

Терешкін К. І.<sup>1</sup>, Черкашина Л. В.<sup>2,3</sup>, Комісарова О. С.<sup>4</sup>, Смоліна Л. О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України, м. Харків, Україна

<sup>4</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Особливості клінічного перебігу, діагностики та прогнозування перебігу остеоартрозу при різних варіантах поліморфізму гена рецептора вітаміну D

**Резюме.** За результатами поглибленого клінічного обстеження 96 хворих з'ясовано, що переважали пацієнти з гомозиготним генотипом BB, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно, 45,8±5,1 %, 19,8±4,1 % та 34,4±4,8 %,  $p<0,05$ ). Відсутність порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФС КТ) зареєстровано у 37,5±4,9% обстежених з остеоартрозом (ОА), включаючи 27,2% гомозиготів BB, 68,4% – гомозиготів bb та 30,3% гетерозиготів, а наявність у генотипі алелі В збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща. Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю серед гомозиготів по 2-й алелі, у порівнянні з гомозиготами по 1-й алелі (відповідно, 52,3±4,3 % та 39,7±2,9 %,  $p<0,05$ ), а також проявів скутості (відповідно, 57,1±4,6 % та 36,2±3,7 %,  $p<0,05$ ); у гомозиготів по 2-й алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності (відповідно, 54,2±4,4 % та 44,3±4,3 %,  $p<0,05$ ). Пацієнти з критично надмірною масою тіла (МТ) у найбільшій мірі (понад 45,0 %) були представлені гомозиготами по 2-й алелі; гомозиготи по 2-й алелі також достовірно переважали і серед осіб з ожирінням (ОЖ) І ст. (відповідно, 15,6±3,7 % та 16,7±3,8 %). Загальні закономірності вмісту гормону апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гена VDR характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb, при наростанні МТ, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по BB при зростанні індексу МТ – високий рівень вмісту апеліну не змінюється. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDR та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі BB та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів ураження суглобового хряща

**Ключові слова:** поліморфізм гена рецептора вітаміну D; остеоартроз; ожиріння; апелін

### Вступ

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання опорно-рухового апарату без системних проявів є найбільш поширеною нозологічною формою ураження суглобів (70–80 %); захворювання є однією з головних причин непрацездатності та інвалідизації населення, поступаючись лише ІХС. Термінологічні визначення – остеоартроз, артроз, остеоартрит, деформуючий артроз – у даний час у X Міжнародній класифікації хвороб представлені як синоніми [3]. ОА – гетерогенна група захворювань, спричинених (у різних

співвідношеннях) віком, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю [5]. За статистичними даними, на сьогодні в Україні вже зареєстровано 1 млн. 250 тисяч випадків ОА. Захворювання приводить до дегенерації суглобового хряща, і як причина виходу на інвалідність посідає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи [1, 2].

Медико-соціальні показники Європи і США свідчують продовження процесу старіння населення та збільшення частки осіб віком понад 60 р., у 2020 р.

© «Здоров'я суспільства» / «Здоровье общества» / «Health of Society» («Zdorov'a suspil'stva»), 2019

© Видавець: Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Заславський О.Ю. / Издатель: Международная общественная организация «Международная ассоциация «Здоровье общества», Заславский А.Ю. / Publishers: International Public Organization "International Association "Health of Society", Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Комісарова Ольга Сергіївна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: o.komis@ukr.net

For correspondence: Olga Komissarova, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorogozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: o.komis@ukr.net

питома вага населення цієї вікової групи збільшиться удвічі. Одночасно, прогнозується збільшення захворюваності на ОА осіб працездатного віку, а також зростання захворюваності в дитячому і у підлітковому віці – “омолодження” ОА [18-21].

Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що виявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищенням ризику переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності ОП займає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак, в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих людей [4, 6, 7].

