УДК: 616. 71 /. 72 – 002 – 007. 234 – 008. 6 – 056. 257 – 092.

**ПРОГРЕДІЄНТНІСТЬ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ**

**Л.М. Пасієшвілі, К.І. Терешкін**

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи**: визначення впливу гормональної активності жирової тканини та поліморфізму *Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410* гена рецепторів вітаміну D *(VDR*) на формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартрозом (ОА) та ожирінням.

**Матеріали та методи**. Обстежено 96 пацієнтів молодого віку (до 45 років) з сукупним перебігом ОА та ожиріння і 34 особи з ОА без ожиріння. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетлє або індекс маси тіла (ІМТ). Оцінку функціонального стану опорно-­рухового апарату та аналіз показників альго-функціональної активності визначали при використанні тест-опитувальника WOMAC. Вимірювання МЩКТ проводили за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DЕXA) на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). В сироватці крові визначали вміст апеліну-13 (методом ІФА) з використанням набору реактивів «Human» (Німеччина). Поліморфізм гену досліджували в геномі людини методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою набору *VDR* *(Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410)* «Мутація рецептора вітаміну D». Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп’ютерного пакета прикладних програм Stata 12.1; статистичну обробку – з використанням W-критерію Шапіро-Уілка, Пірсона, а однорідність дисперсій – критерію Левена.

**Результати та їх обговорення**. Визначено збільшення рівню адіпокіну апеліну-13 в сироватці крові означених пацієнтів, вміст якого залежав від рентгенологічної стадії захворювання та показників альго-функціональної активності за індексом WOMAC та не мав залежності від ІМТ. Також встановлено, що переважна більшість пацієнтів молодого віку з ОА та надлишковою вагою або ожирінням мала несприятливий генотип ВВ гену рецептора вітаміну D, що проявлялося більш тяжкими рентгенологічними стадіями захворювання, розвитком остеопенічних станів та збільшенням вмісту апеліну.

**Висновки.** Серед пацієнтів на остеоартроз та ожиріння доволі часто (45,8%) проти групи контролю (11,5%) зустрічається несприятливий варіант генотипу ВВ мутації G63980A гену рецептора вітаміну D *(VDR)*, що підтверджується у таких пацієнтів рентгенологічним прогресуванням ураження суглобів та формуванням остеопенічних станів (75,9%). Перебіг остеоартрозу у осіб молодого віку з надлишковою вагою або ожирінням відбувається на тлі підвищення рівню адипоцитокіну апеліну, вміст якого різниться в залежності від поліморфних варіантів гену *VDR*, не залежить від ступеню ожиріння, але має залежність від рентгенологічної стадії захворювання.

**Ключові слова**: остеоартроз, апелін, ген рецепторів вітаміну D, остеопороз.

**Вступ**. Розвиток вторинного остеопорозу (ОП) на теперішній час розглядається як патогенетично обумовлене ускладнення при багатьох захворюваннях внутрішніх органів. При цьому мова йде не тільки про виникнення такої нозології у осіб похилого віку, але і серед молоді, що пов’язують з наявністю захворювань, формування і перебіг яких відбувається з порушеннями кальцієво-фосфорного обміну. Виділено понад 150 хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів, які в той, чи іншій мірі пов’язані з участю іонів кальцію в перебігу означених нозологічних форм [1]. Тобто, ці хвороби є потенційно небезпечними для формування вторинного ОП. Серед таких захворювань розглядають цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, захворювання травного тракту (хронічний панкреатит, хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт), ревматоїдний артрит тощо.

На теперішній час є багато наукових праць, в яких визначається роль ожиріння при поєднанні з іншими захворюваннями внутрішніх органів [2]. Така увага до надлишкової ваги та ожиріння обумовлена збільшенням кількості населення в усьому світі з означеними негараздами та тим впливом ожиріння, що констатується при багатьох коморбідних станах. Однак, немає однозначної думки щодо впливу ожиріння на формування вторинного ОП. З одного боку є припущення, що надлишкова вага на початкових етапах її накопичення захищає організм від формування ОП, але при ожирінні 3 стадії її розглядають як фактор, що сприяє його формуванню [3]. В той же час, не тільки ожиріння слід розглядати як можливий «гарант» або предиктор формування остеопенічних станів. Слід розрізняти вплив його в залежності від захворювання, що з ним поєднується.

