УДК 616.379-008.64-056.257:616.72-002-018.4-078 *DOI: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137189*

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

Особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні

For cite: Bol', sustavy, pozvonočnik. 2018;8(2):85-92. doi: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137189

Резюме. ***Актуальність.*** Остеоартроз (ОА) є одним із найчастіших захворювань суглобів, що характеризується періодичними загостреннями, наявністю больового синдрому різного ступеня вираженості, прогресуючим перебігом та призводить до деформації суглобів, зниження їх функції та погіршення якості життя хворих. Важливим є зв'язок ОА з низкою метаболічних порушень, а саме вуглеводного та ліпідного обміну. ***Мета дослідження*** — вивчення параметрів метаболізму кісткової тканини у хворих на ОА, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та при їх поєднанні в осіб із різним фенотипом, а також взаємозв'язок між показниками маркерів метаболізму кісткової тканини та рівнем прозапальних цитокінів. ***Матеріали та методи.*** До дослідження було включено 104 пацієнти (31 чоловік та 73 жінки) з ОА, ЦД 2-го типу та поєднанням ОА та ЦД 2-го типу з різним фенотипом, середній вік яких становив 54,02 ± 0,67 року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Дослідження включало визначення рівня остеоасоційованих елементів (Ca, P, Mg), С-реактивного протеїну (СРП), остеокальцину, кальцитоніну, фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) та інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β). Усім хворим на ОА було проведене рентгенологічне дослідження суглобів. ***Результати.*** Вірогідно вищі показники рівня остеокальцину було визначено у хворих у контрольній групі та в пацієнтів з ОА на відміну від пацієнтів з встановленим діагнозом ЦД 2-го типу. Тобто для остеокальцину справедливим є такий ряд: контроль = ОА > ЦД 2-го типу = ОА + ЦД 2-го типу = ОА + ЦД 2-го типу + ожиріння. Відмінності в значеннях інших показників метаболізму кісткової тканини між досліджуваними п'ятьма групами були менш вираженими, що не дозволяло сформувати для них єдиний ряд. Дослідження рівня цитокінів показало їх вірогідне підвищення у всіх обстежених хворих на відміну від контрольної групи ($p < 0,001$). Установлено зв'язок показників метаболізму кісткової тканини з підвищеними рівнями прозапальних цитокінів. У хворих із коморбідною патологією та ожирінням було визначено найбільшу кількість вірогідних кореляційних зв'язків, а саме: між остеокальцином та ФНП-α ($r = –0,78$; $p < 0,05$), ІЛ-1β ($r = –0,75$; $p < 0,05$), СРП ($r = –0,46$; $p < 0,05$), між Ca та ФНП-α ($r = 0,67$; $p < 0,05$), ІЛ-1β ($r = 0,59$; $p < 0,05$), між кальцитоніном та ФНП-α ($r = 0,56$; $p < 0,05$), ІЛ-1β ($r = 0,46$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,42$; $p < 0,05$), між Mg та ФНП-α ($r = –0,47$; $p < 0,05$). Результати канонічного аналізу між показниками активності цитокінів і метаболізму кісткової тканини дозволяють стверджувати, що між цитокінами і характеристиками метаболізму кісткової тканини існує вірогідний зв'язок (канонічна кореляція = 0,52; $p < 0,05$), найбільший внесок до якого з показників активності цитокінів, що визначали, вносить ІЛ-1β, а з показників метаболізму кісткової тканини — рівень остеокальцину. ***Висновки.*** Отримані дані дозволяють зробити висновки про певну роль системного запалення в порушенні метаболізму кісткової тканини, що може впливати на прогресування перебігу ОА.

Ключові слова: метаболізм кісткової тканини; метаболічний синдром; остеоартроз; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Остеоартроз (ОА) є одним із найчастіших захворювань суглобів у багатьох популяціях земної кулі [1, 2]. Він найбільш часто зустрічається в осіб середнього та літнього віку, характеризується періодичними загостреннями, наявністю больового синдрому різного ступеня вираженості, прогресуючим перебігом та призводить до деформації суглобів, зниження їх функції і погіршення якості життя хворих [3].

Більшість авторів визнають, що ОА не слід розглядати як дегенеративний процес, а скоріше як анормальне ремоделювання суглобових тканин, обумовлене дією прозапальних медіаторів [4]. Кісткове ремоделюван-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Олійник Марія Олександрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: docoliinyk@gmail.com; контакт. тел.: +38 (050) 303 08 03
For correspondence: Mariia Oliinyk, PhD, Assistant at the Department of internal medicine 3 and endocrinology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: docoliinyk@gmail.com; phone: +38 (050) 303 08 03

ня — процес зі складним регулюванням, в основі якого лежить взаємодія двох клітинних ліній: остеобластів, що забезпечують утворення кістки, і остеокластів, що руйнують кісткову тканину [5]. Ціла низка гормонів, факторів росту та цитокінів бере участь у регуляції цього процесу. За даними досліджень останніх років визначено, що в регуляції метаболізму кісткових клітин найбільш важливу роль відіграє молекулярна тріада: 1) остеопротегерин; 2) рецептор, що активує фактор транскрипції NF-κβ; 3) ліганд цього рецептора (OPG/RANK/RANKL) [6].