Основні напрямки генетичних досліджень в області ОП були зосереджені головним чином на вивченні генів-кандидатів, що мають відношення до кісткового метаболізму. Протягом останніх десятиліть активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D (VDR). VDR є медіатором дії 1,25 (ОН) 2D3 шляхом модуляції транскрипції генів-мішеней і був предсталиний як один з генів-кандидатів генетичного контролю підтримки достатньої кісткової маси [20]. 1,25(ОН)2D3 взаємодіє VDR в остеобластах, стимулюючи експресію ліганду рецептора – активатора ядерного фактора  $\kappa$ B, який, у свою чергу, взаємодіє з рецептором – активатором ядерного фактора  $\kappa$ B, індукуючи трансформацію незрілих моноцитів у зрілі остеокласти, що розчиняють матрикс і мобілізують кальцій та інші мінерали з кісткової тканини [15].

Проведені раніше дослідження показали, що 1,25 (ОН) 2D3 є стероїдним гормоном, і його кінцева точка докладання безпосередньо пов'язана з генетично детермінованими властивостями рецептора вітаміну D. VDR виявлений у багатьох тканинах і органах, включаючи шлунково-кишковий тракт, сечостатеву систему, органи ендокринної системи, а також у культурі клітинних ліній скелетно-м'язової системи. Це стало головним доказом, що біологічна дія 1,25 (ОН) 2D3 виходить за рамки гомеостазу кальцію і фосфору і грає ключову роль у клітинній проліферації і диференціюванні [10]. Гормонально-активна форма вітаміну D підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику до 40 та 80 %, відповідно [14].

Найбільшу увагу дослідників було сфокусовано на поліморфізмі VDR, виявленому за допомогою рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI і FokI. У цілому, відомі результати раніше проведених одинадцяти епідеміологічних досліджень щодо зв'язку поліморфізму гена VDR і ризику малотравматичних переломів. У шести з них було показано, що генотип VDR пов'язаний з підвищенням ризику переломів, у тому числі і стегна, і хребта [13, 21]. Згідно даних літератури, останніми роками з'явилися дані про те, що вітамін D бере участь у метаболізмі не тільки кісткової, а 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* [11].

У 2010 році Hu P.F et al. досліджували взаємозв'язок ОА з активністю деяких гормонів жирової тканини, а саме гормону апеліну. За результатами цих досліджень, було виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині (SF) корелює з тяжкістю ОА, при цьому, рівні рецепторів APJ у хондроцитах значно вище, ніж у здорових людей [16]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [17]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як ФНП-альфа, інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто, рівень апеліну корелює з маркерами запалення. Можливо, зміни апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [19].

**Мета дослідження** полягала у вивченні особливостей клінічного перебігу остеoarтрозу залежно від генотипу пацієнтів по гену рецептора вітаміну D з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

## Матеріали та методи

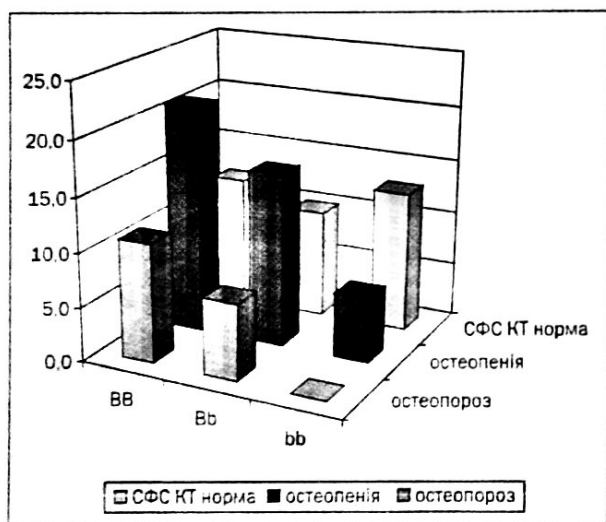
У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (23 чоловічої та 73 жіночої статі) у віці 46,9  $\pm$  0,9 р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гена рецептора вітаміну D (виконано з використанням наборів фірми «Human» (Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флуоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику остеопенії та остеопорозу виконували за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Exploger QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [8]. Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [9]. Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зросто-вагового індекса Кетле. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові (з використанням наборів “Phoenix” (USA), методом імуноферментного аналізу). Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [18]. 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 поліноміального аналізу і моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

## Результати та обговорення

Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи BB (табл. 1), частота яких виявлена достовірно більшою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно, 45,8 $\pm$ 5,1 %, 19,8 $\pm$ 4,1 % та 34,4 $\pm$ 4,8 %,

$p < 0,05$ ). При цьому зазначимо, що частота гомозиготів з генотипом BB достовірно (практично в 2 рази,  $p < 0,001$ ) переважала частоту гомозиготів bb.

