

УДК 616.71-007.23+616.72-002]:613.25(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020199-105>

## Поліморфізм гена рецептора вітаміну D як чинник раннього формування остеопенічних станів у разі поєднаного перебігу остеоартриту й ожиріння в осіб молодого віку

Л. М. Пасієшвілі, А. Г. Істомін, К. І. Терешкін, О. І. Терешкіна

Харківський національний медичний університет МОЗ України

*Objective: to reveal the prognostic-diagnostic significance of polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene G63980A, reference SNP (rs) 1544410, and possible prognostication of the risk of disorders appearance in the structural-functional state of the bone tissue in a combined course of osteoarthritis (OA) and obesity in young people. Methods: the study group included 96 patients at the age of  $(35.5 \pm 0.9)$  years with OA and obesity, the control group were 96 practically healthy people of the same age and gender, the comparison group consisted of 18 patients with OA and the normal body mass. Obesity was classified after calculation of the body mass (Kettle) index. The functional state of the locomotor system was assessed by the WOMAC scale. The mineral density of the bone tissue was measured with bone densitometer Explorer QDR W (Hologic). Gene polymorphism was investigated in the human genome by the method of polymerase chain reaction. Odds ratio (OR) of the disease development was calculated. Results: severe radiological stages of joints were revealed 2.4 times more frequently in OA combined with obesity than in isolated OA. Osteoporosis was diagnosed in 59.4 % of patients from the study group versus 50 % in the comparison one. In the study group, patients with polymorphic variants of VDR gene, who had the B allele, predominated. The following risk factors for the development of OA were revealed: bone fractures in patients and their family members in the past history, genotype variation in VDR gene, age of the onset of disease under 30 and the radiological stage of OA. Conclusions: clinical-instrumental manifestations of the disease worsen in young patients with OA against a background of obesity. The same patients form osteoporotic disorders as early as during five years of the combined course of the above nosologies. Prognostically unfavourable factors are as follows: the BB variant of VDR gene, fractures in patients and their family members' past history, manifestation of the disease under 30 years of age and the radiological stage of OA. Key words: osteoarthritis, obesity, vitamin D gene receptor, osteoporosis.*

*Цель работы: установить прогнозно-диагностическое значение полиморфизма G63980A гена рецептора витамина D, референсный SNP (rs) 1544410 (VDR) и определить возможность прогнозирования риска развития нарушений структурно-функционального состояния костной ткани при сочетанном течении остеоартрита (ОА) и ожирения у лиц молодого возраста. Методы: в основную группу включено 96 пациентов в возрасте  $(35,5 \pm 0,9)$  лет с ОА и ожирением, контрольную — 96 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола, сравнения — 18 человек с ОА и нормальной массой тела. Ожирение классифицировали после расчета индекса Кетле. Функциональное состояние опорно-двигательной системы определяли по шкале WOMAC. Минеральную плотность костной ткани измеряли с помощью костного денситометра Explorer QDR W (Hologic). Полиморфизм гена исследовали в геноме человека методом полимеразной цепной реакции. Рассчитывали показатель относительного риска развития заболевания odds ratio (OR). Результаты: при сочетании ОА и ожирения в 2,4 раза чаще выявлены тяжелые рентгенологические стадии поражения суставов, чем при изолированном ОА. Остеопороз диагностирован у 59,4 % пациентов основной группы против 50 % в группе сравнения. В основной группе преобладали пациенты с полиморфными вариантами гена VDR, которые имели В-аллель. Факторами развития ОА определены: переломы костей у пациентов и членов семьи в анамнезе, вариант генотипа по гену VDR, возраст манифестации заболевания до 30 лет и рентгенологическая стадия ОА. Выводы: у больных молодого возраста с ОА на фоне ожирения ухудшаются клинико-инструментальные проявления заболевания. У них уже при пятилетней продолжительности сочетанного течения нозологий формируются остеопоротические нарушения. Прогностически неблагоприятными факторами являются: вариант ВВ гена VDR, переломы в анамнезе пациента и членов его семьи, манифестация заболевания до 30 лет и рентгенологическая стадия ОА. Ключевые слова: остеоартрит, ожирение, ген рецепторов витамина D, остеопороз.*

