

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

МАЗНИОГЛОВ АЛЕКСЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

УДК 616.728.3–002 + 616.379 –008.64 + 612.017]–037–085–092

**ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022 г.

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Научный руководитель: **Кравченко Александр Иванович**, доктор медицинских наук (14.03.03), ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций

Официальные оппоненты: **Михайличенко Вячеслав Юрьевич**, доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Симферополь, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи

Кривенко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук (14.01.15), профессор, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 30 сентября 2022 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел. / факс: (062) 344 41 51, 344 41 51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан «8» июля 2022 года.

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю.И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гонартроз (ГА), или артроз коленных суставов, является наиболее частым заболеванием суставов (Матвеев Р.П., Брагина С.В., 2012; Новаков В.Б. и соавт., 2021). Он по частоте поражения суставов занимает второе место после коксартроза (деформирующего артроза тазобедренного сустава) (Фоломеева О.М., 2008; Deshpande B.R. et al., 2016). Ведущее место в его клинической картине занимают боль и нарушение суставной функции (Дубиков А.И., 2013; Ashrat J.M., 2015). К ГА приводит дисбаланс анаболических и катаболических процессов в суставном хряще (Бадочкин В.В., 2013; Кашеварова Н.Г., 2016; Мазуров В.И. и соавт., 2016). Продукты распада хондроцитов, коллагена и измененные протеогликаны вовлекаются в иммунопатологический процесс и приводят к синовиту (Geyer M., Schonfeld C., 2018; Лисицына Е.М. и соавт., 2016; Jones G., 2016). В патогенезе ГА имеет значение комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности больных (Насонова Е.Л. и соавт., 2010; Матвеев Р.П., Брагина С.В., 2012). Из-за высокой инвалидности растет частота артропластических операций, особенно у пациентов старше 65 лет. В Европе она составляет 0,5 – 0,7 на 1000 населения (Daigle M.E. et al., 2012; Weinstein A.M. et al., 2013; Корнилов Н.Н. и соавт., 2015). Важное социальное значение для Донбасса имеет ГА у шахтеров, возникающий после травмы, приводящий к синовиту с последующим прогрессированием воспалительно–дистрофического процесса (Ермолаева М.В. и соавт., 2006; Синяченко О.В. и соавт., 2005; Bonnet C.S., Walsh D.A., 2019).

В настоящее время наряду с ростом частоты ГА у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД) (Дедов И.И. и соавт., 2017; Асфандиярова Н.С., 2020). Гипергликемия, свойственная СД второго типа (СД2), ведет за счет гликозилирования к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммунновоспалительных реакций (Асфандиярова Н.С., 2020; Красивина И.Г. и соавт., 2017; Kerkhof H.J.M., 2012). Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м–РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов (King G.L., 2018; Загребин Е.А., 2020), что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности (Дедов И.И. и соавт., 2016). Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли– α (ФНО– α), интерлейкин–6 (ИЛ–6), интерлейкин–8 (ИЛ–8), интерлейкин–18 (ИЛ–18) (Андреева Л.С., 2003; Karoor M. et al., 2011; Kolundzic R. et al., 2011). Выделяемые провоспалительные цитокины способствуют еще большему нарушению обменных процессов в хрящевой ткани (Miller R.E. et al., 2014; Волотовский А.И., 2020; Бадочкин В.В., 2013).

Уточнение патогенеза ГА, сочетанного с СД2, оценка тяжести ГА и прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня

цитокинов в крови представляют собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико–социальную проблему, от решения которой, в частности зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам.

Степень разработанности темы. При гонартрозе имеют место выраженные нарушения в углеводном, белковом и жировом обмене, из–за которого страдает костно–связочный аппарат опорно–двигательной системы (Дедов И.И. и соавт., 2017; Алексеева Л.М., 2015; Кабалык М.А. и соавт., 2017; Joseph W.S. et al., 2017). Между тем вопросы метаболических нарушений хрящевой и костной ткани при разной степени тяжести ГА и СД2 у больных с такой сочетанной патологией нуждаются в уточнении. В литературе недостаточно освещены вопросы, связанные с выраженностью свободно–радикального окисления и изменением антиоксидантной системы (АОС) у больных гонартрозом разной степени тяжести и сахарным диабетом второго типа, а также при сочетании ГА и СД2. Нуждаются в разработке критерии для оценки тяжести ГА, методики прогнозирования течения и совершенствование самой терапии ГА и СД2 (Матвеев Р.П. и соавт., 2015; Матвеева Е.Л. и соавт., 2007; Панина С.Е., 2014).