При аналізі частот b та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гену VDR з'ясовано (рис.1), що остеопенія однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу BB та Bb (відповідно,  $21,9 \pm 4,2\%$  та  $16,7 \pm 3,8\%$ ,  $p > 0,05$ ), на відміну від гомозиготів з варіантом поліморфізму bb (становила  $6,3 \pm 2,5\%$ ). Більш виразні порушення СФС КТ у вигляді остеопорозу діагностовані у  $11,5 \pm 3,3\%$  гомозиготів BB та  $7,3 \pm 2,7\%$  гетерозиготів. У цілому, відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у  $37,5 \pm 4,9\%$  обстежених з ОА, включаючи  $27,2\%$  гомозиготів BB,  $68,4\%$  гомозиготів bb та  $30,3\%$  гетерозиготів.

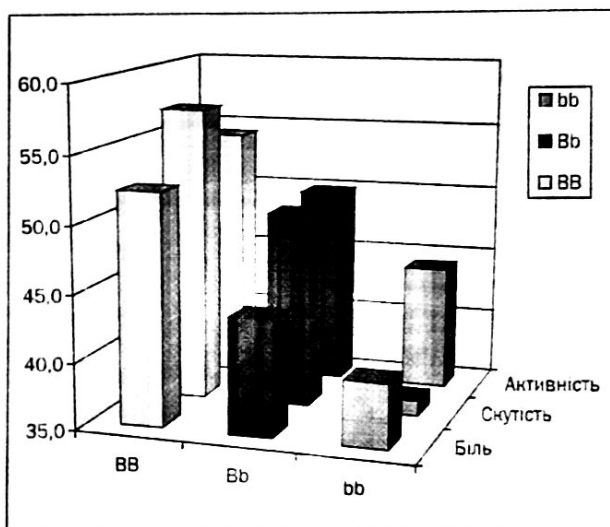


**Рис. 1.** Розподіл хворих на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних варіантах поліморфізму гену рецептора вітаміна D

Одже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гену VDR та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі B в геномі, насамперед у гомозиготів.

Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю серед гомозиготів по 2-ій алелі (табл. 2), у порівнянні з гомозиготами по 1-ій алелі (відповідно,  $52,3 \pm 4,3\%$  та  $39,7 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,05$ ), а також проявів скутості (відповідно,  $57,1 \pm 4,6\%$  та  $36,2 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,05$ ), у гомозиготів по 2-ій алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності (відповідно,  $54,2 \pm 4,4\%$  та  $44,3 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,05$ ).

У цілому, узагальнений індекс альгофункціональної активності також був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим у гете-



**Рис. 2.** Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів остеоартрозу (за методикою Womac) у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D

**Таблиця 1.** Частота та характер денситометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D

Варіанти генотипу		Частота поліморфізму		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними денситометрії					
				порушений				не порушений	
				остеопенія		остеопороз			
код	алелі	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$
VDR	bb	19	$19,8 \pm 4,1$	6	$6,3 \pm 2,5$	0	-	13	$13,5 \pm 3,5$
	Bb	33	$34,4 \pm 4,8$	16	$16,7 \pm 3,8$	7	$7,3 \pm 2,7$	10	$10,4 \pm 3,1$
	BB	44	$45,8 \pm 5,1$	21	$21,9 \pm 4,2$	11	$11,5 \pm 3,3$	12	$12,5 \pm 3,4$
Всього		96	100,0	43	$44,8 \pm 5,1$	17	$18,3 \pm 4,0$	36	$37,5 \pm 4,9$

**Примітка:** \* – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; \* – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; \* – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше  $p < 0,05$ .

розиготів BB та, у середньому, у групах пацієнтів з різними варіантами поліморфізму становив  $48,8 \pm 1,8$  %, з достовірною перевагою у структурі тяжкості проявів скутості, насамперед у разі наявності алелі V. (рис.2).

