень ФНП- α також був вищий у досліджуваних групах при порівнянні з групою контролю, але в групі з ЦД 2-го типу він не був достовірно значущим. Водночас рівень ФНП- α у групах пацієнтів, що страждали на ОА, був значно вищий, ніж у контрольній групі ($p=0,00222$). Крім того, виявлено значущу різницю між рівнем цього цитокіну в групах з ізольованим перебігом ЦД 2-го типу та при поєднанні його з ОА ($p=0,00025$), та ОА і ожирінням ($p=0,00000<0,05$), а також достовірно вищий рівень у хворих 3-б групи у порівнянні з 1 групою ($p=0,00000<0,05$). Слід зазначити, що не було знайдено значущої різниці у рівні ФНП- α між групами з ізольованим ОА, ізольованим ЦД 2-го типу і з поєднаним перебігом цих захворювань (між групами 1 і 2 та 2 і 3-а; рис.4).

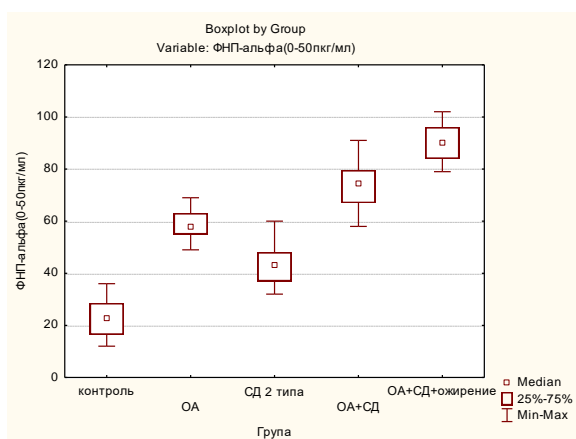


Рис. 4. Графік розмаху значень ФНП- α у досліджуваних групах пацієнтів

Рівень СРП у групах хворих був значно вищий, ніж у контрольній групі, але не всі ці значення були достовірно вищими. Так, за рівнем СРП група з ізольованим перебігом ОА значно відрізнялася лише від контрольної групи ($p=0,00057$). Група з ізольованим перебігом ЦД 2-го типу достовірно від здорових осіб за рівнем цього цитокіну достовірно не відрізнялася, як і від групи з ізольованим перебігом ОА, проте для неї значущими виявилися відмінності від груп 3-а ($p=0,00057$) та 3-б ($p=0,00057$)

При виявленні залежності між рівнем активності цитокінів і

показниками МКТ обчислювалися рангові кореляції між цими показниками. Для більшості показників обчислювалися коефіцієнти кореляції Спірмена (r), але для оцінки сили зв'язку СРП із показниками МКТ використовувався коефіцієнт кореляції Кендалла (τ), що було обумовлено доволі бідною шкалою значень вимірювання СРП. У групі пацієнтів з ізольованим перебігом ОА виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α і остеокальцином ($r=-0,698$, $p=0,000430<0,05$), а також помітну негативну кореляцію між остеокальцином і ІЛ-1 β ($r=-0,59$, $p=0,004522<0,05$). Крім того, рівень остеокальцину в цій групі був дещо слабше негативно пов'язаний також із СРП ($\tau=-0,41$, $p=0,010151<0,05$). ІЛ-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеокласти, що зменшує інтенсивність формування кісткової тканини. Зниження під його впливом концентрації остеокальцину призводить до руйнування СХК [26].

У групі пацієнтів з ізольованим перебігом ЦД 2-го типу виявлено помірні негативні кореляції остеокальцину з цитокінами ІЛ-1 β ($r=-0,57$, $p=0,008151<0,05$) і СРП ($\tau=-0,51$, $p=0,001533<0,05$). Крім того, виявлено помірні позитивні кореляції рівня фосфору із цитокінами ФНП- α ($r=0,555976$, $p=0,010913<0,05$) і ІЛ-1 β ($r=0,46$; $p=0,039352<0,05$). Помірна (майже слабка) позитивна кореляція виявлена між СРБ і кальцієм ($\tau=0,399$; $p=0,013913<0,05$). У групі з поєднаним перебігом ОА і ЦД 2-го типу кореляція між остеокальцином і ІЛ-1 β стає значно більшою порівняно із групами ізольованого перебігу цих захворювань і сягає рівня високої ($r=-0,71$, $p=0,000023<0,05$). Кореляція між остеокальцином і ФНП- α помірна ($r=-0,52$, $p=0,004886<0,05$). Також наявна значна слабка кореляція між остеокальцином і СРП ($\tau=-0,33$; $p=0,014710<0,05$). Кореляційних зв'язків рівня активності цитокінів з іншими показниками метаболізму кісткової тканини в групі 3-а не виявлено.