Низкою дослідників встановлено, що при наявності остеартрозу (ОА) ураження кісткової тканини не обмежується тільки хрящовою поверхнею суглоба та його складовими, а одночасно відбувається перебудова та зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [4]. Такі зміни можуть виникати навіть у молодому віці, що пов’язують з генетичною схильністю до таких ускладнень.

Встановлено 9 генів-кандидатів, поліморфізм яких може сприяти ранньому формуванню вторинного остеопорозу, серед яких одне з провідних місць належить мутації G63980A гену рецептора вітаміну D *(VDR)* [5]. Доведено, що зміна поліморфізму гена з переважанням мінорного алелю В є можливим фактором, що набуває своєї чинності при певних клінічних обставинах [6]. Тобто, формування ряду захворювань внутрішніх органів, при яких може проявитися несприятливий алель гену рецепторів вітаміну D, є потенційно провокаційним щодо нестачі всмоктування означеного вітаміну, тим самим може провокувати розвиток остеопенічних станів.

**Метою** роботи було визначення впливу гормональної активності жирової тканини та поліморфізму гена рецепторів вітаміну D *(VDR*) на формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням.

**Матеріали та методи дослідження**. Під спостереженням знаходилося 96 пацієнтів з ОА, який перебігав на тлі надлишкової ваги або ожиріння (основна група). Вік хворих в середньому по групі дорівнював 35,5±0,9 років; серед обстежених переважали жінки (72 – 75%). З метою визначення впливу ожиріння на перебіг ОА була виділена група порівняння – 34 особи з ОА та нормальною вагою, аналогічної вікової категорії із реципрокним статевим розподілом (середій вік склав 35,3±0,8 років). До контрольної групи увійшло 96 практично здорових осіб, відповідних за основними показниками виділеним групам, що дозволило порівняти поліморфний розподіл за геном *VDR.*

 Верифікація діагнозу проводилась за оцінкою скарг, даних анамнезу, лабораторних показників та інструментальних методів дослідження (рентгенографія суглобів, денситометрія), на підставі наказу МОЗ України від 12.10.2006 року «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004) та критеріїв, запропонованих Американською колегією ревматологів (ACR 1986 р.) та EULAR 2010 р. перегляду [7, 8, 9].

За локалізацією уражених суглобів пацієнти були представлені наступним чином: зміни в колінних суглобах мало 53 пацієнта (55,2%); кульшових суглобів – 29 осіб (30,2%); поєднання колінних, кульшових та інших суглобів – 14 (14,6%). В групі порівняння такий розподіл відповідав 55,6%, 22,2% та 22,2% відповідно.

Оцінку функціонального стану опорно-­рухового апарату та аналіз показників альго-функціональної активності проводили з використанням тест-опитувальника WOMAC (Western Ontario and McMaster University) за шкалою ВАШ від 0 до 100 мм [10].

Наявність ожиріння визначали за загальноприйнятими антропометричними показниками критерів International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.). Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетлє або індекс маси тіла (ІМТ).

Вміст гормону жирової тканини апеліну-13 визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ІФА) з використанням комерційних тест-систем виробництва «Human» (Німеччина) на ІФА-аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини проводилось за допомогою набору *VDR (Bsml c.IVS7 G>A,* rs1544410*)* «Мутація рецептора вітаміну D».

Рентгенологічну стадію ОА визначали за Kellgren & Lawrence [11].

Вимірювання МЩКТ проводили за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DЕXA) на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Даний метод дає можливість оцінити різний стан кісткової тканини в нормі, виявити початкові прояви змін – остеопенію або виражені порушення – остеопороз. Вимірювання МЩКТ проводили в трьох ділянках – поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки і кістках передпліччя [12].

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1. Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах проводили шляхом аналізу розподілу досліджуваних показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка, а однорідність дисперсій – критерієм Левена. Оскільки отримані результати виявилися нормально розподіленими, було розраховано середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінки ступеня взаємозв’язку між парами незалежних якісних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона. Усі методи аналізу та розраховані показники оцінювались при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% (р<0,05). Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів в умовах нормального розподілу використовували t-тест. Рівень статистичної значимості приймався не нище 95% (p<0,05) [13].