Аналіз розподілу обстежених хворих на ОА з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену VDR (табл.3) виявив, що лише  $18,8 \pm 4,0$  % осіб не мали надлишкової маси, тоді як переважали хворі з критичною надлишковою масою тіла (кНМТ) та ожирінням (ОЖ) різного ступеня. Пацієнти з кНМТ у найбільшій мірі (понад 45,0 %) були представлені гомозиготами по 2-ій алелі, гомозиготи по 2-ій алелі також достовірно переважали і серед осіб з ОЖ I ступеня (відповідно,  $15,6 \pm 3,7$  % та  $16,7 \pm 3,8$  %).

Звертає на себе увагу (рис.3), що серед гомозигот BB мали кНМТ або ОЖ 79,6 %, серед гетерозигот – 80,7 %, серед гомозигот bb – 84,3 %, що визначило потребу у більш детальній вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові.

Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіантів поліморфізму гену VDR виявив (табл.4), що в середньому цей рівень становив  $(70,2 \pm 4,0)$  пг/мл та, достовірно коливався залежно від варіанту поліморфізму (від  $46,8 \pm 5,2$  пг/мл до  $81,1 \pm 7,1$  пг/мл) та індексу МТ.

Так, у гомозиготів BB високий вміст апеліну зареєстровано у пацієнтів з нормальною МТ, кНМТ та у разі

ОЖ I ст. (відповідно,  $70,0 \pm 7,2$  пг/мл,  $68,4 \pm 5,9$  пг/мл,  $75,8 \pm 5,7$  пг/мл та  $p > 0,05$ ), тобто, був стабільно високим. Деяко іншою закономірністю характеризувалися хворі на ОА з гомозиготним варіантом bb поліморфізму, на відміну від варіанту поліморфізму BB, при кНМТ вміст апеліну був достовірно та значимо меншим: при BB –  $68,4 \pm 5,6$  пг/мл, при bb –  $46,8 \pm 5,2$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), а ОЖ I ст. – у гомозигот bb – достовірно зростав: при BB –  $75,8 \pm 5,7$  пг/мл, при bb –  $80,0 \pm 6,4$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену VDR (рис. 4) характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по BB при зростанні індексу МТ – високий рівень вмісту апеліну не змінюється; водночас пацієнти – гетерозиготи по гену VDR характеризуються достовірним зростанням ( $p < 0,001$ ) вмісту апеліну при кНМТ, а в подальшому – при різних ступенях ОЖ – збереженні високих рівнів вмісту апеліну у крові.

Для відображення нелінійних закономірностей вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гену VDR нами виконано клініко-статистичне моделювання (поліноміальний аналіз) і отримані залежності з високим ступенем достовірності ( $R > 0,95$ ,  $p < 0,05$ ) для гомозигот по 1-й (bb) та другій (BB) алелям. Використання наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивіду-

**Таблиця 2. Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D (VDR)**

Варіанти генотипу		Показники альгофункціональної активності, %			
код	алелі	Біль	Скутість	Активність	W
VDR	bb	$39,7 \pm 2,9$	$36,2 \pm 3,7$	$44,3 \pm 4,3^a$	$42,6 \pm 3,9$
	Bb	$43,6 \pm 3,7$	$49,6 \pm 4,1$	$49,9 \pm 5,1$	$48,6 \pm 4,3$
	BB	$52,3 \pm 4,3$	$57,1 \pm 4,6$	$54,2 \pm 4,4$	$54,0 \pm 4,7$
Разом		$44,3 \pm 1,8$	$54,5 \pm 2,4$	$49,5 \pm 1,9$	$48,8 \pm 1,8$

**Примітка:** <sup>a</sup> – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гомозиготів по 1-й алелі; <sup>b</sup> – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гомозиготів по 2-й алелі; <sup>c</sup> – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гетерозиготів, на рівні не менше  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D**