Нарушение иммунитета при ГА и СД2 имеют более высокую степень выраженности при тяжелых формах каждого заболевания (Ashrat J.M., 2015; Дубиков А.И., 2013; Демьянов А. В., 2020). Важным звеном слабой стороны иммунитета при этом является состояние нарушенной неспецифической резистентности, когда у полиморфноядерных гранулоцитов снижается хемотаксис, адгезия и непосредственный захват и внутриклеточное переваривание микроорганизмов и чужеродных антигенов (Фришень Я.Б., 2017; Эргашев О.Н., 2012; Чепелева М.В., 2015; Ширинский И.В., 2015).

Применение иммуномодуляторов у больных ГА и СД2 оправдано, поскольку они входят в группу риска по иммунологической недостаточности. Однако количество исследований, в которых приведены данные об исследовании иммунокорректирующей терапии у пациентов с ГА и сопутствующим СД2, крайне ограничено. Наше внимание привлёк препарат иммуномодулятор глутоксим в связи с тем, что в спектре его действия значатся не только иммуномодулирующие, но и гемостимулирующие, детоксицирующие, гепатопротекторные и другие эффекты (Антонов В.Г. и соавт., 2005; Володин Н.Н., 2020; Ильина Н.И. и соавт., 2020; Кожемякин Л.А., 2021). Применение глутоксима при ГА, сочетающемся с СД2, не изучено.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского травматологического центра (РТЦ) МЗ ДНР. Соискатель являлся соисполнителем темы НИР РТЦ МЗ ДНР «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе».

Цель исследования: уточнить патогенез гонартроза, усовершенствовать критерии и методы оценки тяжести ГА и определить эффективность иммуномодулятора глутоксима у больных с ГА, сочетающемся с СД2.

Задачи исследования:

1. Установить особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.
2. Выявить особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести ГА, а также при сочетании тяжелого течения ГА с СД2.
3. Дать оценку выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения ГА с СД2.
4. Дать характеристику особенностям нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения ГА с СД2.
5. Разработать метод балльной оценки клинико–рентгенологических признаков гонартроза и метод прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей, усовершенствовать диагностику его стадий у больных ГА и СД2.
6. Изучить влияние глутоксима на показатели углеводного обмена, а также клеточного и гуморального иммунитета у больных гонартрозом III степени тяжести и СД2.
7. Изучить влияние глутоксима на показатели белкового, жирового обмена, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему крови, а также на костный метаболизм у больных ГА III степени и СД2.

Объект исследования: метаболические и иммунные нарушения у больных ГА и СД2 и их коррекция глутоксимом.

Предмет исследования: клинические, рентгенологические, биохимические, иммунологические показатели тяжести гонартроза и СД2.

Научная новизна. Проведенные исследования освещают в патогенезе ГА, СД2, ГА и СД2 новые стороны нарушений метаболизма углеводов, жиров, белков, соединительной и костной ткани, развивающегося окислительного стресса, а также нарушений на уровне звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа. Показано, что наиболее тяжелые нарушения в разных видах обмена и иммунной системе наблюдаются у пациентов с ГА III степени тяжести и сахарным диабетом второго типа. Они служат основанием для назначения этим пациентам иммунокорригирующей терапии. Выявленный у больных гиповитаминоз Д3 требует устранения. Разработанные биохимические и иммунологические критерии тяжести ГА и состояния больных существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Уточнена иммунологическая и метаболическая активность иммуномодулятора глутоксима у больных ГА и СД2. Подтверждено, что в его иммунологическом механизме действия лежит активация Т–лимфоцитов и макрофагов, снижение числа В–лимфоцитов, угнетение продукции аутоантител