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

Відмічено, що значний вплив на обмінні процеси в кістковій тканині здійснює ціла низка метаболічних факторів ризику, зокрема ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія та гіперглікемія [12]. Джерелом багатьох прозапальних цитокінів є адипоцити [13], які викликають вивільнення матричних анаболічних ферментів і стимулюють синтез компонентів позаклітинного матриксу, таких як протеоглікани та колаген II типу [14], а згодом або прискорюють деградацію хряща, або індукують кісткову резорбцію [15]. Основними цитокінами, залученими в патогенез ОА, є фактор некрозу пухлин α (ФНП-α), інтерлейкіни (ІЛ) 1β і 6 [16]. ФНП-α, ІЛ-1β і RANKL конкурентно підвищують Nf-κβ-активність у клітинах-мішенях, що є причиною посилення запалення і/або кісткової деструкції [17, 18]. ІЛ-1β може підвищувати екскрецію кальцію, активувати остеокласти, що призводить до зменшення інтенсивності формування кісткової тканини. Гіперглікемія негативно впливає на хрящову тканину через процеси, опосередковані оксидативним стресом і впливом кінцевих продуктів глікування (AGEs), які викликають дисфункцію хондроцитів, порушення жорсткості матриці суглобового хряща та деструкцію СХК [19]. Золотим стандартом серед маркерів кісткоутворення на даний час визнають дослідження остеокальцину [20], паратиреоїдного гормона, лужної фосфатази, кальцитоніну, вітаміну D та його метаболітів [21].

Треба зазначити, що в патогенезі ОА важливими є зміни не тільки в суглобовому хрящі, а й у СХК, що відповідає за розвиток субхондральних змін, остеофітозу, а в кінцевому результаті і склерозу [22, 23]. Ще два десятиріччя тому було визначено важливу роль СХК у початкових патофізіологічних змінах при ОА, але до сьогодні порушенню СХК не приділялося достатньо уваги [24]. Не менш важливим є зв'язок ОА з метаболічними порушеннями, які характерні для цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ожиріння. Однак необхідно проводити подальші дослідження для вивчення ролі маркерів метаболізму кісткової тканини (МКТ) на поєднаний перебіг ОА та ЦД 2-го типу.

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

Матеріали та методи

В умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова було обстежено 104 пацієнти. Усі хворі були розподілені на 4 групи: 1-ша група — 21 хворий на ОА, 2-га група — 20 хворих із ЦД 2-го типу, 3-тя — 28 хворих із поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу без ожиріння та 4-та — 35 хворих на ОА та ЦД 2-го типу з ожирінням. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Клінічне обстеження пацієнтів включало збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження, визначення антропометричних показників, а саме зросту, маси тіла, визначення індексу маси тіла: ІМТ = вага (кг)/зріст ($м^2$), обхвату стегон (ОС), обхвату талії (ОТ) та співвідношення ОТ/ОС.

Діагноз ОА було встановлено згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. та діагностичними критеріями American College of Rheumatology (ACR, 1991), що включали збір скарг, анамнезу, проведення клініко-лабораторних й інструментальних досліджень [25]. Здійснювалось клінічне й інструментальне обстеження пацієнтів. Усім хворим на ОА було проведено рентгенологічне обстеження. Стадії ОА за рентгенологічним дослідженням оцінювали відповідно до класифікації J.H. Kellgren та J.S. Lawrens. Імуноферментним методом проводилось визначення рівня остеокальцину, кальцитоніну, ІЛ-1β та ФНП-α, біохімічним методом визначали рівень Ca, P, Mg, визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП) проводили за допомогою латексного методу.

Верифікацію діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводили на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу (2012). Діагностику ЦД 2-го типу здійснювали згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програмного пакета StatSoft Statistica версії 10.0.

Результати

Нами отримані дані визначення значень рівня остеокальцину, кальцитоніну та рівня остеоасоційованих елементів (Ca, P, Mg), що наведені в табл. 1. В останній колонці табл. 1 наведено результати перевірки статистичної значущості розбіжностей значень показників МКТ між п'ятьма досліджуваними групами пацієнтів.

Як видно з наведених результатів, значення всіх наявних показників розрізняються загалом в усіх п'яти досліджуваних групах. Для більш детального дослідження було проведене порівняння між усіма парами груп пацієнтів і здорових осіб. При цьому було відмічено, що в контрольній групі й групі пацієнтів з ОА без супутніх захворювань спостерігається вірогідно більш високий рівень остеокальцину, ніж у пацієнтів, у яких був діагностований ЦД 2-го типу (рис. 1).

Відмічено вірогідно більш низький рівень остеокальцину у 2-й ($p < 0,05$), 3-й ($p = 0,001$) та 4-й ($p = 0,00003$) групах при порівнянні з групою контролю. З огляду на це можна стверджувати, що для остеокальцину є справедливим такий ряд: контроль = ОА > ЦД 2-го типу = = ОА + ЦД 2-го типу = ОА + ЦД 2-го типу + ожиріння.