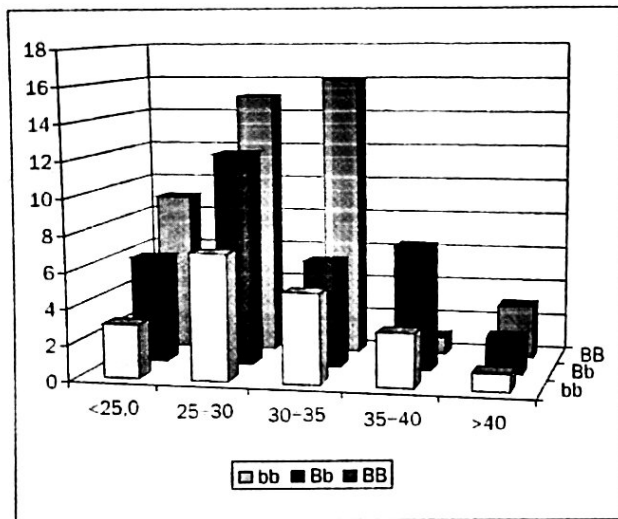
Варіанти генотипу		Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетле									
код	алелі	<25,0		25-30		30-35		35-40		>40	
		абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
VDR	bb	3	$3,1 \pm 1,8$	7	$7,3 \pm 2,7$	5	$5,2 \pm 2,3$	3	$3,1 \pm 1,8$	1	$1,0 \pm 1,0$
	Bb	6	$6,3 \pm 2,5$	12	$12,5 \pm 3,4$	6	$6,3 \pm 2,5$	7	$7,3 \pm 2,7$	2	$2,1 \pm 1,5$
	BB	9	$9,4 \pm 3,0$	15	$15,6 \pm 3,7$	16	$16,7 \pm 3,8$	1	$1,0 \pm 1,0$	3	$3,1 \pm 1,8$
Всього		18	$18,8 \pm 4,0$	34	$35,4 \pm 4,9$	27	$28,1 \pm 4,6$	11	$11,5 \pm 3,3$	6	$6,3 \pm 2,5$

**Примітка:** <sup>a</sup> – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; <sup>b</sup> – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; <sup>c</sup> – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше  $p < 0,05$ .

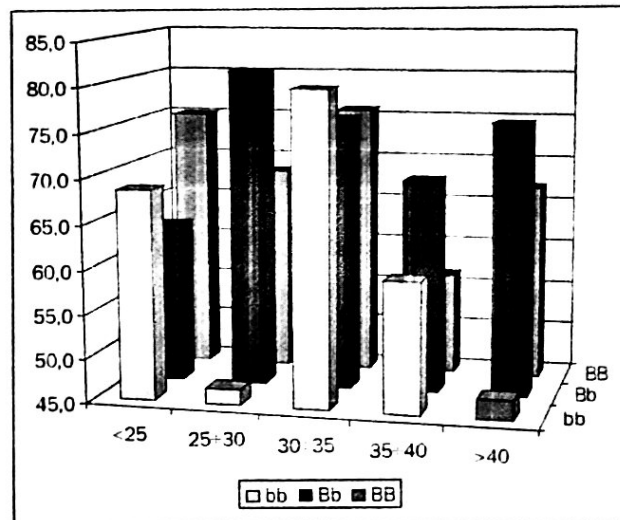
альний рівень вмісту апеліну у хворих на ОА залежно від зміни індексу МТ (рис.5).

Взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDR та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався превалюванням у гомозиготних по алелі ВВ та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації

суглобового хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з II-шою рентгенологічною стадією – найбільш висока у разі гомозиготного варіанту ВВ та гетерозиготного варіанту генотипу (відповідно, 22,9±4,3 % та 11,5±3,3 %), тоді як при гомозиготних варіантах bb – достовірно (p<0,001) менша, становить 6,3±2,5 %.



**Рис.3. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D**



**Рис.4. Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D**

**Таблиця 4. Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D (VDR)**

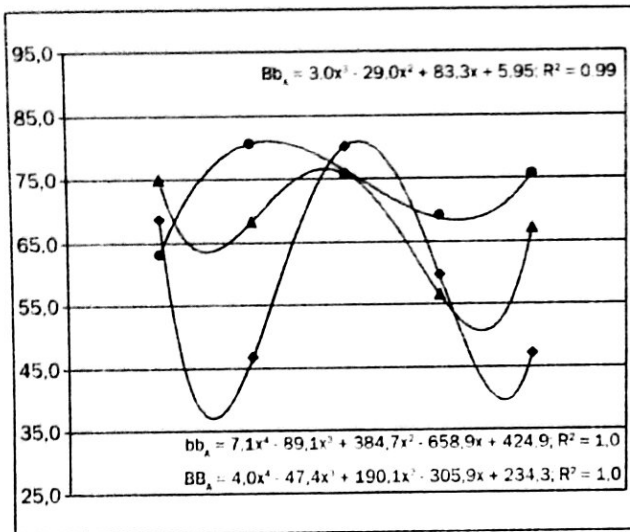
Варіанти генотипу		Інтервали значень індекса Кетле					всього
код	алелі	<25,0	25-30	30-35	35-40	>40	
VDR	bb	68,7±5,3	46,8±5,2	80,0±6,4	59,7±4,9	47,2	61,7±6,3
	Bb	63,1±5,7	81,1±7,1*	75,8±6,9	69,1±5,3	75,6±4,5	73,6±4,1"
	BB	75,1±6,4	68,4±5,6*	75,8±5,7	56,5	67,1±5,3	71,4±4,4
всього		70,0±7,2	68,4±5,9	76,6±4,8	62,5±8,4	66,6±8,7	70,2±4,0