и цитокинов. Эти эффекты снижают выраженность воспалительных процессов в организме, в том числе в тканях поджелудочной железы и коленных суставов, и величину гипергликемии. Показано, что глутоксим устраняет дисбаланс белковых фракций, снижает концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, С-реактивного белка (СРБ), хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Глутоксим способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p < 0,05$). Впервые выявлен у препарата выраженный антиоксидантный эффект, заключающийся в снижении нарушений ПОЛ и в устранении дисбаланса между показателями ПОЛ и АОС.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. В работе уточнён патогенез ГА, в частности, показано, что гипергликемия, характерная для СД2, ее некомпенсированный характер, усугубляет воспалительный процесс в суставах. При этом в сыворотке крови увеличивается дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, растет концентрация белков острой фазы – гликопротеидов, гаптоглобина, СРБ, увеличивается количество продуктов распада хрящевой и костной ткани – хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Ведущим звеном патогенеза ГА III степени тяжести и СД2 является гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Расстройства углеводного, жирового, белкового обмена, нарушения, обусловленные окислительным стрессом и патологией в иммунной системы, способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных осложнений. Все изученные биохимические и иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у пациентов могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии. Для практики имеют значение разработанные критерии тяжести ГА и состояния больных, которые существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов. Результаты оценки эффективности глутоксима у больных ГА III степени тяжести и СД2 дают возможность использовать этот препарат в комплексной терапии больных.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели и выполнения научных задач использованы клинические (опрос, физическое обследование, расчет суставных индексов и амплитуды движений), рентгенологические (рентгенография коленных суставов), биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Для оценки показателей углеводного обмена у больных в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы и гликозилированного гемоглобина, жирового обмена – содержание общего холестерина и его основных фракций (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Для определения показателей белкового обмена и соединительной ткани у всех больных в сыворотке крови изучали показатели гликопротеинов, в том числе их общую концентрацию,

содержание общего белка и его фракций, гаптоглобина и СРБ. Из показателей протеогликанов – концентрацию хондроитинсульфатов. Выявляли также конечный продукт белкового метаболизма – мочевую кислоту. Метаболизм костной ткани изучали по показателям концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреоидного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), метаболита витамина D_3 – $25(OH)D_3$, C-терминального белкового фрагмента, образующегося в результате деградации коллагена I типа – β -CrossLaps, а также активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Для определения показателей окислительного стресса у всех больных в сыворотке крови определяли показатели ПОЛ, концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида (МДА), а также показатели АОС. Среди этих показателей измеряли концентрацию α -токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPIXCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$ (хелперы), $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты), $CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD56^+$ (естественные киллеры), $CD3^+$ -HLA-DR (Т-активные). Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α – 5–250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6–300 пг/мл; ИЛ-10 – 0–500 пг/мл.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гипергликемия у больных СД2 и ГА является отягчающим фактором патогенеза ГА. Она вызывает выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. Она угнетает метаболизм соединительной и костной ткани, способствует усугублению окислительного стресса и иммунной недостаточности.
2. Оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинико-рентгенологических признаков ГА (критерий Y). Такая оценка дополняет известные способы определения тяжести. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов, в том числе у больных с сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, СРБ, метаболита витамина D_3 , тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов,

малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности.

3. Глутоксим способствует нормализации иммунологических показателей и показателей всех видов обмена. Он также имеет выраженный антиоксидантный эффект.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях. Материалы диссертационной работы внедрены в практику консультативной поликлиники РТЦ МЗ ДНР, а также в педагогический процесс кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Диссертантом персонально проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. Для достижения поставленной руководителем диссертации цели работы, соискателем сформулированы задачи и составлен план исследований. Диссертант самостоятельно вел больных ГА, проводил исследования их биохимического и иммунного статуса, разработал методы оценки тяжести ГА, прогнозирования функциональной недостаточности коленных суставов, выполнил клиническую апробацию эффективности глутоксима у больных ГА с сопутствующим СД2. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку данных и внедрение результатов в практику. Им самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании общества травматологов–ортопедов МЗ ДНР, на совместном заседании кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и отдела координации научных исследований и прогнозирования РТЦ МЗ ДНР. Основные положения диссертации были представлены на: I Республиканском съезде врачей 16-17 июня 2016 г., г. Донецк; Международном медицинской форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 15-16 ноября 2017 г., г. Донецк; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», 4-5 октября 2018 г., г. Донецк; II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 14-15 ноября 2018 г., г. Донецк; III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 14-15 ноября 2019 г., г. Донецк; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», посв. 100-летию проф. Т.А.