**Ключові слова:** остеоартрит, ожиріння, ген рецепторів вітаміну D, остеопороз

## Вступ

Останніми роками пильну увагу медична спільнота приділяє захворюванням суглобів і кісткової тканини. Це пов'язано зі значною поширеністю таких захворювань, раннім розвитком інвалідності, що обумовлює соціальне значення хвороб, та, таким чином, впливом на якість життя. Натепер розглядають такі варіанти перебігу захворювань суглобів і кісток, серед яких частіше мова йде про поєднання остеоартриту та вторинного остеопорозу. Одним із можливих предикторів формування вторинного остеопорозу є перебіг остеоартриту (ОА) у пацієнтів із надлишковою вагою й ожирінням. Показано, що на величину ризику остеопоротичних переломів впливає структура кістки й індекс маси тіла (ІМТ) [1]. Традиційно вважають, що пацієнти з низькою масою тіла (МТ) належать до групи високого ризику переломів, що обумовлено зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Але серед людей із надмірною МТ й ожирінням поширеність остеопоротичних переломів, у тому числі й шийки стегнової кістки, досить висока [1]. Окрім того, розглядають питання гендерної залежності формування остеопорозу. Зокрема, у чоловіків із недостатньою МТ визначають низьку МЩКТ і вищий ризик переломів порівняно з особами, які мають нормальну МТ, хоча причину такої залежності не встановлено [2]. На відміну від жінок із ожирінням, потовщення м'якої тканини в зоні великого вертлюга в чоловіків не захищає стегнову кістку від впливу сили удару внаслідок падіння, причому чим більше МТ, тим вища сила удару [3]. У чоловіків із ожирінням встановлено підвищений рівень естрадіолу та секс-зв'язувального глобуліну, що спричинює пригнічення позитивного впливу естрогенів на МЩКТ. Певним чином на збільшення ризику переломів у чоловіків з ожирінням впливає низька фізична активність і, як наслідок, порушення функції м'язів, а також інсулінорезистентність (ІР) і низький рівень тестостерону [4].

Одним із чинників розвитку остеопорозу у хворих на ОА й ожиріння розглядають генні аберації, тобто вивчення генів-кандидатів, які впливають на кістковий метаболізм [5]. Сьогодні відомо близько 30 генів, які можна розглядати як предиктори остеопоротичних станів. Деякі науковці серед них виділяють мутації трьох генів-кандидатів, а саме: G63980A, rs1544410 гена

рецептора вітаміну D (VDR), C13910T, rs4988235 гена лактази (LCT) та T99G, rs2297480 гена фанезил-діфосфат синтази (FDPS). Причому поліморфізм гена рецепторів вітаміну D (VDR) розглядають як «генетичний контроль» підтримки достатньої кількості кісткової маси [6].

Загалом проведено 11 епідеміологічних досліджень про зв'язок поліморфізму гена VDR і ризик розвитку низькотравматичних переломів. У шести з них показано, що зміна поліморфних варіантів гена VDR пов'язана з підвищеним ризиком переломів, у тому числі стегнової кістки та хребта [7, 8].

Останнім часом з'явилися повідомлення про участь вітаміну D у метаболізмі не лише кісткової, а й хрящової тканин. Він стимулює синтез протеоглікану хондроцитами, модулює активність матриксних металопротеїназ, які чинять руйнівний вплив на структуру хряща. Зокрема, зниження рівня 24-OH, 25-OH і 1,25-OH вітаміну D асоціюється зі збільшенням активності матриксних металопротеїназ, а його нормальний рівень знижує активність ферментів *in vitro* [9].

*Мета роботи:* встановити прогностично-діагностичне значення поліморфізму G63980A гена рецептора вітаміну D, референсний SNP (rs) 1544410 (VDR) та визначити можливість прогнозування ризику розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини за умов поєднання остеоартриту й ожиріння в осіб молодого віку.