Найбільше значущих кореляційних зв'язків виявлено в групі 3-б. Крім того, вони також були більшими і за силою, ніж в інших групах та тих, що були

оцінені за всією вибіркою в цілому (табл. 3).

Таблиця 3.

Кореляційні зв'язки між показниками рівня активності цитокінів і показниками метаболізму кісткової тканини у групі пацієнтів із поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу і ожирінням.

Показники	r/τ	p	сила взаємозв'язку
ФНП-α (пкг/мл) & остеокальцин (нг/мл)	-0,7799	0,00000	сильний
ІЛ-1β & остеокальцин (нг/мл)	-0,7461	0,00000	
ФНП-α (пкг/мл) & Са (ммоль/л)	0,6684	0,00001	помітний
ІЛ-1β & Са (ммоль/л)	0,5921	0,00018	
ФНП-α (пкг/мл) & Кальцитонін (пг/мл)	0,5603	0,00046	
ФНП-α (пкг/мл) & Mg (ммоль/л)	-0,4730	0,00411	
СРП & остеокальцин (нг/мл)	-0,4634	0,00009	
ІЛ-1β & Кальцитонін (пг/мл)	0,4561	0,00589	
СРБ & Кальцитонін (пг/мл)	0,4187	0,00040	
ФНП-α (пкг/мл) & Р (фосфор, ммоль/л)	-0,3981	0,01785	помірний
СРП & Са (ммоль/л)	0,3559	0,00264	
ІЛ-1β & Р (фосфор, ммоль/л)	-0,3525	0,03782	

Найбільш сильними були взаємні залежності між остеокальцином і цитокінами ФНП-α та ІЛ-1β. ФНП-α і RANKL конкурентно підвищують Nfκβ-активність у клітинах-мішенях, що призводить до посилення запалення і/або кісткової деструкції [17,18].

Між списками показників активності цитокінів і показників МКТ також була обчислена канонічна кореляція для оцінки сили та значущості множинного зв'язку між ними. Результати канонічного аналізу дозволяють стверджувати, що між цитокінами і характеристиками метаболізму кісткової тканини існує значущий зв'язок (канонічна кореляція=0,52; p=0,000044<0,05), найбільший внесок до якого з показників активності цитокінів дає ІЛ-1β, а з показників метаболізму кісткової тканини – рівень остеокальцину.

Висновки.

1. Виявлено порушення показників МКТ у хворих на ОА та при поєднанні його з ЦД 2-го типу та ожирінням.

2. У хворих з поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та ожирінням було виявлено найбільш значуще підвищення рівня цитокінів.

3. Виявлені значущі кореляційні зв'язки між рівнем прозапальних цитокінів та показниками МКТ, найбільша кількість і значущість яких була у хворих з коморбідною патологією.

Отримані дані про взаємозв'язок між рівнями показників МКТ та цитокінів у хворих на ОА та при поєднанні його з ЦД 2-го типу, свідчать про вплив медіаторів запалення на прогресування змін у СХК, які можуть обумовлювати прогресування розвитку ОА, але ці припущення потребують подальшого вивчення.

Перелік літератури:

- Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Р.М. Балабанова // Совр ревматол. - 2011.-№1.- С.58–62.
2. Балабанова Р.М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. - 2014. - №2. - С. 92-95
 3. Алексеева Л.И. Перспективные направления терапии остеоартроза. / Л.И.Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. - 2014. - №3(52).- С.247-250
 4. Loeser R.F. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ / R.F. Loeser, S.R. Goldrinn, C.R. Scanzello [et al.] // Arthritis Rheum. - 2012. – Vol. 64 (6). – P. 1697–1707.
 5. Картамышева Н. Н. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий: лит. Обзор / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова // Нефрология и диализ. - 2004. - №1. - С. 43 -46.
 6. Upton A.R. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage / A.R. Upton, C.A. Holding, A.A. Dharmapatn, D.R. Haynes // Rheumatol Int. - 2012. – Vol. 32(2). – P. 535–40.
 7. Kwan Tat. S. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? / Tat. S. Kwan, D. Lajeunesse, J.P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // Best Pract Res Clin Rheumatol. - 2010. – Vol.24 (1). – P. 51–70.