Ревенко, 6-7 июня 2019 г., г. Донецк; II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019», 17-18 октября 2019 г., г. Донецк; V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 11-12 ноября 2021 г., г. Донецк.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, двое статей в сборниках и двое тезисов в материалах научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из вступления, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, глав описания результатов исследований, обобщения и анализа полученных результатов, выводов, списка использованных источников литературы, который содержит 206 наименований (122 кириллицей и 84 латиницей). Диссертация иллюстрирована 18 рисунками и 11 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей пяти групп больных ($n=397$).

У больных первой группы ($n=79$) был выявлен ГА I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). Первая степень тяжести ГА была у 16, вторая – у 25, а третья у 38 человек. У больных второй группы ($n=18$) диагностирован СД2. Эта группа людей была набрана из сотрудников Республиканского травматологического центра МЗ ДНР. Больные СД2 получали таблетированные сахароснижающие препараты (метформин, глимепирид). У больных третьей группы ($n=22$) выявлена третья степень тяжести ГА и СД2. По поводу СД2 пациенты также получали таблетированные сахароснижающие препараты. Средний возраст больных первой группы составил $47,5 \pm 3,7$ года, второй – $50,2 \pm 4,1$ года, третьей – $55,6 \pm 2,8$ года. По возрасту и полу различий в этих группах не было.

При разработке метода балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза и прогноза его тяжести на основании лабораторных показателей использованы результаты анализа историй болезни еще двух групп больных. У больных четвертой группы ($n=146$) имел место гонартроз I–III степени тяжести (что также соответствует стадиям болезни). У больных пятой группы ($n=132$) гонартроза не было. Они обращались в поликлинику в основном по поводу проявлений остеохондроза позвоночника. У больных гонартрозом I степень тяжести была в 45,3% ($n=66$), II степень – в 41,0% ($n=60$), III степень – в 13,7% ($n=20$). Средний возраст больных первой группы составил $48,7 \pm 4,3$ года, второй группы – $44,6 \pm 3,9$ года. Соотношения между работающими, пенсионерами и больными, имевшими «не рабочие» группы инвалидности в других группах были примерно одинаковыми и составил 30, 50 и 20% соответственно.

Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2006–2021 гг.

Все пациенты третьей группы с ГА III степени тяжести и СД2 (n=22) до назначения иммунокорректирующей терапии получали обезболивающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств и таблетированные сахароснижающие препараты, в основном метформин и глимепирид. В качестве иммуномодулятора больным после обследования был назначен глутоксим (ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия, г. Санкт-Петербург). Согласно инструкции, препарат вводили внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг в течение 30 дней.

В работе использованы клинические (опрос, физическое обследование, расчет суставных индексов и амплитуды движений), рентгенологические (рентгенография коленных суставов), биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Для оценки показателей углеводного обмена у больных в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы и гликозилированного гемоглобина (Камышников В.С., 2020).

Содержание общего холестерина и его основных фракций (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) и ТГ изучали с помощью метода ферментативного анализа (Горячковский А.М., 2005). Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по формуле:

$$КА = (О_{хл} - ЛПВП) / ЛПВП,$$

где: $O_{хл}$ – концентрация в сыворотке крови общего холестерина в ммоль/л;

ЛПВП – концентрация в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности (ммоль/л).

Для определения показателей белкового обмена и соединительной ткани у всех больных в сыворотке крови изучали показатели гликопротеинов, в том числе их общую концентрацию, содержание общего белка и его фракций, гаптоглобина и СРБ. Из показателей протеогликанов – концентрацию хондроитинсульфатов. Выявляли также конечный продукт белкового метаболизма мочевую кислоту.