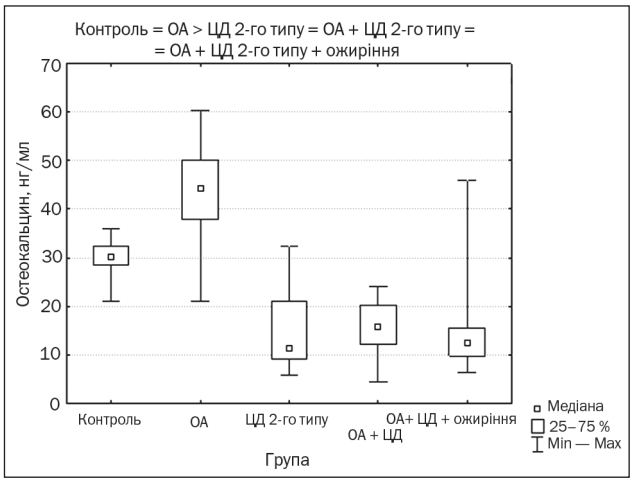


Рисунок 1. Показники остеокальцину (нг/мл) у досліджуваних групах пацієнтів

При визначенні попарних відмінностей у значеннях інших показників МКТ між досліджуваними групами вірогідної різниці відмічено не було, що не дозволяло сформувати єдиний для них ряд. Так, наприклад, за рівнем кальцитоніну виявлено вірогідні відмінності між групами залежно від наявності ЦД 2-го типу. Також треба відмітити, що рівень його зростав за наявності ожиріння, тому й було відзначено вірогідну різницю між групами 3 і 4 ($p = 0,03$). Водночас вірогідних відмінностей не виявлялося між групами 2 та 3, а також між контрольною групою та групою 3 (рис. 2). Тобто можна зробити висновок, що більший вплив на підвищення рівня кальцитоніну мають супутні ЦД 2-го типу та ожиріння, ніж наявність ОА.

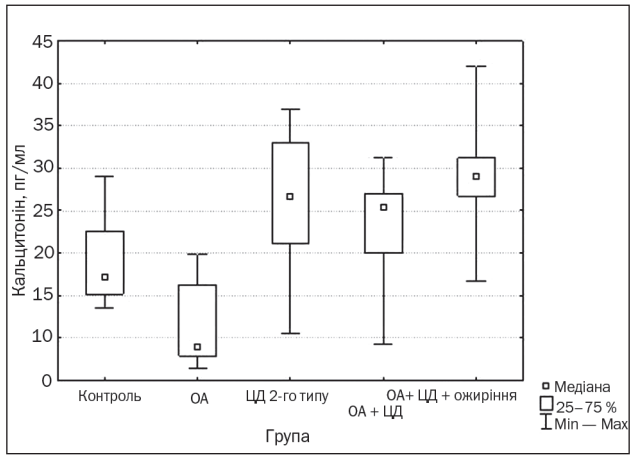


Рисунок 2. Показники рівня кальцитоніну (пг/мл) у досліджуваних групах пацієнтів та результати перевірки статистичної значущості розбіжностей між групами

Таблиця 1. Показники метаболізму кісткової тканини у хворих у досліджуваних групах

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (ОА, n = 21)	2-га група (ЦД 2-го типу, n = 20)	3-тя група (ОА + ЦД 2-го типу без ожиріння, n = 28)	4-та група (ОА + ЦД 2-го типу з ожирінням, n = 35)	Статистична значущість відмінностей[×]
Остеокальцин, нг/мл Me (LQ; UQ)	30,1 (28,5; 32,25)	44,4 (37,8; 50,1)**, ***, †	11,3 (9,2; 20,9)*, #	15,8 (12,05; 20,3)*, #	12,5 (9,7; 15,6)*, #	H (4,12) = 70,60, p = 0 < 0,05
M ± m	30,09 ± 0,89	44,12 ± 2,21	14,87 ± 2,01	15,98 ± 1,05	14,99 ± 1,38	
Кальцитонін, пг/мл Me (LQ; UQ)	17,15 (15,15; 22,6)	8,9 (7,9; 16,2)**, ***, †	26,6 (21,2; 33,1)*, #	25,35 (20,05; 27,05)*, ***	29,1 (26,7; 31,2)*, #	H (4,12) = 63,53, p = 0 < 0,05
M ± m	18,78 ± 0,95	11,19 ± 1,03	26,07 ± 1,76	23,02 ± 1,16	28,57 ± 0,88	
Ca, ммоль/л Me (LQ; UQ)	2,4 (2,3; 2,4)	2,2 (2,2; 2,5)***, †	2,5 (2,2; 2,6)*	2,4 (2,2; 2,5)***	2,5 (2,5; 2,6)**, #	H (4,12) = 40,68, p = 0 < 0,05
M ± m	2,38 ± 0,01	2,280 ± 0,029	2,41 ± 0,04	2,34 ± 0,03	2,51 ± 0,01	
P, ммоль/л Me (LQ; UQ)	1,06 (0,99; 1,19)	0,95 (0,9; 1,0)**, ***, †	1,33 (1,28; 1,39)*, ***, #	1,30 (1,27; 1,32)*, #	1,24 (1,2; 1,3)*, #	H (4,12) = 72,09, p = 0 < 0,05
M ± m	1,07 ± 0,03	0,98 ± 0,04	1,36 ± 0,03	1,28 ± 0,01	1,23 ± 0,01	
Mg, ммоль/л Me (LQ; UQ)	0,925 (0,785; 1,0)	1,02 (0,93; 1,1)**, ***, †	0,83 (0,74; 0,93)*	0,795 (0,69; 0,925)*	0,72 (0,69; 0,92)*	H (4,12) = 30,36, p = 0 < 0,05
M ± m	0,89 ± 0,03	1,03 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,82 ± 0,03	0,79 ± 0,02	

Примітки: [×] ***— обчислене значення критерію Краскела-Уолліса (H) та його значущість (p); * — статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ОА; ** — статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним із ЦД 2-го типу; *** — статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним із ЦД 2-го типу та з ожирінням; † — статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ЦД 2-го типу; # — статистично значуща відмінність від контрольної групи.***

Оцінка рівня кальцію в досліджуваних групах показала вірогідну відмінність тільки для пацієнтів 4-ї групи ($p = 0,0005$) при порівнянні з контрольною групою. Водночас виявлено вірогідні відмінності за вмістом цього мікроелемента між першою та другою групами ($p = 0,03$) та між групами 3 та 4 ($p = 0,0004$) та групою з ОА без супутніх захворювань та при поєднанні ОА та ЦД 2-го типу ($p = 0,0002$) (рис. 3).