Для розрахунку показника відносного ризику розвитку захворювання odds ratio (OR), тобто для визначення, наскільки відсутність або наявність певного результату пов'язано з присутністю чи відсутністю певного фактора в конкретної статистичної групі, розраховувались за математичною формулою: OR = (Pr(c|A)/Pr(nc|A)) / (Pr(c|C)/Pr(nc|C)) [14].

**Результати та їх обговорення**. За ІМТ основна група пацієнтів мала наступний розподіл. Так, надлишкова вага була притаманна 35,4% осіб на ОА; I ст. ожиріння – 46,9%, II ст. – 11,4% та III ст. реєстрували у 6,3% осіб.

При визначенні вмісту адипоцитокіну апеліну-13 у сироватці крові було встановлено, що у пацієнтів основної групи рівень означеного показника був достовірно вище (р<0,001, t>3,7), ніж у осіб групи порівняння та контролю: 70,23±4,84 пг/мл, 62,07±3,22 пг/мл та 56,75±3,82 пг/мл відповідно.

При співставленні означених величин з ІМТ прямої кореляційної залежності виявлено не було (│rXY│<0,29). Однак, була встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем апеліну-13 та індексом WOMAC: високому рівню альго-функціональних обмежень (W≥66,0%) було притаманне найбільш виразне значення вмісту адипокіну, ніж у групах з помірним (W≤30,0%) та середнім (W=30,0÷66,0%) рівнями.

Визначення поліморфізму гену рецепторів вітаміну D дозволило отримати наступні зміни (табл.1). Так, серед пацієнтів на ОА з нормальним ІМТ було визначено збільшення в 2,8 разів кількості осіб з несприятливим генотипом ВВ. Даний генотип в основній групі перевищував показники контролю майже в 4 рази. В той же час міноральний алель В визначався у 80,2% основної групи, 70,6% групи порівняння проти 59,4% – контролю.

Таблиця 1.

 **Варіанти поліморфізму гену *VDR* в групах обстежених**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Bsml c.IVS7G>A | Основнагрупа | Група порівняння | Контрольна група |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| bb | 19  | 19,8 | 10 | 29,4 | 39  | 40,6 |
| Bb | 33  | 34,4 | 13 | 38,2 | 46  | 47,9 |
| BB | 44  | 45,8 | 11 | 32,4 | 11  | 11,5 |

Виконано клініко-статистичне моделювання (поліномінальний аналіз) нелінійних закономірностей вмісту апеліну-13 у хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гена *VDR* i отримані залежності з високим ступенем достовірності (R=1,0, р<0,05) для гомозигот по 1-й (bb) та другій (BB) алелям. Таким чином, визначені статистичні моделі дають змогу прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну-13 залежно від зміни ІМТ, тобто прогнозувати перебіг ОА у осіб з ожирінням (рис. 1).



пг/мл

Рис. 1. **Залежність вмісту апеліну-13 (Y, пг/мл) від ступеня ожиріння у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену *VDR***

**(bb, Bb, BB – варіанти генотипу, х – індекс маси тіла)**

В-алель в генотипі гену *VDR* корелювала з рентгенологічною стадією захворювання: найбільша кількість пацієнтів мала 2-гу (32 особи – 33,3%) та 3-ю (19 – 19,8%) рентгенологічні стадії (табл. 2).

Також була доведена залежність між рівнем апеліну-13 та рентгенологічною стадією захворювання (табл. 2): достовірне збільшення даного показника визначали у пацієнтів з ОА першої (70,29±6,04 пг/мл), третьої (77,47а±4,61 пг/мл) та четвертої стадіями (77,61в±6,19 пг/мл) у порівнянні з хворими ІІ-ї стадії (62,92±4,25 пг/мл). На нашу думку, означені зміни можна пояснити наступним чином. Так, на початку формування хвороби та при розвиненій клінічній картині відбувається активація синтезу даного адипокіну, а на стадії мінімальних рентгенологічних змін, ймовірно, активація захисних механізмів з метою «придушити» подальший розвиток дистрофічних змін у суглобі.

Таблиця 2.