Метаболизм костной ткани изучали по показателям концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреоидного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), метаболита витамина $D_3 - 25(OH)D_3$, С-терминального белкового фрагмента, образующегося в результате деградации коллагена I типа – β -CrossLaps, а также активности ЩФ. При нахождении биохимических показателей в сыворотке крови применяли методы колориметрии (определение ЩФ, кальция, фосфора, белка и фракций, мочевой кислоты) (Горячковский А.М., 2005), иммунотурбидиметрии (исследование гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ) (Камышников В.С., 2020), хемолуминесцентного иммуноанализа (индикация остеокальцина, ПТГ, ТТГ, T_4 , β -CrossLaps (Камышников В.С., 2020; Barilla M.L. et al., 2020).

Для определения показателей окислительного стресса у всех больных в сыворотке крови определяли показатели перекисного ПОЛ, концентрацию ДК ненасыщенных жирных кислот и МДА, а также показатели АОС. Среди этих показателей измеряли концентрацию α -токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Концентрацию ДК детектировали, используя метод Стальной И.Д. (Гаврилова В.Б. и соавт., 1983), МДА – по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. (Стальная И.Д., 1977). Активность Кат осуществляли по Королюку М.А. и соавт. (Гирич С.В., 1999; Королюк М.А. и соавт., 1988), СОД и ГПО по методикам (Battino M. et al., 2005; Камышников В.С., 2020; Brigelius-Flohe R. et al., 2013; Zelko I.N. et al., 2017). Концентрацию α -токоферола определяли по (Меньщикова Е.Б. и соавт., 2006).

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPICS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ (хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD19⁺ (В-лимфоциты), CD56⁺ (естественные киллеры), CD3⁺-HLA-DR (Т-активные). Концентрацию иммунных клеток определяли в мкл.

Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом (Фришень Я.Б., 2017). Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов и доли сегментоядерных нейтрофилов. В качестве тест-системы для оценки способности фагоцитов генерировать кислородные радикалы использовали краситель нитросиний тетразолий (НСТ-тест) для борьбы с инфекционными агентами.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле (Володин Н.Н., 2020).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α – 5-250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6-300 пг/мл; ИЛ-10 – 0-500 пг/мл (Орадова А.Ш. и соавт., 2017). Кровь для анализа брали в утренние часы (с 8.00 до 10.00).

В качестве контрольной группы использованы данные биохимических показателей крови практически здоровых людей – доноров крови (n = 20). По показателям пола и возраста группы пациентов и контроля не различались.

Забор крови для биохимических исследований проводили в первый день обращения больных за медицинской помощью, а у пациентов с ГА III степени тяжести и СД2 (n=22) и по окончании курса иммунокорректирующей терапии.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10

(StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>).

Для построения прогностической модели использована технология многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных из программного пакета GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. США) (Сергиенко В.И. и соавт., 2006).

Отбор оптимальных предикторов осуществляли по методу максимального правдоподобия. Эффективность последних, оценивалась интервальным методом на основе статистики Вальда (Wald), а общую адекватность модели – с использованием диаграммы операционной характеристики (ROC), по которой рассчитывали площадь под ROC-кривой – AUC, ее ошибку и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Кроме этого, для модели вычисляли коэффициент максимального правдоподобия (Log-Likelihood) и χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. Работа состояла из нескольких этапов исследования. На первом этапе нами устанавливались особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Наиболее тяжёлые нарушения в углеводном (рис. 1), жировом и белковом обмене наблюдались у пациентов с ГА III степени тяжести и при сочетании ГА с СД2.