За вмістом фосфору було виявлено вірогідну різницю між групами з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу. Але цей показник значущо не відрізнявся в групах з ЦД 2-го типу та при його поєднанні з ОА. Також не було виявлено вірогідної різниці між групами з коморбідною патологією за наявності та відсутності ожиріння, хоча вона підтверджувалася для груп 2 та 4 ($p = 0,034$) (рис. 3). Вивчення рівня магнію в досліджуваних групах не виявило вірогідної різниці за цим показником між групою контролю та групами хворих. Крім того, було з'ясовано, що немає значущої різниці і між групами з ЦД 2-го типу (групи 2–4) за вмістом магнію. У той же час виявлено, що в групі хворих на ОА рівень магнію значно вищий, ніж у групах, де ОА поєднується з ЦД 2-го типу ($p = 0,0002$) та ЦД 2-го типу й ожирінням ($p = 0,00001$) (рис. 3).

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

Статистично значущі відмінності були визначені при порівнянні рівнів цитокінів в усіх п'яти групах. У всіх досліджуваних групах установлене вірогідне підвищення рівня ІЛ-1β порівняно з групою контролю, а саме у хворих на ОА ($p = 0,002$), ЦД 2-го типу ($p = 0,05$), та у хворих із поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу без ожиріння ($p < 0,05$), однак вірогідних відмінностей між собою в цих групах не було (рис. 4). Найбільш високий рівень ІЛ-1β було визначено в 4-й групі хворих із коморбідністю, він вірогідно відрізнявся від рівня у хворих на ОА ($p < 0,05$), ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), при поєднанні ОА та ЦД 2-го типу ($p = 0,008$) та від групи контролю ($p < 0,05$).

Порівняння показника ФНП-α також вірогідно показало його підвищення в усіх досліджуваних групах на відміну від групи контролю ($p = 0,002$), однак у пацієнтів із ЦД 2-го типу вірогідних відмінностей із контрольною групою не було. Виявлено вірогідну різницю рівня ФНП-α між групою з ЦД 2-го типу та групою з коморбідністю ОА та ЦД 2-го типу без ожиріння ($p = 0,0003$) та хворими на ОА, ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$), а також вірогідно вищий рівень у хворих 4-ї групи порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$). Слід відмітити, що не було знайдено вірогідної різниці при визначенні рівня ФНП-α між