## Матеріал і методи

Дослідження затверджено локальним комітетом із біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол № 8 від 05.10.2016).

До роботи включено 96 пацієнтів з ОА, який перебігав на фоні надлишкової ваги або ожиріння (основна група). Для визначення впливу ожиріння на перебіг ОА виділили групу порівняння — 18 хворих на ОА з нормальною вагою. Вік хворих за групами дорівнював ( $35,5 \pm 0,9$ ) років і ( $34,8 \pm 0,8$ ) років відповідно. Серед обстежених переважали жінки — 75 % проти 72,2 % чоловіків. Групу контролю сформовано за принципом «копі – пари». До неї увійшло 96 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Під час верифікації діагнозу ОА поряд з оцінюванням клінічних проявів захворювання, даних об'єктивного й інструментальних методів до-

слідження, посилалися на наказ МОЗ України від 12.10.2006 «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфіковані діагностичні критерії Асоціації ревматологів України (2004) та критерії, запропоновані Американською колеґією ревматологів (ACR 1986) і EULAR (перегляд 2010 р.) [10–12].

Функціональний стан опорно-рухові системи й аналіз показників альго-функціональної активності оцінювали з використанням тест-опитувальника WOMAC, який є загальновизнаною анкетною для аналізу симптомів артрозу (функціональності) за допомогою 24 запитань, які розподілені за трьома розділами. Перша субшкала містить 5 запитань, які дають змогу оцінити больовий синдром, друга складається з 2, які характеризують вираженість ригідності суглобів, третя — 17 запитань щодо проявів фізичної активності й обмеження рухомості суглобів. Для характеристики больового синдрому використано візуально-аналогову шкалу (ВАШ) болю [13].

Наявність ожиріння визначали за загальноприйнятими антропометричними показниками критеріїв International Diabetes Federation (IDF, 2005), ступінь — за індексом Кетле — ІМТ.

Дослідження поліморфізму G63980A гена рецепторів вітаміну D (VDR) у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Human VDR ELISA KIT» (Німеччина).

Вимірювали МІЦКТ методом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) на апараті Explorer QDR W (Hologic). За його допомогою оцінювали стан кісткової тканини в нормі, виявляли початкові прояви змін (остеопенія) або виражені порушення (остеопороз). Вимірювання МІЦКТ проводили в трьох ділянках — поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки та кістках передпліччя [14].

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1. Для оцінювання статистичної значущості відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах використано аналіз розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка, а однорідність дисперсій — критерію Левена. Оскільки отримані результати виявилися нормально розподіленими, розраховано середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між парами незалежних якісних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона.

Усі методи аналізу та розраховані показники оцінювали в разі заданого граничного рівня похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5 % ( $p < 0,05$ ). Для визначення статистичної значущості відмінностей між середніми значеннями параметрів в умовах нормального розподілу використано t-тест. Рівень статистичної значущості приймався не нижче 95 % ( $p < 0,05$ ) [15].

Для розрахунку показника відносного ризику розвитку захворювання odds ratio (OR), тобто для визначення, наскільки певний результат пов'язаний з присутністю/відсутністю чинника застосовано формулу [16]:

$$OR = (\text{Pr}(c|A) / \text{Pr}(nc|A)) / (\text{Pr}(c|C) / \text{Pr}(nc|C)).$$

Технологія визначення критеріїв прогнозування базувалася на використанні послідовного аналізу Вальда у модифікації Е. В. Гублера для встановлення діагностичної цінності (вимірювали в одиницях інформативності I — бітах) кожної з понад 40 ознак та їхнього прогностичного значення, наданого у вигляді прогностичних коефіцієнтів (ПК, пат) [17, 18]. Додатково визначали силу впливу кожного з аналізованих чинників ( $\eta$ , %) та розраховували достовірність відмінностей у його частоті, порівнюючи з контрольною групою.