Примітка: \* – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; " – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ° – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше p<0,05.

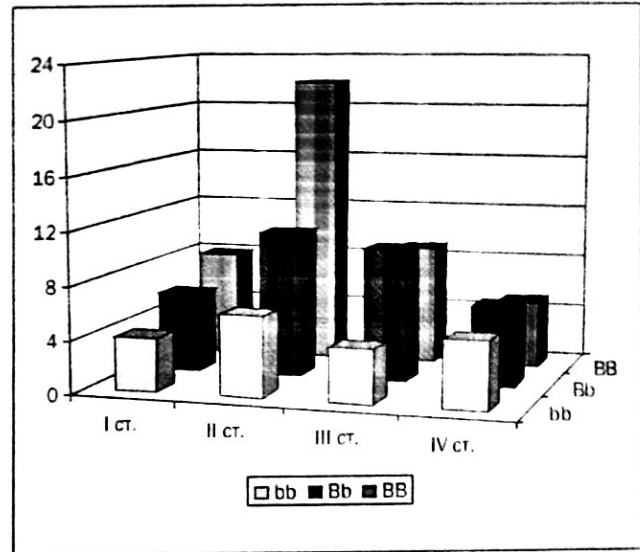
**Таблиця 5. Частота діагностування рентгенологічних стадій остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D**

Варіанти генотипу		Рентгенологічні стадії остеоартрозу							
код	алелі	I		II		III		IV	
		абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
VDR	bb	4	4,2±2,0	6	6,3±2,5	4	4,2±2,0*	5	5,2±2,3
	Bb	6	6,3±2,5	11	11,5±3,3°	10	10,4±3,1	6	6,3±2,5
	BB	8	8,3±2,8	22	22,9±4,3*	9	9,4±3,0	5	5,2±2,3
разом		18	18,8±4,0	39	40,6±5,0	23	24,0±4,4	16	16,7±3,8

Примітка: \* – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ° – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ° – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше p<0,05.



**Рис. 5. Залежність змін вмісту апеліну (Y, мг/мл) від ступеня ожиріння хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D (bb, Bb, BB – зиготність по гену, x – індекс маси тіла)**



**Рис. 6. Розподіл хворих (Y, абс. осіб) за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D**

В узагальненому вигляді (рис. 6), можна констатувати, що у хворих на ОА наявність варіантів поліморфізму гену VDR, які містять алель В, збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА.

**Висновки**

1. Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи BB, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно, 45,8±5,1 %, 19,8±4,1 % та 34,4±4,8 %, p<0,05). Відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у 37,5±4,9 % обстежених з ОА, включаючи 27,2 % гомозиготів BB, 68,4 % гомозиготів bb та 30,3 % гетерозиготів, а наявність у генотипі алелі В збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща.

2. Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю серед гомозиготів по 2-ій алелі, у порівнянні з гомозиготами по 1-ій алелі (відповідно, 52,3±4,3 % та 39,7±2,9 %, p<0,05), а також проявів скутості (відповідно, 57,1±4,6 % та 36,2±3,7 %, p<0,05); у гомозиготів по 2-ій алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності відповідно, 54,2±4,4 % та 44,3±4,3 %, p<0,05).

3. Пацієнти з критично надмірною МТ у найбільшій мірі (понад 45,0 %) були представлені гомозиготами по 2-ій алелі; гомозиготи по 2-ій алелі також достовірно переважали і серед осіб з ОЖ I ст. (відповідно, 15,6±3,7 % та 16,7±3,8 %). Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залеж-

но від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену VDR характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb при наростанні маси тіла вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по BB при зростанні індекса МТ високий рівень вмісту апеліну не змінюється.