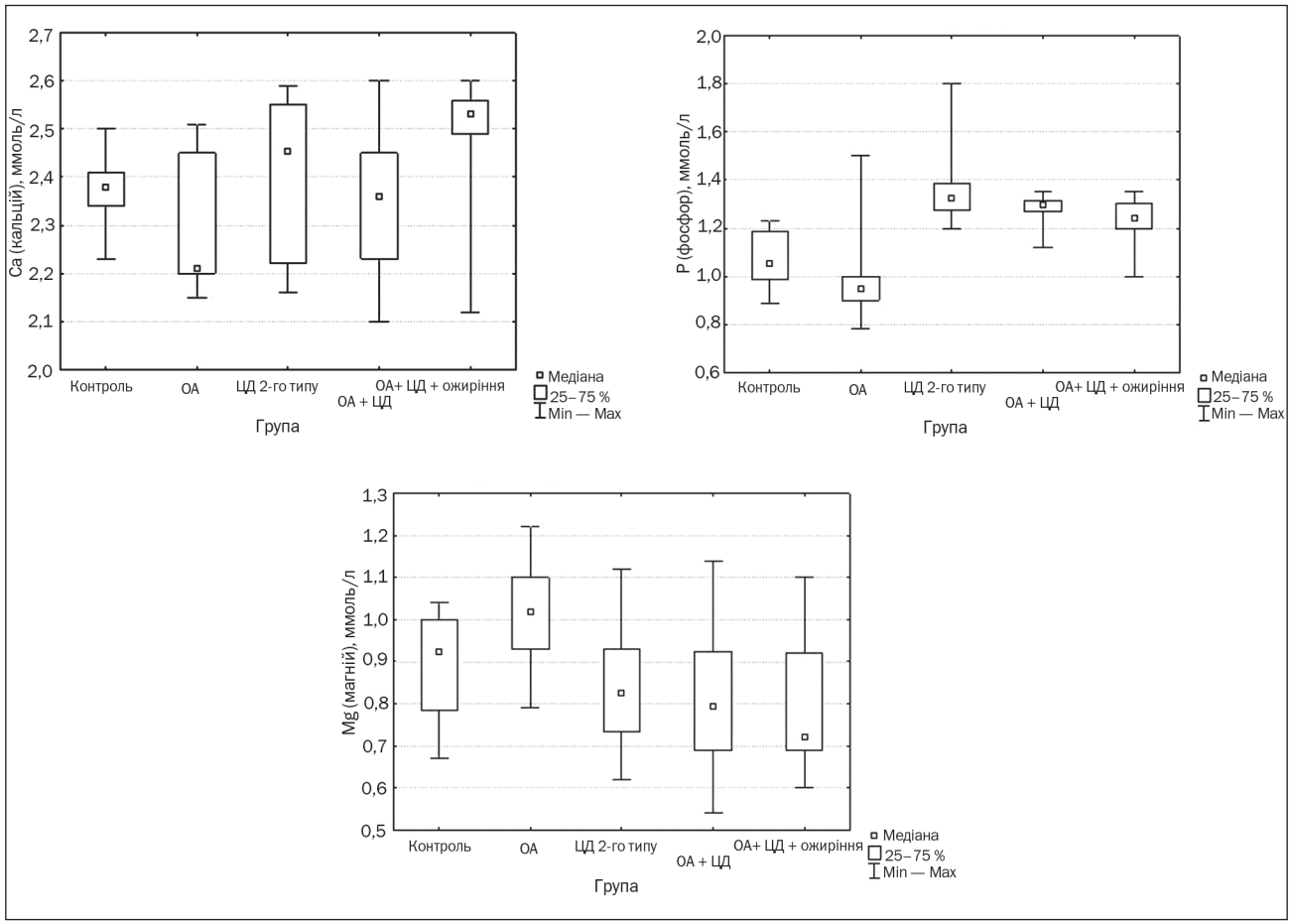


Рисунок 3. Показники вмісту кальцію, фосфору та магнію (ммоль/л) у кістковій тканині в пацієнтів досліджуваних груп

групами з ОА, ЦД 2-го типу без супутніх захворювань та при їх поєднанні (між групами 1 і 2 та 2 і 3) (рис. 4).

Нами відмічено вірогідне підвищення рівня СРП у групах хворих порівняно з групою контролю, але рівень СРП у 1-й групі вірогідно відрізнявся лише від групи контролю ($p = 0,0006$). У групі хворих на ЦД 2-го типу без супутньої патології рівень СРП вірогідно не відрізнявся від хворих на ОА та від групи контролю, проте встановлено вірогідну різницю від пацієнтів із коморбідністю ОА та ЦД 2-го типу як без ожиріння ($p = 0,0006$), так і з підвищеною масою тіла ($p = 0,0006$).

Для виявлення взаємозв'язків між активністю цитокінів і показниками, що характеризують МКТ, проводили обчислення рангових кореляцій. Для більшості показників обчислювали коефіцієнти кореляції Спірмена (r), але для оцінки сили зв'язку СРП із показниками МКТ використовувався коефіцієнт кореляції Кендалла (τ), що було зумовлене незначними коливаннями значень СРП. У групі пацієнтів з ОА виявлено негативний взаємозв'язок між рівнем остеокальцину і ФНП-α ($r = -0,70$, $p < 0,05$), а також помірну негативну кореляцію між остеокальцином і ІЛ-1β ($r = -0,59$, $p < 0,05$). Більш слабким у цій групі був негативний взаємозв'язок між рівнем остеокальцину та СРП ($\tau = -0,41$, $p < 0,05$).

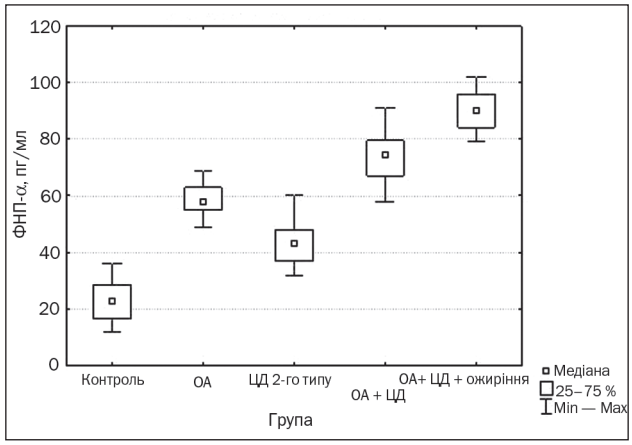


Рисунок 4. Графік розмаху значень ФНП-α у досліджуваних групах пацієнтів

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу без коморбідної патології виявлені помірні негативні кореляції остеокальцину з ІЛ-1β ($r = -0,57$, $p < 0,05$) і СРП ($\tau = -0,51$, $p < 0,05$). Також визначені взаємозв'язки між фосфором та ФНП-α ($r = 0,56$, $p = 0,01$) і ІЛ-1β ($r = 0,46$; $p = 0,04$) помірної сили. Визначення взаємозв'язку між СРП і кальцієм виявило помірний взаємозв'язок між цими показниками ($\tau = 0,40$; $p = 0,01$). У групі хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу визначено помірний взаємозв'язок між остеокальцином і СРП ($\tau = -0,33$; $p = 0,01$) та між остеокальцином і ФНП-α ($r = -0,52$, $p = 0,005$). Більш значущою була кореляція між остеокальцином і ІЛ-1β ($r = -0,71$, $p < 0,05$) порівняно з групами хворих з ізольованим перебігом ОА та ЦД 2-го типу. Вірогідних взаємозв'язків рівня активності цитокінів з іншими показниками МКТ у третій групі виявлено не було.

Найбільшу кількість вірогідних кореляційних зв'язків було визначено в четвертій групі. Крім того, вони також були більшими за силою порівняно з іншими групами та тими, що були оцінені в усій вибірці загалом (табл. 3).

Між показниками активності цитокінів і МКТ також була обчислена канонічна кореляція для оцінки сили та значущості множинного зв'язку між ними. Результати канонічного аналізу дозволяють стверджувати, що між цитокінами і характеристиками МКТ існує вірогідний зв'язок (канонічна кореляція = 0,52; $p = 0,00004$), найбільший внесок до якого з показників активності цитокінів робить ІЛ-1β, а з показників МКТ — рівень остеокальцину.