## Результати та їх обговорення

Усім пацієнтам основної групи оцінено трофологічний статус за допомогою загальноприйнятих показників клінічної антропометрії. За цими критеріями ожиріння вважали індекс Кетле або ІМТ понад 30,0 кг/м<sup>2</sup>. Зокрема, інтервал значень індексу Кетле в межах (25 ÷ 30) кг/м<sup>2</sup> зареєстрували у 34 випадках (35,4 %); (30 ÷ 35) кг/м<sup>2</sup> — у 45 (46,9 %). ІМТ у межах (35 ÷ 40) кг/м<sup>2</sup> визначали в 11 пацієнтів з ОА, що склало 11,4 %. Ожиріння III стадії — індекс Кетле понад 40 кг/м<sup>2</sup> — виявлено в 6 осіб (6,3 %). Тобто більшість осіб основної групи мали надлишкову МТ та ожиріння I стадії (82,3 %).

Прояви ОА в осіб основної групи, тобто локалізація запально-дистрофічного процесу в суглобах, була такою: скаржилися на зміни в колінних суглобах 53 пацієнти (55,2 %); ураження кульшових суглобів виявлено у 29 (30,2 %). Залучення в патологічний процес декількох груп суглобів встановлено в 14 хворих (14,6 %). У групі осіб з ОА і нормальною МТ цей розподіл становив 55,6, 22,2 і 22,2 %.

Клінічне оцінювання функціонального стану опорно-рухові системи й аналіз показників альго-функціональної активності було проведено з використанням тест-опитувальника.

Для цього пацієнтів розподілили на 3 групи: із помірним, середнім і високим рівнями альго-функціонального індексу WOMAC.

Тривалість захворювання в більшості пацієнтів (52 — 54,2 %) до 5 років. До другої групи увійшов 31 хворий (32,3 %) з анамнезом від 6 до 10 років; понад 10-річний анамнез захворювання визначено в 13 пацієнтів (13,5 %). Розподіл хворих за тривалістю анамнезу в групі порівняння був таким: короткий визначали в 11 осіб (61,1 %), до 10 років — у 7 (38,9 %).

Середні показники альго-функціональної активності за WOMAC дозволили охарактеризувати основні клінічні прояви (табл. 1).

За рентгенологічною стадією ОА пацієнтів розподілили на 4 групи, причому більшість із них в основній групі мали II та III стадії (62 особи — 64,6 %), а в групі порівняння I та II — 83,3 % (табл. 2).

Тобто, приєднання ожиріння збільшує кількість пацієнтів із тяжкими рентгенологічними стадіями ОА, а саме, до 40,6 % — III та VI стадіями в основній групі проти 16,7 % у групі порівняння.

Аналіз частоти та характеру порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) за результатами DEXA показав їхню наявність у 57 осіб (59,4 %) основної групи. При цьому в 43 пацієнтів (44,8 %) визначено остеопенію, у 14 (14,6 %) — остеопороз. Показники норми СФСКТ за даними DEXA зареєстровано в 39 хворих (40,6 %) на ОА й ожиріння. У групі порівняння порушення СФСКТ діагностовано

в 50 % пацієнтів (проти 59,4 %), при цьому прояви остеопорозу — лише в 3 (16,7 %).

У результаті визначення поліморфізму гена VDR серед пацієнтів на ОА з нормальним ІМТ встановлено збільшення у 2,8 разу кількості осіб з несприятливим ВВ-генотипом. Він в основній групі перевищував показники контролю майже в 4 рази й алель В визначено у 80,2 % осіб основної групи, 70,6 % групи порівняння проти 59,4 % у контролі (табл. 3).

В-алель у генотипі гена VDR корелювала з рентгенологічною стадією захворювання: найбільша кількість пацієнтів мала II (33 особи — 34,4 %) та III (19 — 19,8 %) рентгенологічні стадії.

Вивчення розподілу змін МЩКТ з урахуванням поліморфізму гена VDR дало змогу отримати результати, наведені в табл. 4.

