**КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПРИ НАЯВНОСТІ НЕСПРИЯТЛИВИХ ВАРІАНТІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *VDR* *(BSML C.IVS7 G>A)* ТА *LCT* *(-13910T>C)***

**К.І. Терешкін, Л.М. Пасієшвілі, А.Г. Істомін**

*Харківський національний медичний університет*

*Кафедра Фізичної реабілітації та спортивної медицини*

*м. Харків, Україна*

**Вступ.** Основні напрямки генетичних досліджень в області ОА були зосереджені головним чином на вивченні генів-кандидатів, що мають відношення до кісткового метаболізму (Richards J.B., 2009 р.). Протягом десятиліть активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D. *Bsml c.IVS7 G>A (VDR)* є медіатором дії гормонально-активної форми вітаміна D3 (1,25 (OH)2D3), яка здійснюється шляхом модуляції транскрипції генів-мішеней. Також *VDR* був представлений як один з генів-кандидатів генетичного контролю підтримки достатньої кісткової маси ([Yang M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886)., 2015 р.). 1,25 (OH)2D3 взаємодіє з *VDR* в остеобластах, стимулюючи експресію ліганду рецептора-активатора ядерного фактора NF-kB, який, у свою чергу, взаємодіє з рецептором-активатором ядерного фактора NF-kB, індукуючи трансформацію незрілих моноцитів у зрілі остеокласти, що розчиняють матрикс і мобілізують кальцій та інші мінерали з кісткової тканини (Holick M.F., 2011 р.). Поліморфізм *VDR (Bsml c.IVS7 G>A)* виявлено за допомогою рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI і FokI. В цілому, відомі результати раніше проведених одинадцять епідеміологічних досліджень щодо зв'язку поліморфізму гена *VDR* і ризику малотравматичних переломів. У шести з них було показано, що генотип *VDR* пов'язаний з підвищеним ризиком переломів, в тому числі і стегна, і хребта (Guang­ Rong J., 2007 р.). Останніми роками з’явилися дані про те, що вітамін D бере участь у метаболізмі не тільки кісткової, але й хрящової тканини. Зокрема було показано, що вітамін D стимулює синтез протеоглікану хондроцитами, модулює активність металопротеїназ, що беруть участь у руйнуванні хряща. Так, зниження рівня 24,25- і 1,25-вітаміну D асоціюється зі збільшенням активності металопротеїназ, а його нормальний рівень знижує активність цих ферментів in vitro (Arden N., 2006 р.).

Одним з шляхів розвитку схильності до ОА є лактозна непереносимість (ЛН), при який, внаслідок відсутності кишкової лактази, лактоза не можебути розщеплена до глюкози и галактози ([Marozik P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marozik%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). 2013 р.) Дослідження поліморфізму *-13910 T/С* гену лактази (*LCT*) має діагностичне і прогностичне значення, що дає змогу визначити лактозну непереносимість і передбачити її розвиток (Pohl D., 2010 р.). Ген *LPH (LCT)* кодує амінокислотну послідовність ферменту лактази. Цей фермент синтезує тонкий кишечник і він бере участь у розщепленні лактози. Поліморфізм цього гену впливає на вироблення лактази. При цьому нормальний варіант поліморфізму (СС) пов’язаний зі зниженням синтезу лактази, а мутантний варіант (ТТ) – зі збереженням лактазної активності у дорослому віці. Таким чином, гомозиготні носії варіанту С нездатні до засвоєння лактози (рівень синтезу мРНК гену лактази у них знижений до 2-22%); гомозиготні носії варіанту Т легко засвоюють лактозу ([Boschmann S.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boschmann%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798)., 2016 р.). Непереносимість лактози через наявність алельного варіанту СС поліморфізму *-13910 Т/С* гена *LCT* і неусвідомлене прагнення до відмови від молочних продуктів призводить до зменшення кісткової маси і 2-5-кратного збільшення ризику переломів ([Yilmaz H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yilmaz%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929)., 2012 р.).