Обговорення

За результатами низки досліджень із вимірювання рівня маркерів кісткоутворення і кісткової резорбції в сироватці крові хворих на ОА було виявлено значне підвищення синтезу остеокальцину, остеопонтину, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР-β, тоді як експресія рецепторів паратиреоїдного гормона, навпаки, була значно знижена

Таблиця 2. Рівні цитокінів та СРП у досліджуваних групах

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (ОА, n = 21)	2-га група (ЦД 2-го типу, n = 20)	3-тя група (ОА + ЦД 2-го типу без ожиріння, n = 28)	4-та група (ОА + ЦД 2-го типу з ожирінням, n = 35)	Статистична значущість розбіжностей[×]
ФНП-α, пг/мл Me (LQ; UQ)	23,0 (16,5; 28,5)	58 (55; 63)***,#	43 (37; 48)**,***	74,5 (67,0; 79,5)***,†,#	90 (84; 96)*, **,†,#	H (4,12) = 111,2, p = 0 < 0,05
M ± m	23,10 ± 1,62	58,95 ± 1,19	42,99 ± 1,71	73,62 ± 1,71	89,94 ± 1,12	
ІЛ-1β, пг/мл Me (LQ; UQ)	29,5 (23; 35)	55 (49; 63)***,#	51 (49; 52)***,#	69 (53; 78)***,#	82 (77; 88)*, **,†,#	H (4,12) = 93,54, p = 0 < 0,05
M ± m	28,80 ± 1,63	57,29 ± 1,93	51,95 ± 1,69	65,86 ± 2,40	82,97 ± 1,40	
СРП Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	12 (6,4; 12)#	3,2 (0; 9,2)**,***	12,0 (6,4; 24)†,#	12 (12; 24)†,#	H (4,12) = 50,78, p = 0 < 0,05
M ± m	0	11,4 ± 1,79	5,10 ± 1,04	14,61 ± 1,99	17,42 ± 11,76	

Примітки: [×] ***— обчислене значення критерію Краскела-Уолліса (H) та його значущість (p);*** [#] ***— статистично значуща відмінність від групи контролю;*** [*] ***— статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ОА;*** [**] ***— статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним із ЦД 2-го типу;*** [***] ***— статистично значуща відмінність від групи з ОА, поєднаним із ЦД 2-го типу та з ожирінням;*** [†] ***— статистично значуща відмінність від групи з ізольованим ЦД 2-го типу.***

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками рівнів активності цитокінів і показниками МКТ у хворих з ОА, ЦД 2-го типу і ожирінням

Показники	r/τ	p	Сила взаємозв'язку
ФНП-α (пг/мл) та остеокальцин (нг/мл)	–0,78	< 0,01	Сильний
ІЛ-1β та остеокальцин (нг/мл)	–0,75	< 0,01	
ФНП-α (пг/мл) та Са (ммоль/л)	0,67	0,00001	Помірний
ІЛ-1β та Са (ммоль/л)	0,59	0,0002	
ФНП-α (пг/мл) та кальцитонін (пг/мл)	0,56	0,0005	
ФНП-α (пг/мл) та Mg (ммоль/л)	–0,47	0,005	
СРП та остеокальцин (нг/мл)	–0,46	0,00009	
ІЛ-1β та кальцитонін (пг/мл)	0,46	0,006	
СРП та кальцитонін (пг/мл)	0,42	0,0004	
ФНП-α (пг/мл) та Р (фосфор, ммоль/л)	–0,40	0,02	Помірний
СРП та Са (ммоль/л)	0,36	0,002	
ІЛ-1β та Р (фосфор, ммоль/л)	–0,35	0,04	

[26–28]. Тобто до порушення процесу кісткового формування може призвести порушення циклу ремоделювання на будь-якому з описаних етапів. Вищевказане підтверджує наявність більш високого рівня остеокальцину у хворих на ОА без супутніх захворювань порівняно з контрольною групою. Однак треба відзначити, що рівень остеокальцину у хворих 3-ї групи з наявністю супутніх ОА та ЦД 2-го типу був вірогідно більш низьким порівняно з групою з ОА без супутніх захворювань. Це може свідчити на користь того, що у хворих на ЦД 2-го типу процеси руйнування кісткової тканини переважають над процесами кісткоутворення, тобто перебіг ОА у цих хворих супроводжується витонченням СХК, руйнуванням матриксу хряща, зниженням синтезу глікозаміногліканів.

В усіх досліджених групах було визначено наявність взаємозв'язків між показниками МКТ та рівнем прозапальних цитокінів. Але найбільшу кількість вірогідних кореляцій було виявлено в групі з коморбідною патологією, а саме у хворих на ОА, ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла. Крім того, порівнюючи з іншими групами та тими, що були оцінені за всією вибіркою загалом, вони були більшими за силою. Найбільш сильними були взаємні залежності між остеокальцином і цитокінами ФНП-α та ІЛ-1β. Існують дані, що ФНП-α і RANKL конкурентно підвищують Nf-κβ-активність у клітинах-мішенях, що призводить до посилення запалення і/або кісткової деструкції [17, 18]. При обчисленні залежності між значеннями активності цитокінів і показниками МКТ було виявлено негативний взаємозв'язок між рівнем остеокальцину та ІЛ-1β. З публікацій відомо, що ІЛ-1β може підвищувати екскрецію кальцію, активувати остеокласти, а також зменшувати інтенсивність та якість формування кісткової тканини. Відмічене зниження концентрації остеокальцину може бути зумовлене впливом ІЛ-1β та призводити до руйнування СХК [29–31].