Отже, у пацієнтів із bb-генотипом порушення СФСКТ (лише остеопенія), виявлені в 15,8 % осіб, що в поєднанні з клінічною симптоматикою захворювання дає підставу визначити, що цей варіант поліморфізму гена VDR у хворих на ОА й ожиріння є найбільш сприятливим для перебігу захворювання.

Водночас несприятлива В-алель гена VDR призвела до порушень СФСКТ у 52 випадках (54,2 %), серед яких прояви остеопенії мали 14 осіб із генотипом Bb та 24 — з генотипом BB; остеопороз визначали в 5 та 9 хворих відповідно.

Визначення прогностичного значення окремих клініко-генетичних чинників базувалося на вивченні їхньої частоти, інформативності та встановленні прогностичних коефіцієнтів із застосуванням дисперсійного аналізу [17, 18]. Зокрема, нами з'ясовано прогностичне значення таких факторів, як обтяжений сімейний анамнез за ОА, наявність в анамнезі переломів, розподіл пацієнтів за їхнім індивідуальним генотипом за геном VDR, вік манифестації, рентгенологічна стадія ОА тощо.

За кожним із 8 аналізованих можливих чинників ризику в послідовності зменшуваної інформативності визначено 6 найвагоміших ( $p < 0,05$ ), які й використано в табличному алгоритмі (табл. 5).

Таблиця 1  
Узагальнені показники тяжкості ОА та його складові (за WOMAC)

Група хворих	Показник альго-функціональної активності, %			
	біль	скутість	ФПС	W
Основна (n = 96)	44,3 ± 1,8	54,5 ± 2,4	49,5 ± 1,9	48,8 ± 1,8
Порівняння (n = 18)	35,3 ± 1,8	46,5 ± 1,9	40,6 ± 2,2	39,9 ± 2,4

Примітки: ФПС — функціональне порушення суглобів, W — узагальнений показник WOMAC.

Таблиця 2  
Розподіл пацієнтів на ОА за рентгенологічними стадіями захворювання

Група хворих	Рентгенологічна стадія ОА							
	I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n = 96)	18	18,8	39	40,6	23	24,0	16	16,6
Порівняння (n = 18)	6	33,3	9	50,0	3	16,7	0	0,0

**Варіанти поліморфізму гена VDR у групах обстежених**

Варіанти генотипу VDR	Група пацієнтів					
	основна		порівняння		контрольна	
	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

Таблиця 3

**Зміни поліморфізму гена рецептора вітаміну D для різних варіантів СФСКТ у пацієнтів основної групи**

Ген VDR (варіанти генотипів)	Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA					
	остеопенія		остеопороз		без порушень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Bb (n = 19)	3	15,8	0	—	14	84,2
Bb (n = 33)	14	42,4	5	15,5	14	42,4
BB (n = 44)	24	54,5	9	27,3	11	33,3

Таблиця 5

**Частота і прогностичне значення окремих клініко-генетичних чинників оцінювання ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ОА на фоні ожиріння (у ранговій послідовності)**