**Рівень апеліну-13 у хворих з поліморфізмом гену рецептора вітаміну D в залежності від рентгенологічної стадії остеоартрозу**

|  |  |
| --- | --- |
| Варіанти поліморфізмугену *VDR* | Рентгенологічні стадії остеоартрозу  |
| І | ІІ | ІІІ | ІV |
| абс. | М±m,пг/мл | абс. | М±m,пг/мл | абс. | М±m,пг/мл | абс. | М±m,пг/мл |
| bb(n=19) |  | 4 | 59,24±5,09 а | 6 | 55,54±4,58 а | 4 | 66,09±4,86а,в,d | 5 | 67,59±5,18 в, d |
| Bb(n=33) |  | 6 | 69,10±5,43 | 11 | 59,38±5,74 | 10 | 81,06±4,37 d | 6 | 91,72±4,21 d |
| BB(n=44) |  | 8 | 76,71±4,37 | 22 | 66,69±4,29 d | 9 | 78,53±5,41 d | 5 | 70,68±3,85 с |
| Середній рівень по стадії |  | 18 | 70,29±6,04 | 39 | 62,92±4,25 | 23 | 77,47а±4,61 | 16 | 77,61в±6,19 |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та 2-й алелі; в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами; d – між поточною та попередньою стадією, на рівні не менше р<0,05. |

При визначенні мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за даними DEXA у пацієнтів основної групи були встановлені наступні результати: прояви остеопенії реєстрували у 43 осіб (44,8%) та остеопорозу в

14 випадках (14,6%); у 40,6% пацієнтів змін МЩКТ не визначали.

При розподілі показників МЩКТ з урахуванням поліморфізму гену рецепторів вітаміну D та вмісту апеліну-13 були отримані наступні результати (табл. 3).

Таблиця 3.

**Рівень апеліну-13 (пг/мл) у хворих на остеоартроз та ожиріння при поліморфізмі гену рецептора вітаміну D та різних варіантах структурно-функціонально стану кісткової тканини (СФСКТ)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ген *VDR*(варіанти генотипів) | Загальний вміст апеліну | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA |
| остеопенія | остеопороз | не порушений |
| М±m | абс. | М±m | абс. | М±m, | абс. | М±m, |
| bb(n=19) |  | 61,72±3,18 а, в | 5 | 73,40±4,82 | 0 | - | 14 | 57,54±2,35 а, в |
| Bb(n=33) |  | 73,60±4,71 | 14 | 71,67±2,84 | 5 | 63,96±4,31 | 14 | 78,60±2,49 |
| BB(n=44) |  | 71,39±5,03 | 24 | 67,87±2,26 | 9 | 65,21±3,42 | 11 | 84,13±5,11 |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами; d – між пацієнтами з остеопенією та остеопорозом, на рівні не менше р<0,05. |

Отже, у пацієнтів з генотипом bb лише у 26,0% осіб виявлені порушення СФСКТ (остеопенія) на тлі відносно знижених рівнів апеліну-13, що дає підставу визначити, що цей варіант поліморфізму гену *VDR* у хворих на ОА та ожиріння є найбільш сприятливим для перебігу захворювання. Можливою метаболічною індивідуальністю таких пацієнтів є відносне зростання вмісту сироваткового апеліну на тлі формування остеопенічних порушень, тоді як проявів остеопорозу не виявлено. Тобто, при bb-варіанті поліморфізму гену рецептора вітаміну D відсутні діагностично та прогностично значимі зміни вмісту апеліну-13 залежно від ступеня деградації суглобового хряща.

Водночас нами опрацьована поліномінальна модель залежності концентрації апеліну від ступеня деградації суглобового хряща при генотипі bb осіб з ОА, яка дозволяє відобразити закономірність коливання цього показника: характерна помірна тенденція до зростання при збільшенні ступеня деградації суглобового хряща (рис. 2).



пг/мл

**Рис. 2. Клініко-статистичні та аналітичні моделі залежності рівня апеліну-13 при різних рентгенологічних стадіях остеоартрозу залежно від поліморфізму гену рецептора вітаміну D**

Тобто, вміст апеліну поступово збільшується при 1-2 рентгенологічних стадіях ОА та вірогідно зростає при прогресуванні тяжкості захворювання.

**Висновки.** Серед пацієнтів на остеоартроз та ожиріння доволі часто (45,8%) проти контролю (11,5%) зустрічається несприятливий варіант генотипу ВВ гену рецептора вітаміну D, що підтверджується рентгенологічним прогресуванням ураження суглобів.

Наявність поліморфного варіанту ВВ гену *VDR* можна розглядати в якості підґрунтя до формування остеопенічних станів (75,9%) у пацієнтів молодого віку на ОА та ожиріння.