**Мета дослідження** полягала у вивченні особливостей клінічного перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку при наявності несприятливих варіантів поліморфізму генів *VDR* *(Bsml c.IVS7 G>A)* та *LCT* *(-13910T>C)* з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

**Матеріали та методи.** У дослідженні задіяні 96 пацієнтів з верифікованим діагнозом ОА, що перебігав на тлі ожиріння, серед них 24 чоловіки (25%) та 72 жінки (75%) у віці від 21 до 45 років (середній вік 35,54±0,9 років). Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб, які були відібрані за принципом «копі-пари». До групи порівняння увійшло 18 осіб з ізольованим ОА аналогічної вікової категорії із реципрокним статевим розподілом. Усі пацієнти були додатково обстежені для визначення поліморфізму гена проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Rotor-Gene 6000» (Австралія) в режимі реального часу. Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини проводилось за допомогою наборів: *VDR (Bsml c.IVS7 G>A)* «Мутація рецептора вітаміну D», *LCT МСМ-6 (-13910T>C)* «Лактазна недостатність». Діагностику порушень МЩКТ виконували за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DЕXA), яка проводилася на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Вимірювання МЩКТ проводили в трьох ділянках скелета – поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки і кістках передпліччя. Критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (ВMD), зокрема T- та Z-критерії (Радченко В.А., 2015 г.). Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC (Насонова Е.Л., 2005 р.). Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зросто-вагового індекса Кетлє. Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв (Kellgren J.H., Lawrence J.S., 1957 р.). При узагальненні отриманих результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх похибок, одностороннього критерію достовірності Ст`юдента), а також елементи поліномінального аналізу i моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

**Результати дослідження.** Серед пацієнтів основної групи мутантний генотип ВВ гена рецептора вітаміну D мали 42,2%, нормальний, але несприятливий щодо перебігу ОА та формування порушень МЩКТ, генотип СС гену лактази *(LCT,* *-13910T>C)* – 37,4%. Одночасно наявність обох несприятливих генотипів була виявлена у 20,2% пацієнтів з ОА. У групі порівняння мутантний генотип ВВ був зафіксований у 55,6%, несприятливий генотип СС –72,2%. Наявність несприятливого перехресту обох гомозиготних генотипів мали 44,4%.

Виявлено, що при клінічній оцінці пацієнтів з несприятливими генотипами ураження великих суглобів мали 90,5% у основній групі та 75,0% у групі порівняння. Серед них більшість мала анамнез захворювання до 5-ти років (відповідно, 61,9% та 75,0%) при віці маніфестації ОА – понад 35 років (61,9% та 50,0%).

За результатами обстеження пацієнтів основної групи та групи порівняння, у яких була одночасно визначена наявність несприятливого перехреста генотипів генів рецептора вітаміну D та лактази (20,2% та 44,4%), виявлено, що ураження суглобів у означеній групі хворих характеризувалося більш тяжким ступенем деградації хряща та порушенням його функціональної активності. Але, слід зазначити, що у пацієнтів з ОА та ожирінням індекс альго-функціональної активності був достовірно (р<0,05) вищий, ніж у хворих з ізольованим перебігом захворювання.

Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості у цих пацієнтів (59,5±2,5% та 54,69±2,4%).

Рентгенологічні зміни в суглобах у пацієнтів основної групи відповідали в більшості випадків ІІ і ІІІ (71,5%) стадіям та у 19% випадків реєстрували ІV стадію ОА.

Проведений аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ у пацієнтів основної групи дав змогу в 66,7% випадків діагностувати остеопенію та у 23,8% – остеопороз, тобто остеопоротичні зміни мали 90,5% хворих на ОА та ожиріння з наявністю несприятливого перехреста генотипів генів *VDR* та *LCT*, що є достовірно (p<0,001) частіше у порівнянні з пацієнтами інших генотипів. Така ж тенденція зафіксована і серед пацієнтів групи порівняння, у якій остеопенічні стани були зареєстровані у 75,0% випадків.

**Висновок.** Таким чином, наявність у пацієнта перехреста гомозиготних варіантів поліморфізму генів *VDR* *(Bsml c.IVS7 G>A)* та *LCT* *(-13910T>C)* є прогностично однією з найбільш несприятливих умов перебігу ОА (як на тлі ожиріння, так і при ізольованому перерізі) та передумовою для можливого формування порушень мінеральної щільності кісткової тканини у осіб молодого віку.