Клініко-генетичний чинник		Пацієнти з ОА й ожирінням				ПК, пат	I, біт	p
		без порушень СФСКТ (n = 39)		із порушенням СФСКТ (n = 57)				
		абс.	P ± m, %	абс.	P ± m, %			
Переломи в анамнезі	так	4	10,3 ± 4,9	43	75,4 ± 5,7 <sup>a</sup>	+8,7	2,824	0,0001
	ні	35	89,7 ± 4,9	14	24,6 ± 5,7	-5,6	1,834	
	η = 40,0 %	39	100,0	57	100,0	—	4,658	
Сімейний анамнез ОА	так	5	12,8 ± 5,4	43	75,4 ± 5,7 <sup>a</sup>	+7,0	2,410	0,0001
	ні	34	87,2 ± 5,4	14	24,6 ± 5,7	-5,5	1,723	
	η = 37,0 %	39	100,0	57	100,0	—	4,132	
Генотип гена VDR (BsmIc.IVS7 G>A)	bb	14	35,9 ± 3,7 <sup>a</sup>	5	8,8 ± 3,7	-6,1	0,830	0,001
	Bb	14	35,9 ± 3,7	19	33,3 ± 6,2	-0,3	0,004	
	BB	11	28,2 ± 7,2	33	57,9 ± 6,5 <sup>a</sup>	+3,1	0,464	
	η = 12,0 %	39	100,0	57	100,0	—	1,298	
Вік манифестації ОА, роки	до 30	5	12,8 ± 5,4	24	40,4 ± 6,5 <sup>a</sup>	+5,0	0,685	0,013
	30–35	14	35,9 ± 7,7	12	22,8 ± 5,6	-2,0	0,129	
	понад 35	20	51,3 ± 8,0	21	36,8 ± 6,4	-1,4	0,104	
	η = 7,0 %	39	100,0	57	100,0	—	0,918	
Рентгенологічна стадія ОА	I–II	29	74,4 ± 7,0 <sup>a</sup>	28	49,1 ± 6,6	-1,8	0,227	0,013
	III–IV	10	25,6 ± 7,0	29	50,9 ± 6,6 <sup>a</sup>	+3,0	0,375	
	η = 5,0 %	39	100,0	57	100,0	—	0,603	
ІМТ	25 ÷ 30	13	33,3 ± 7,5	21	36,8 ± 6,4	-0,5	0,008	0,241
	30 ÷ 35	16	41,0 ± 7,9	29	50,9 ± 6,6	-1,0	0,046	
	>35	10	25,6 ± 7,0	7	12,3 ± 4,3	+3,2	0,214	
	η = 1,0 %	39	100,0	57	100,0	—	0,426	
Обсяги ураження суглобів	однобічне	18	46,2 ± 8,0	25	43,9 ± 6,6	-0,2	0,003	0,362
	двобічне	14	35,9 ± 7,7	25	43,9 ± 6,6	+0,8	0,035	
	полі- ОА	7	17,9 ± 6,1	7	12,3 ± 4,3	-1,7	0,047	
	η = 1,0 %	39	100,0	57	100,0	—	0,085	
Стадія порушення ФНС	I–II	23	59,0 ± 7,9	30	52,6 ± 6,6	-0,5	0,016	0,461
	III–IV	16	41,0 ± 7,9	27	47,4 ± 6,6	+0,6	0,020	
	η = 1,0 %	39	100,0	57	100,0	—	0,036	

Примітки: а — достовірні відмінності у частоті розподілу хворих на ОА й ожиріння залежно від наявності/відсутності порушень СФСКТ; η — сила впливу чинника; I — інформативність (біт); ПК — прогностичний коефіцієнт градації фактора (пат); p — достовірність різниці між групами порівняння.

Зокрема, найбільш інформативним (перше рангове місце) виявився чинник наявності в анамнезі переломів, який частіше ( $p < 0,0001$ ) реєстрували серед хворих на ОА й ожиріння з порушенням СФСКТ, ніж без них — у ( $75,4 \pm 5,7$ ) % проти ( $10,3 \pm 4,9$ ) %. Інформативність чинника склала 4,658 біт, а сила впливу — 40,0 %. Визначено, що прогностичне значення (ПК) у разі наявності переломів в анамнезі становить +8,7 пат, за відсутності — -5,6 пат (табл. 6).

Аналіз впливу стадії ОА (за рентгенологічним еквівалентом) на порушення СФСКТ показав, що пацієнти з III та IV рентгенологічними стадіями ОА достовірно частіше ( $p < 0,013$ ) мали схильність до розвитку остеопенічних станів, ніж особи з I та II стадіями — ( $50,9 \pm 6,6$ ) % проти ( $25,6 \pm 7,0$ ) %. Інформативність фактора склала 0,603 біт, сила впливу — 5,0 %. Прогностичне значення чинника ризику розвитку порушень СФСКТ за III та IV стадій ОА дорівнювало +3,0 пат; за I та II — -1,8 пат.