4. Взаємозв'язок між поліморфізмом гену VDR та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався перевагуванням у гомозиготних по алелі BB та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

*Перспективи подальших досліджень* пов'язані з клінічним вивченням особливостей перебігу ОА під впливом поліморфізму інших генів задля розробки системи прогнозування захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Список літератури**

1. Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко // *Здоров'я України*. - 2011. - № 2 - С. 12-14.
2. Григор'єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк, Р.О. Баннікова // *Практична медицина*. - 2011. - №2 (2). - С. 42-49.
3. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / за ред. Г.Г. Голка, О.А. Бурьянова, В.Г. Климовицький // *Розділ підручника «Травматологія та ортопедія»*. - Вінниця: Нова книга, 2014. - 255 с.
4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В.В. Поворознюка, П. Плудовські. - Донецьк: Заславський О.Ю., 2014. - 262 с.

5. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. Е.Л. Насонова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 326–345.

6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – 648 с.

7. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 3. – С. 117-120.

8. Радченко В.А. 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.

9. Ревматология. клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2005. – 288 с.

10. Романов, Г. Н. Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора витамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в Республике Беларусь / Г.Н. Романов, А.Е. Сидин, Э.В. Руденко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – №3. – С. 103-105.

11. Arden N. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture / N. Arden, S. Crozier // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55, N 4. – P. 610-615.

12. Felson D. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies / D. Felson, J. Niu // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 129-136.

13. Guang Rong J. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of fracture in Caucasians: A metaanalysis / J. Guang Rong // *Bone.* – 2010. – Vol. 47. – P. 681-686.

14. Heaney R P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency / R P. Heaney // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 1706-1709.

15. Holick M F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: endocrine society clinical practice / M F. Holick, N C. Binkley, H.A. Bischoff // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96(7). – P. 191-193.

16. Hu P F. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage in vivo and in vitro studies / P F. Hu, W.P. Chen, J.L. Tang, J.P. Bao, L.D. Wu // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26(3). – P. 357-63.

17. Hu P F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P F. Hu, J.L. Tang, W.P. Chen, J.P. Bao, L.D. Wu // *Int. Orthop.* – 2011. – Vol. 35(9). – P. 1421-1426.

18. Kellgren J H. Radiological assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957. – Vol. 16(4). – P. 494-502.

19. Rai M F. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M F. Rai, L.J. Sandell, J.M. Cheverud, R H. Brophy // *Int. J. Obes.* – 2013. – Vol. 37(9). – P. 1238-1246.

20. Stewart T L. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis / T L. Stewart, S.H. Ralston // *J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 166. – P. 235-245.

21. Uitterlinden A.G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant level metaanalysis / A.G. Uitterlinden // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 255-264.

Отримано 23.04.2019 ■

Терешкин К. И.<sup>1</sup>, Черкашина Л. В.<sup>2,3</sup>, Комиссарова О. С.<sup>4</sup>, Смолина Л. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины, г. Харьков, Украина

<sup>4</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени Г. Л. Шупика, г. Киев, Украина

### Особенности клинического течения, диагностики и прогнозирования остеоартроза при различных вариантах полиморфизма гена рецептора витамина D

**Резюме.** По результатам углубленного клинического обследования 96 пациентов было выяснено, что преобладали больные с гомозиготным генотипом ВВ, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем гомозигот с генотипом bb и генотипом Bb (соответственно, 45,8±5,1 %, 19,8±4,1 % и 34,4±4,8 %, p < 0,05). Отсутствие нарушений структурно-функционального состояния костной ткани (СФС КТ) зарегистрировано у 37,5±4,9 % обследованных с ОА, включая 27,2 % гомозигот ВВ, 68,4 % гомозигот bb и 30,3 % гетерозигот, а наличие в генотипе аллели В увеличивает относительный риск формирования более выразительного поражения суставного хряща. Обобщенный анализ показателя тяжести остеоартроза (W,%) и его составляющих у пациентов с различными вариантами полиморфизма гена VDR обнаружил достоверно более высокий уровень проявлений боли среди гомозигот по второй аллели, по сравнению с гомозиготами по первому аллели (соответственно, 52,3±4,3 % и 39,7±2,9 %, p < 0,05), а также проявлений скованности (соответственно, 57,1±4,6 % и 36,2±3,7 %, p < 0,05). У гомозигот по второй аллели также диагностированы достоверно более выразитель-