8. Sanchez C. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. / C. Sanchez, M.A. Deberg, A. Bellahcene [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2008. – Vol.58. – P. 442–455.
9. Chan T.F. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. / T.F. Chan, D. Couchourel, E. Abed [et al.] // *J Bone Mineral Res.* - 2011. – Vol.26 (7). – P.1399–410.
10. Паньків В.І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В.І. Паньків // *Практична ангіологія.* - 2012.- №5-6 (55).- <http://angiology.com.ua/articles/?cat=lecture>
11. Pacifici R. Role of T-cells in ovariectomy induced bone loss-revisited / R. Pacifici // *J Bone Miner Res.* - 2012. – Vol.27 (2). – P. 231–239.
12. Yoshimura N. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka, S. Tanaka [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* - 2012. - Vol. 20, Issue 11. – P.1217–1226.
13. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. / D. Lajeunesse // *Osteoarthritis and cartilage/OARS. Osteoarthritis Res Soc.* - 2004. – Vol. 12. – P.S34–S38,
14. Hashimoto M. Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis / M. Hashimoto, T. Nakasa, T. Hikata, H. Asahara // *Med Res Rev.* - 2008. – Vol. 28. – P. 464–481
15. Hoff P. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes / P. Hoff, F. Buttgerit, G.R. Burmester [et al.] // *Int Orthop.* - 2013. – Vol.37. – P. 145–151.
16. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding // *Osteoarthritis and Cartilage.*- 2015. – Vol.23, №1. - P.22-30.
17. Franchimont N. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNF α and is partially mediated by TNF α -converting enzyme in osteoblast-like cells. / N.

- Franchimont, C. Lambert, P. Huynen [et al.] // *Arthr Rheum.* - 2005. – Vol.52. – P. 84–93.
18. Marcu K.B. NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA / K.B. Marcu, M. Otero, E. Olivotto, R.M. Borzi, M.B. Goldring // *Curr Drug Targets.* – 2010. – Vol. 11. – P. 599–613.
19. Hiraiwa H. Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees./ H. Hiraiwa, T. Sakai, H. Mitsuyama [et al.] // *Inflamm Res.* - 2011. – Vol. 60. – P. 1039–1048
20. Бахарев И.Г. Актуальность проблемы диабетической остеопении. / И.Г. Бахарев // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 9. — С. 24-25.
21. Мануленко В.В. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. / В.В. Мануленко, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко // *Международный эндокринологический журнал.* - 2010. -№3(27).
22. Felson D.T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. / D.T. Felson // *Arthritis Res Ther.* - 2009. – Vol. 11. - P. 203.
23. Mastbergen, S.C. Changes in subchondral bone early in the development of osteoarthritis / S.C. Mastbergen, F.P. Lafeber // *Arthritis Rheum.* - 2011. – Vol.63. – P. 2561–2563.
24. Hayami T. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis / T. Hayami, M. Pickarski, Y. Zhuo [et al.] // *Bone.* - 2006. – Vol. 38. – P. 234–243.
25. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010) Остеоартроз. Практична настанова — 3-тє вид., доп., зі змінами. МОРІОН, Київ, 608 с.
26. Ren K. Role of IL-1 beta during pain and inflammation / K. Ren, R. Torres // *Brain Res Rev.* - 2009. – Vol.60. – P. 57–64.
27. Aigner T. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis — structure, chaos and senescence. / T. Aigner, S. Söder, P.M. Gebhard [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Rheum.* - 2007. - №3. - P.391–399.

w

w

.

m

Метаболические нарушения у больных с сочетанным течением остеоартроза и сахарного диабета 2 типа.

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Цель исследования. Изучение причинных факторов прогрессирования метаболических нарушений в суставе у больных остеоартрозом (ОА) и при сочетании его с сахарным диабетом 2 типа. *Материалы та методы.* Было обследовано 84 больных (20 мужчин и 64 женщины) средний возраст составил $57,03 \pm 0,70$ лет с ОА, та при сочетании ОА и сахарного диабета 2 типа. *Результаты та обсуждение.* Установлена большая выраженность рентгенологических изменений и недостаточность функции суставов у больных при наличии гипергликемии, дислипидемии и повышенной массе тела. Установлена связь метаболических изменений с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. *Выводы.* Полученные данные позволяют сделать выводы о влиянии инсулинорезистентности, дислипидемии и абдоминального ожирения на дисбаланс цитокинов и развитие системного воспаления у больных с ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, цитокины.

Metabolic abnormalities in patients with combined course of osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus.

Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O.

Resume. The purpose of the study was to study of the causal factors of progression of metabolic disorders in the joint in patients with osteoarthritis (OA) and its combination with type 2 diabetes mellitus. *Materials and methods.* The investigation involved 84 patients (20 men and 64 women), mean age $57,03 \pm 0,70$ years with OA and its combination with type 2 DM. *Results and discussion.* Large

severity of radiographic changes and the lack of joint function in patients with hyperglycemia, dyslipidemia, and obesity were found. The connection between the metabolic changes with increased levels of proinflammatory cytokines was determined. *Conclusions.* The data obtained allow to draw conclusions about the impact of insulin resistance, dyslipidemia, and abdominal obesity to the imbalance of cytokines and the development of systemic inflammation in patients with OA.

Key words: osteoarthritis, type 2 diabetes, metabolic syndrome, cytokines.