Водночас, окремі клініко-анамнестичні та генетичні чинники виявилися прогностично незначимими стосовно формування порушень СФСКТ у хворих на ОА. Зокрема, інформативність впливу надлишкової ваги й ожиріння за ОА була відносно низькою (0,241), тому констатовано практичну відсутність її прогностичної цінності.

Проведений аналіз впливу кількісного фактора враження суглобів на порушення СФСКТ показав, що у хворих на ОА за одностороннього та двобічного ураження суглобів, а також у разі поліартриту остеопенічні стани реєстрували з однаковою частотою, як і відсутність порушень.

Таблиця 6

**Алгоритм оцінювання індивідуального ризику формування остеопоротичних станів (порушень СФСКТ) у хворих на ОА й ожиріння**

Клініко-генеалогічний чинник	Градація чинника	ПК
Переломи кісток в анамнезі	так	+8,7
	ні	-5,6
Сімейний анамнез ОА	так	+7,0
	ні	-5,5
Варіант генотипу по гена VDR	bb	-6,1
	Bb	-0,3
	BB	+3,1
Вік маніфестації ОА, роки	до 30	+5,0
	30–35	-2,0
	понад 35	-1,4
Рентгенологічна стадія ОА	I–II	-1,8
	III–IV	+3,0

Проте, низька інформативність цього чинника (0,085) не мала прогностичної цінності стосовно формування остеопенічних станів у хворих на ОА.

Останнім із проаналізованих чинників ризику порушень СФСКТ була стадія функціонального стану суглобів (ФС). Проте, як у попередньому випадку, за різних ФС порушення СФСКТ та їхню відсутність виявляли однаково часто. Слід зазначити найнижчу інформативність показника серед усіх проаналізованих чинників ризику остеопенічних станів ( $I = 0,036$ ).

За результатами проведеного порівняльного аналізу факторів зі застосуванням стандартизованої процедури визначення їхнього прогностичного значення опрацьовано алгоритм прогнозування ризику формування порушень СФСКТ у хворих на ОА, який структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінювання ПК і шкалу аналізу підсумку прогнозування (табл. 6).

Таким чином, поєднання ОА та надлишкової ваги або ожиріння відбувається на фоні змін поліморфізму гена VDR, що негативно впливає на клінічний перебіг захворювання, результати додаткових методів дослідження і показники структурно-функціонального стану кісткової тканини. Переважання несприятливої В-алелі гена VDR підвищує ризик формування остеопоротичних станів, що потребує ранньої діагностики вказаного ускладнення та корекційної терапії.

## Висновки

Наявність ожиріння в осіб молодого віку з ОА погіршує клініко-інструментальні прояви захворювання, що підтверджується переважанням тяжчих рентгенологічних стадій ОА (40,6 %) і збільшенням показників альго-функціонального індексу WOMAC.

Незважаючи на короткий анамнез захворювання, за умов коморбідності ОА й ожиріння в осіб молодого віку виникають передумови формування ускладнень, а саме розвиток вторинних остеопоротичних станів (59,4 %).

Серед найнесприятливіших чинників ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини в осіб молодого віку з ОА є показники переломів кісток в анамнезі пацієнтів і членів родини, варіант генотипу за геном VDR, вік маніфестації захворювання та рентгенологічна стадія.

Серед пацієнтів на ОА й ожиріння доволі часто (45,8 %) проти контролю (11,5 %) визначено несприятливий ВВ-варіант гена рецепторів віта-

міну D, що підтверджується вираженим рентгенологічним прогресуванням ураження суглобів.