Перебіг остеоартрозу в осіб молодого віку з надлишковою вагою та ожирінням відбувається на тлі підвищення рівню гормону жирової тканини апеліну, вміст якого різниться при поліморфних варіантах гену рецепторів вітаміну D.

Рівень апеліну в сироватці крові пацієнтів з ОА на тлі ожиріння не залежить від ступеню ожиріння, але має залежність від рентгенологічної стадії захворювання та альго-функціонального індексу WOMAC.

*Конфлікт інтересів відсутній.*

*Концепція, дизайн дослідження, редагування тексту – Л.М. Пасієшвілі.*

*Збір і обробка матеріалу, статистичне опрацювання – К.І. Терешкін.*

**Список літератури**

1. Castaño Betancourt M.C. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk / M. C. CastañoBetancourt, F.Rivadeneira, S.Bierma-Zeinstra et al. // Arthritis Rheum. - 2013. - Vol. 65. - № 3. - P. 693-700.
2. Kwok W.Y.Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis / W.Y. Kwok, T.P.M. Vliet Vlieland [et al.] //Ann. Rheumatol. Dis. - 2011. - Vol.70. -P.139-144.
3. Chung S.M. Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey / S.M. Chung, M.H. Hyun [et al.] // Osteoporos Int. - 2016. -Vol. 8. - P. 2447-2457.
4. Hart D.J. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford study / D.J. Hart, С. Cronin[etal.] // Arthritis Rheum. - 2012. - Vol. 46, № 1. - Р. 92-99.
5. [Yang M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886).Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes / [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Yang,  [B.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20BO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Yang, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gan%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Gan [et al.] // [Experimental and therapeutic medicine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136886) - 2015. -Vol. 9. - S.5. - P.1739-1744.
6. [Muraki S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muraki%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis / [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muraki%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Muraki, [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dennison%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Dennison, [K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jameson%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Jameson [et al.] // [Osteoarthritis Cartilage.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884812) - 2011. -Vol. 19. - S. 11. - P. 1301-1306.
7. Hochberg M.C.American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April ⦋et al.⦌ // Arthritis Care Res. - 2012. - Vol. 64. - P. 465-474.
8. Моісеєнко Р.О. Наказу МОЗ «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» / Р.О. Моісеєнко // Український ревматологічний журнал. - 2007. - В. 27. - №1. - С.74-75.
9. Altman R.Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology / R. Altman, B. Bosch, K. Brune ⦋et al.⦌ // Drugs. - 2015. - Vol. 75. - S. 8. - P. 859-877.
10. [Blom A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blom%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506). Cytokine targeting in osteoarthritis / [A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blom%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506).Blom,  [P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Kraan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506).van der Blankenberg S.The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? / S. Blankenberg, S.Yusuf // Circulation. - 2009. - Vol. 114. - P. 1557-1560.
11. Kellgren J.H. Radiological аssessment of оsteoаrthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. - 1957. - Vol.16. -S. 4. - Р.494-502.

12. Radchenko V.A. Kostnaya densitometriya v klinicheskoy praktike / V.A. Radchenko, S.B. Kosterin, N.V. Deduh, E.A. Pobel // Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. - 2015. - #2. - S. 100-108.

13. Kobzar A.I. Prikladnaya matematicheskaya statistika dlya inzhenerov i nauchnyih rabotnikov – 2 izdanie ispravlennoe / A.I. Kobzar. - Moskva: FIZMATLIT. - 2012. - 816 s.

14. Kartel N.A. Genetika. Entsiklopedicheskiy slovar / N.A. Kartel, E.N. Makeeva, A.M. Mezenko // Minsk: Belorusskaya nauka. - 2011.

**Л.М. Пасиешвили, К.И. Терешкин**

**ПРОГРЕДИЕНТНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ОСТЕОАРТРОЗА И ОЖИРЕНИЯ**

Харьковський национальный медицинский университет

**Цель работы**: определение влияния гормональной активности жировой ткани и полиморфизма *Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410* гена рецепторов витамина D (*VDR*) на формирование остеопенических состояний у лиц молодого возраста с остеоартрозом (ОА) и ожирением.