Висновки

1. Виявлене порушення показників МКТ у хворих з ізольованим перебігом ОА та при поєднанні його як з ЦД 2-го типу без ожиріння, так і з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла.

2. У хворих із поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та підвищеною масою тіла встановлено найбільш значуще підвищення рівня цитокінів.

3. Виявлено вірогідні взаємозв'язки між рівнем прозапальних цитокінів та значеннями показників МКТ, найбільша кількість і значущість яких була у хворих із поєднанням ЦД 2-го типу, ОА та ожирінням.

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

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

Інформація про внесок кожного автора:

Журавльова Л.В.: планування дослідження, аналіз даних, інтерпретація даних, підготовка статті; Олійник М.О.: аналіз літератури, планування дослідження, збір даних, аналіз даних, інтерпретація даних, підготовка статті.

References

1. Balabanova RM. Role of interleukin-1 in osteoarthrosis and possibilities of its arrest. Sovremennaya Revmatologiya. 2011;5(1):58-62. (in Russian). doi:10.14412/1996-7012-2011-653.

2. Balabanova RM. Pain type in osteoarthritis: Approaches to treatment. Sovremennaya Revmatologiya. 2014;8(2):103-106. (in Russian). doi:10.14412/1996-7012-2014-2-103-106.

3. Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014;52(3):247-250. (In Russ.) doi:10.14412/1995-4484-2014-247-250.

4. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ. Arthritis Rheum. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453.

5. Kartamysheva NN, Tchumakova OV. Bone remodeling as model of intercellular actions. Nephrology and Dialysis. 2004;(6)1:43-46. (in Russian).

6. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. Rheumatol Int. 2012 Feb;32(2):535-40. doi: 10.1007/s00296-010-1733-6.

7. Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Feb;24(1):51-70. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.004.

8. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):442-55. doi: 10.1002/art.23159.

9. Chan TF, Couchourel D, Abed E, Delalandre A, Duval N, Lajeunesse D. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. J Bone Miner Res. 2011 Jul;26(7):1399-410. doi: 10.1002/jbmr.358.

10. Pankiv VI. Insulinorezystentnist yak kliuchovyi patofiziolohichnyi mekhanizm rozvytku metabolichnoho syndromu. Journal Practical Angiology. 2012;(54-55):496. (in Ukrainian).

11. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss--revisited. J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):231-9. doi: 10.1002/jbmr.1500.

12. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.

13. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12 Suppl A:S34-8.

14. Hashimoto M, Nakasa T, Hikata T, Asahara H. Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis. Med Res Rev. 2008 May;28(3):464-81. doi: 10.1002/med.20113.

15. Hoff P, Buttgereit F, Burmester GR, et al. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes. Int Orthop. 2013 Jan;37(1):145-51. doi: 10.1007/s00264-012-1724-1.

16. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002.

17. Franchimont N, Lambert C, Huynen P, et al. Interleukin-6 receptor shedding is enhanced by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha and is partially mediated by tumor necrosis factor alpha-converting enzyme in osteoblast-like cells. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):84-93. doi: 10.1002/art.20727.

18. Ripmeester EGJ, Timur UT, Caron MMJ, Welting TJM. Recent Insights into the Contribution of the Changing Hypertrophic Chondrocyte Phenotype in the Development and Progression of Osteoarthritis. Front Bioeng Biotechnol. 2018 Mar 19;6:18. doi: 10.3389/fbioe.2018.00018.

19. Hiraiwa H, Sakai T, Mitsuyama H, Hamada T, et al. Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees. Inflamm Res. 2011 Nov;60(11):1039-48. doi: 10.1007/s00011-011-0365-y.

20. Bakharev IG. The urgency of the problem of diabetic osteopenia. RMJ. 2006;9:24-25. (in Russian).

21. Manulenko VV, Shishkin AN, Mazurenko SO. Clinical Features of Osteopathy Development in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2010;(27):28-31. (in Russian).

22. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):203. doi: 10.1186/ar2531.

23. Mastbergen SC, Lafeber FP. Changes in subchondral bone early in the development of osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2011 Sep;63(9):2561-3. doi: 10.1002/art.30306.

24. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, Wesolowski GA, Rodan GA, Duong LT. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. Bone. 2006 Feb;38(2):234-43. doi: 10.1016/j.bone.2005.08.007.

25. Kovalenko VN, Bortkevych OP, editors. Osteoartroz: Prakticheskoe rukovodstvo [Osteoarthrosis. Practical guidance]. 3rd ed. Kyiv: MORION; 2010. 608 p. (in Ukrainian).

26. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):442-55. doi: 10.1002/art.23159.

27. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. Brain Res Rev. 2009 Apr;60(1):57-64. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020.

28. Aigner T, Söder S, Gebhard PM, McAlinden A, Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis--structure, chaos and senescence. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Jul;3(7):391-9. doi: 10.1038/ncprheum0534.

29. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2015 Apr;54(4):588-600. doi: 10.1093/rheumatology/keu464.

30. Yuan XL, Meng HY, Wang YC, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Aug;22(8):1077-89. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.023.

31. Musumeci G, Szychlinska MA, Mobasheri A. Age-related degeneration of articular cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis: molecular markers of senescent chondrocytes. Histol Histopathol. 2015 Jan;30(1):1-12. doi: 10.14670/HH-30.1.