Несприятливість впливу В-алелі гена VDR на перебіг ОА у хворих з ожирінням підтверджується наявністю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у 52 випадках (54,2%), серед яких прояви остеопенії зареєстровано в 39,6% обстежених.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. The limited clinical utility of testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin measurements in the prediction of fracture risk and bone loss in older men / E. S. Orwoll, J. Lapidus, P. Y. Wang [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2017. — Vol. 32 (3). — P. 633–640. — DOI: 10.1002/jbmr.3021.
2. Geusens P. P. Osteoporosis and osteoarthritis shared mechanisms and epidemiology / P. P. Geusens, J. P. van den Bergh // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 97–103. — DOI: 10.1097/BOR.0000000000000256.
3. Bone Density loss is associated with blood cell counts / R. J. Valderrábano, L. Y. Lui, S. R. Cummings [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2017. — Vol. 32 (2). — P. 212–220. — DOI: 10.1002/jbmr.3000.
4. Поворознюк В. В. Сучасний погляд на проблему остеопорозу у чоловіків в Україні / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, Є. О. Креслов // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — Т. 2, № 6. — С. 42–49.
5. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture / J. B. Richards, F. K. Kavvoura, F. Rivadeneira [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2009. — Vol. 151 (8). — P. 528–537. — DOI: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00006.
6. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes / M. Yang, B. O. Yang, H. Gan [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2015. — Vol. 9 (5). — P. 1739–1744. — DOI: 10.3892/etm.2015.2321.
7. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participantlevel metaanalysis / A. G. Uitterlinden, S. H. Ralston, M. L. Brandi [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2006. — Vol. 145 (4). — P. 255–264. — DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005.
8. Gao J. Influence of BsmI polymorphism in vitamin D receptor gene on the risk of fracture in Caucasian populations: a meta analysis / J. Gao, L. Wang, J. Zhu // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. — 2015. — Vol. 8 (1). — P. 589–597.
9. Vitamin D Inhibits expression and activity of matrix metalloproteinase in human lung fibroblasts (HFL-1) cells / S. H. Kim, M. S. Baek, D. S. Yoon [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*. — 2014. — Vol. 77 (2). — P. 73–80. — DOI: 10.4046/trd.2014.77.2.73.
10. 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 & Research*. — 2012. — Vol. 64 (4). — P. 465–474. — DOI: 10.1002/acr.21596.
11. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА). Додаток 6 до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676 // *Український ревматологічний журнал*. — 2007. — № 27 (1). — С. 74–75.
12. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology / R. Altman, B. Bosch, K. Brune [et al.] // *Drugs*. — 2015. — Vol. 75 (8). — P. 859–877. — DOI: 10.1007/s40265-015-0392-z.
13. Validity, reliability, and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and Lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis / S. Basaran, R. Guzel, G. Seydaoglu, F. Guler-Uysal // *Clin Rheumatol*. — 2010. — Vol. 29 (7). — P. 749–756. — DOI: 10.1007/s10067-010-1398-2.
14. Костная денситометрия в клинической практике / В. А. Радченко, С. Б. Костерин, Н. В. Дедух, Е. А. Побел // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2015. — № 2. — С. 100–108. — DOI: 10.15674/0030-598720152100-107.
15. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. — 2-е изд., испр. — М. : Физматлит, 2012. — 816 с.
16. Каргель Н. А. Генетика. Энциклопедический словарь: словарь / Н. А. Каргель, Е. Н. Макеева, А. М. Мезенко. — Минск : Белорусская наука, 2011 — 992 с.
17. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1990. — 176 с.
18. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 296 с.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2020

## VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AS A FACTOR OF EARLY OSTEOPENIA FORMATION IN CASE OF A COMBINED COURSE OF OSTEOARTHRITIS AND OBESITY IN YOUNG PEOPLE

L. M. Pasiashvili, A. G. Istomin, K. I. Tereshkin, O. I. Tereshkina

Kharkiv National Medical University, Ukraine

✉ Ludmila Pasiashvili, MD, Prof. in Therapy: pasiyeshvili@gmail.com

✉ Andrii Istomin, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: andrii.istomin@gmail.com

✉ Konstantin Tereshkin, PhD in Traumatology and Orthopaedics: doctordocor1989@mail.com

✉ Olena Tereshkina: elena.teresh11@gmail.com