ные ограничения повседневной активности (соответственно, 54,2±4,4 % и 44,3±4,3 %, p < 0,05). Пациенты с критически чрезмерной массой тела (МТ) в наибольшей степени (более 45,0 %) были представлены гомозиготами по второй аллели, гомозиготы по второй аллели также достоверно преобладали и среди лиц с ожирением (ОЖ) I ст. (соответственно, 15,6±3,7 % и 16,7±3,8 %). Общие закономерности содержания гормона апелина в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от индекса МТ и варианта полиморфизма гена VDR характеризуются тем, что в случае гомозиготности bb, при нарастании массы тела, содержание апелина растет, тогда как при гомозиготности по ВВ при росте ИМТ – высокий уровень содержания апелина не изменяется. Взаимосвязь между полиморфизмом гена VDR и стадией ОА (как рентгенологический эквивалент тяжести процесса) характеризовался преобладанием у гомозиготных по аллели ВВ и гетерозиготных пациентов более тяжелых рентгенологических проявлений поражения суставного хряща.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена рецептора витамина D; остеоартроз; ожирение; апелин

K. I. Tereshkin<sup>1</sup>, L. B. Cherkashina<sup>2, 3</sup>, O. S. Komissarova<sup>4</sup>, L. A. Smolina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kharkov National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, Ukraine

<sup>3</sup>Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

<sup>4</sup>Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Features of the clinical course, diagnosis and prediction of an osteoarthritis in various variants of a vitamin D receptor gene polymorphism

**Abstract.** According to the results of an in-depth clinical examination of 96 patients, it was found that patients with a homozygous genotype BB prevailed, the frequency of which was significantly higher than homozygotes with the bb genotype and the Bb genotype (respectively,  $45.8 \pm 5.1\%$ ,  $19.8 \pm 4.1\%$  and  $34.4 \pm 4.8\%$ ,  $p < 0.05$ ). The absence of violations of the structural and functional state of bone tissue (SFS BT) was recorded in  $37.5 \pm 4.9\%$  of the examined with osteoarthritis (OA), including 27.2% of BB homozygotes, 68.4% of bb homozygotes and 30.3% of heterozygotes, and Allele B genotype increases the relative risk of a more pronounced lesion of the articular cartilage. A generalized analysis of the severity index of osteoarthritis (W,%) and its components in patients with different variants of the VDR gene polymorphism revealed a significantly higher level of pain manifestations among homozygotes in the second allele, compared with homozygotes in the first allele ( $52.3 \pm 4.3\%$  and  $39.7 \pm 2.9\%$ ,  $p < 0.05$ ), as well as manifestations of stiffness ( $57.1 \pm 4.6\%$  and  $36.2 \pm 3.7\%$ ,  $p < 0.05$ , respectively). In homozygotes, the second allele was also diagnosed with significantly more

expressive limitations of daily activity ( $54.2 \pm 4.4\%$  and  $44.3 \pm 4.3\%$ , respectively,  $p < 0.05$ ). Patients with critically excessive body mass (BM) to the greatest degree (more than 45.0%) were represented by homozygotes for the second allele, homozygotes for the second allele also significantly prevailed among individuals with obesity (OB) I st (respectively,  $15.6 \pm 3.7\%$  and  $16.7 \pm 3.8\%$ ). The general patterns of serum apelin hormone content in patients with OA depending on the BM index and the variant polymorphism of the VDR gene are characterized by the fact that in the case of bb homozygosity, with increasing body weight, the apelin content increases, while with BB homozygosity with an increase in BMI, it is high the level of apelin does not change. The relationship between the VDR gene polymorphism and the OA stage (as the radiological equivalent of the severity of the process) was characterized by a predominance of more severe radiological manifestations of articular cartilage damage in homozygous BB alleles and heterozygous patients.

**Keywords:** vitamin D receptor gene polymorphism, osteoarthritis, obesity, apelin