Отримано 28.04.2018

Журавлева Л.В., Олейник М.А.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Особенности метаболизма костной ткани у больных с остеоартрозом, сахарным диабетом 2-го типа и при их сочетании

Резюме. ***Актуальность.*** Остеоартроз (ОА) является одним из самых частых заболеваний суставов, которое характеризуется периодическими обострениями, наличием болевого синдрома различной степени выраженности, прогрессирующим течением и приводит к деформации суставов, снижению их функции и ухудшению качества жизни больных. Важной является связь ОА с целым рядом метаболических нарушений, а именно углеводного и липидного обмена. ***Цель исследования*** — изучение показателей метаболизма костной ткани у больных с ОА, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и при их сочетании у пациентов с различным фенотипом, а также взаимосвязь между показателями маркеров метаболизма костной ткани и уровнем провоспалительных цитокинов. ***Материалы и методы.*** В исследование были включены 104 больных (31 мужчина и 73 женщины) с ОА, СД 2-го типа и сочетанием ОА и СД 2-го типа с различным фенотипом, средний возраст которых составил 54,02 ± 0,67 года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Исследование включало определение уровня остеоассоциированных элементов (Ca, P, Mg), С-реактивного протеина (СРП), остеокальцина, кальцитонина, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β). Всем больным с ОА было проведено рентгенологическое исследование суставов. ***Результаты.*** Достоверно более высокие показатели уровня остеокальцина были определены у больных в контрольной группе и у пациентов с ОА в отличие от пациентов с установленным диагнозом СД 2-го типа. То есть для остеокальцина справедлив следующий ряд: контроль = ОА > СД 2-го типа = ОА + СД 2-го типа = ОА + СД 2-го типа + ожирение. Отличия в значениях других показателей метаболизма костной ткани между исследуемыми пятью группами были менее выраженными, что не позволяло сформулировать единый для них ряд. Исследование уровня цитокинов показало их достоверное повышение у всех обследованных больных в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$). Установлена связь показателей метаболизма костной ткани с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов. У больных с коморбидной патологией и ожирением было определено наибольшее количество достоверных корреляционных связей, а именно: между остеокальцином и ФНО-α ($r = –0,78$; $p < 0,05$), ИЛ-1β ($r = –0,75$; $p < 0,05$), СРП ($r = –0,46$; $p < 0,05$), между Ca и ФНО-α ($r = 0,67$; $p < 0,05$), ИЛ-1β ($r = 0,59$; $p < 0,05$), между кальцитонином и ФНО-α ($r = 0,56$; $p < 0,05$), ИЛ-1β ($r = 0,46$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,42$; $p < 0,05$), между Mg и ФНО-α ($r = –0,47$; $p < 0,05$). Результаты канонического анализа между показателями активности цитокинов и метаболизма костной ткани позволяют утверждать, что между цитокинами и характеристиками метаболизма костной ткани существует значимая связь (каноническая корреляция = 0,52; $p < 0,05$), наибольший вклад в которую из исследуемых показателей активности цитокинов вносит ИЛ-1β, а из показателей метаболизма костной ткани — уровень остеокальцина. ***Выводы.*** Полученные данные позволяют сделать вывод об определенной роли системного воспаления в нарушении метаболизма костной ткани, что может влиять на прогрессирование ОА.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани; метаболический синдром; остеоартроз; сахарный диабет 2-го типа

L.V. Zhuravlyova, M.O. Oliinyk
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of bone metabolism in patients with osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus and their combination

Abstract. ***Background.*** Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases characterized by periodic exacerbations, pain syndrome of varying severity, progressive course, which leads to deformity of the joints, a decrease of their function and deterioration of patients' life quality. The association of OA with a variety of metabolic disorders, such as type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity, is very important. The purpose of the study was to investigate the parameters of bone metabolism in patients with OA, type 2 diabetes mellitus and their combination in patients with different phenotypes, as well as the correlation between parameters of bone metabolism and the level of proinflammatory cytokines. ***Materials and methods.*** A total of 104 patients with OA alone, type 2 DM alone and a combination of OA with type 2 DM were examined (31 men, mean age 54.02 ± 0.67 years). The survey plan included evaluation of C-reactive protein (CRP), osteocalcin, calcitonin, Ca, P, Mg, tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) in the blood. The X-ray examination of the knees was performed in all patients with OA. ***Results.*** The significantly higher levels of osteocalcin were determined in the control group and in the group of patients with OA alone as compared to the groups of patients with type 2 DM alone and OA combined with type 2 DM. That is, the following was valid for osteocalcin: control = OA > T2DM = = OA + T2DM = OA + + T2DM + obesity. The highest number of significant correlations was found in the group with comorbid pathology and obesity. We determined the relationships between osteocalcin and TNF-α ($r = –0.78$, $p < 0.05$), IL-1β ($r = –0.75$, $p < 0.05$), CRP ($r = –0. 46$, $p < 0.05$), between Ca and TNF-α ($r = 0.67$, $p < 0.05$), IL-1β ($r = 0.59$; $p < 0.05$), between calcitonin and TNF-α ($r = 0.56$, $p < 0.05$), IL-1β ($r = 0.46$, $p < 0.05$), CRP ($r = 0.42$, $p < 0.05$), between Mg and TNF-α ($r = –0.47$, $p < 0.05$). The results of the canonical analysis of cytokine activity and parameters of bone metabolism suggest that a significant correlation exists between cytokines and the characteristics of bone metabolism (canonical correlation = 0.52, $p < 0.05$), the largest contribution to this connection is made by IL-1β among cytokines, and by osteocalcin — among bone metabolism indices. ***Conclusions.*** The study demonstrates a definite role of systemic inflammation in the development of bone metabolism disorders that can influence the progression of OA.

Keywords: bone metabolism; metabolic syndrome; osteoarthritis; type 2 diabetes mellitus