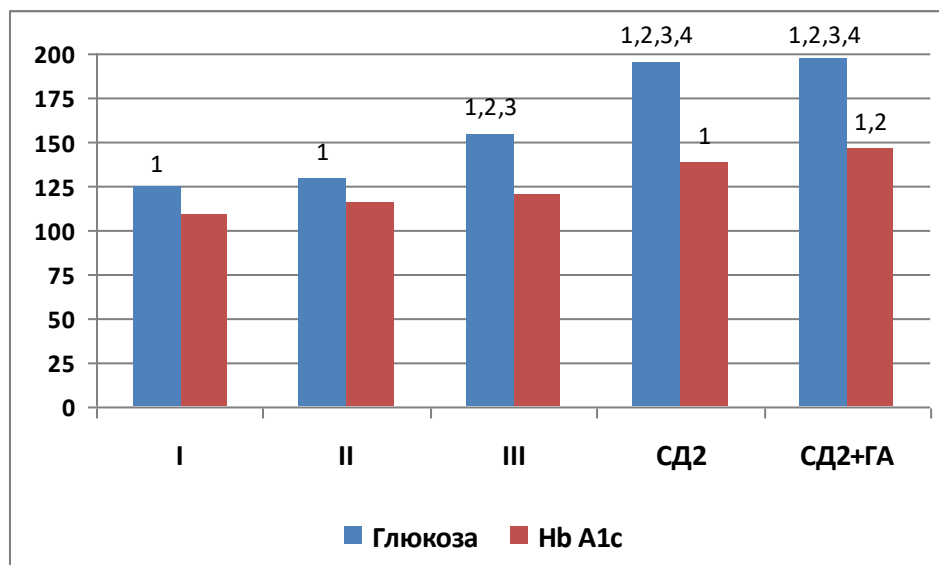


Рисунок 1 – Показатели углеводного обмена в сыворотке крови людей группы контроля и у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой здоровых людей, $p < 0,05$; контроль – 100%.

2) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой I стадии гонартроза, $p < 0,05$;

3) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой II стадии гонартроза, $p < 0,05$;

4) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой III стадии гонартроза, $p < 0,05$;

5) – обозначена достоверность различий по сравнению с СД2, $p < 0,05$.

У больных гонартрозом III степени тяжести, в частности, уровень гипергликемии превышал значения группы контроля на 54,0% ($p < 0,05$), а концентрация гликозилированного гемоглобина не повышалась. При сочетанной патологии уровень глюкозы повышался на 97,9% ($p < 0,05$), гликозилированного гемоглобина – на 46,1% ($p < 0,05$).

По сравнению с показателями больных ГА III степени без СД2, сопутствующий СД2 влиял на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p < 0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугублял воспаление в суставах и утяжелял нарушения обмена. В частности, он увеличивал содержание общего холестерина на 14,3% ($p < 0,05$), триглицеридов – на 95,3% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p < 0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p < 0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижал на 25,5% ($p < 0,05$).

Было установлено, что с увеличением тяжести ГА увеличивался дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, наблюдается также рост гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ (белки острой фазы). Сопутствующий СД2 у больных ГА III степени тяжести повышал в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p < 0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p < 0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p < 0,05$).

На втором этапе исследования нами были выявлены особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

Нами также показано, что в группе больных с ГА и СД2 по сравнению с группой, в которой был только ГА страдал метаболизм соединительной и костной ткани. Установлено, что у больных ГА, СД2, СД2 и ГА имели место нарушения метаболизма белков, соединительной и костной ткани. В группе пациентов с ГА и СД2 концентрация общего кальция снижалась на 9% ($p < 0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p < 0,05$), 25(OH)D₃ на 15,4% ($p < 0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастала на 27,6% ($p < 0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p < 0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p < 0,05$). У них в сыворотке крови увеличивалась концентрация хондроитинсульфатов и β -CrossLaps, что указывало на повреждения в суставах хрящевой и костной ткани. Коррекция гиповитаминоза D₃ должна найти отражение в схемах у всех больных.

На третьем этапе исследования осуществлена оценка выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа (рис. 2).

Установлено, что у пациентов с гонартрозом, сахарным диабетом второго типа и при сочетании гонартроза с сахарным диабетом формируется окислительный стресс. У больных с ГА III степени, у больных СД2 и у больных с сочетанной патологией имеют место наибольшие нарушения в обмене веществ с максимальным дисбалансом на уровне ПОЛ и АОС. В целом, СД2 у больных ГА III степени тяжести усугубляет выраженность окислительного

стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p<0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p<0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p<0,05$).