**Материалы и методы**. Обследовано 96 пациентов молодого возраста (до 45 лет) с сочетанным течением ОА и ожирением и 34 человека с ОА и нормальной массой тела. Антропометрические критерии ожирения оценивали при подсчете индекса Кетле или индекс массы тела (ИМТ). Оценку функционального состояния опорно-двигательного аппарата и анализ показателей альго-функциональной активности проводили с использованием тест-опросника WOMAC. Для измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DЕXA) – аппарат HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). В сыворотке крови исследоввали содержание адипоцитокина апелина-13 (иммуноферментным методом) с использованием набора реактивов «Human» (Германия). Полиморфизм в геноме человека определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора *VDR* *(Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410)* «Мутация рецептора витамина D». Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ Stata 12.1. Статистическая обработка проводилась с использованием W-критерия Шапиро-Уилки, Пирсона, а однородность дисперсий – критерия Левена.

**Результаты и их обсуждение**. Установлено увеличение уровня адипокина апелина-13 в сыворотке крови указанных пациентов, содержание которого зависело от рентгенологической стадии заболевания и показателей альго-функциональной активности по индексу WOMAC и не имело зависимости от ИМТ. Показано, что подавляющее большинство пациентов молодого возраста с ОА и избыточным весом или ожирением имело неблагоприятный вариант генотипа ВВ гена рецептора витамина D. При его наличии диагностировано более тяжелые рентгенологические стадии заболевания, развитие остеопенических состояний и увеличение содержания апелина.

**Выводы**. Среди пациентов с остеоартрозом и ожирением довольно часто (45,8%) относительно группы контроля (11,5%) встречается неблагоприятный вариант генотипа ВВ мутации G63980A гена рецептора витамина D (*VDR*), что подтверждается рентгенологическим прогрессированием поражения суставов и формированием остеопенических состояний (75,9%). Течение остеоартроза у лиц молодого возраста с избыточным весом или ожирением происходит на фоне повышения уровня адипоцитокина апелина-13, содержание которого изменяется при различных полиморфных вариантах гена *VDR*, не зависит от степени ожирения, но имеет зависимость от рентгенологической стадии заболевания.

**Ключевые слова**: остеоартроз, апелин, ген рецепторов витамина D, остеопороз.

**L. Pasiyeshvili, K. Tereshkin**

**PROGREDIENTALITY OF OSTEOPENIC SYNDROME COURSE IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OSTEOARTHRITIS AND OBESITY**
Kharkiv National Medical University

**Objective:** determination of the influence of hormonal activity of adipose tissue and polymorphism of *Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410* gene of vitamin D receptors (*VDR*) on the formation of osteopenic conditions in young people with osteoarthritis (OA) and obesity.

**Materials and methods:** 96 young age patients (up to 45 years) with cumulative course of OA and obesity and 34 patients without obesity were examined. The anthropometric criteria of obesity was the Quetelet index or the body mass index (BMI). Evaluation of the functional state of the musculoskeletal system and analysis of the algo functional activity parameters were performed using a test questionnaire WOMAC. Measurements of mineral density of the bone was performed using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), which was performed on the HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). The adipocytokine content of Apelin-13 in the blood serum was determined (by an immunoenzyme method) using a set of reagents «Human» (Germany). The determination of polymorphism in the human genome was carried out by polymerase chain reaction in real time using a set of *VDR* *(Bsml c.IVS7 G>A, rs1544410) «Mutation of the vitamin D receptor».* The statistical analysis of data was carried out using a computer package of Stata 12.1 application programs. Statistical processing was carried out using the Shapiro-Wilkie W-test, Pearson, and the homogeneity of variances-the Leven criterion.

**Results and its discussion:** An increase in the adipokine level of Apellin-13 in the blood serum of these patients was determined, the content of which depended on the x-ray stage of the disease and on the indices of algo-functional activity according to the WOMAC index and did not depend on BMI. It is also found that the vast majority of young patients with a sufficient number of deaths and deaths.

**Conclusions:** Among patients with osteoarthritis and obesity, an unfavorable polymorphic variant of genotype BB is found quite often (45,8%) relative to the control group (11,5%), the content of which differs depending on the polymorphic variants of the gene of the G63980A mutant of the vitamin D receptor gene (*VDR*), which is confirmed in such patients expressive radiological progression of joint damage and the formation of osteopenic conditions (75,9%). The course of osteoarthritis in young adults with overweight or obesity occurs against the background of an increase in the level of adipocytokine apelin-13, *VDR* does not depend on the degree of obesity, but has a dependence on the x-ray stage of the disease.

**Key words**: osteoarthritis, apelin, vitamin D receptor gene, osteoporosis.