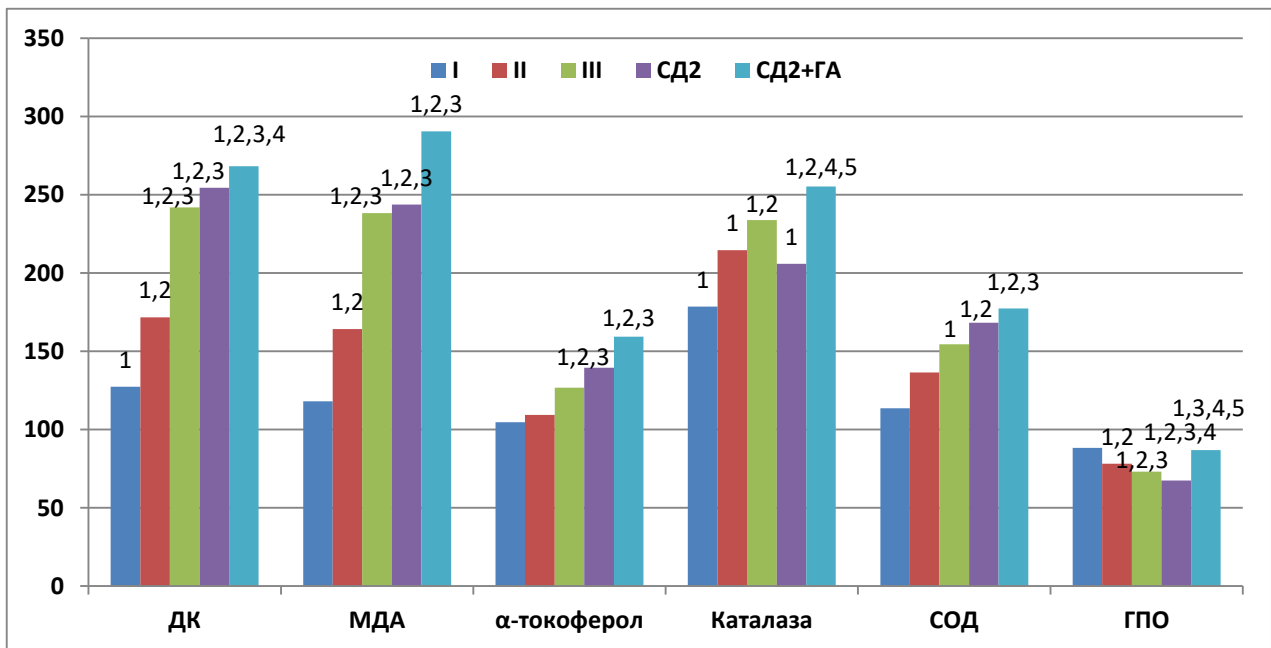


Рисунок 2 – Показатели оксидативного стресса в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Примечание: см. рис. 1.

Анализ полученных данных показал, что для оценки тяжести состояния обследованных пациентов первостепенное значение должна иметь активность фермента глутатионпероксидазы.

Выраженный окислительный стресс у больных гонартрозом III степени и при его сочетании с СД2 указывал на необходимость включения в схемы лечения этих больных препаратов антиоксидантного действия, особенно направленных на защиту глутатион-пероксидазного комплекса.

На четвёртом этапе исследования были выявлены особенности нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения ГА с СД2. На рис. 3 показан уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.

Как видно из этого рисунка наиболее тяжёлые нарушения в иммунологическом ответе организма наблюдались у пациентов с гонартрозом III степени тяжести и при сочетании ГА с СД2.

Концентрация ИЛ-1 β у пациентов с гонартрозом III степени, в частности, была повышена в 2,4 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – в 3,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 – в 8,0 раз ($p<0,001$), а ФНО- α – в 3,9 раза ($p<0,01$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 по отношению к контролю не изменялась. При сочетанной патологии концентрация ИЛ1 β возрастала в 6,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – в 5,6 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 – в 12,6 раза ($p<0,001$), ФНО- α – в 4,9 раза ($p<0,001$). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 резко повышалась в 4,0 раза ($p<0,001$), а ИЛ-10 – на 44,4% ($p<0,05$).

СД2 у больных ГА III степени тяжести увеличивает концентрацию ИЛ-1 β

в 2,8 раза ($p<0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p<0,05$), ИЛ-8 – в 2,1 раза ($p<0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p<0,05$).

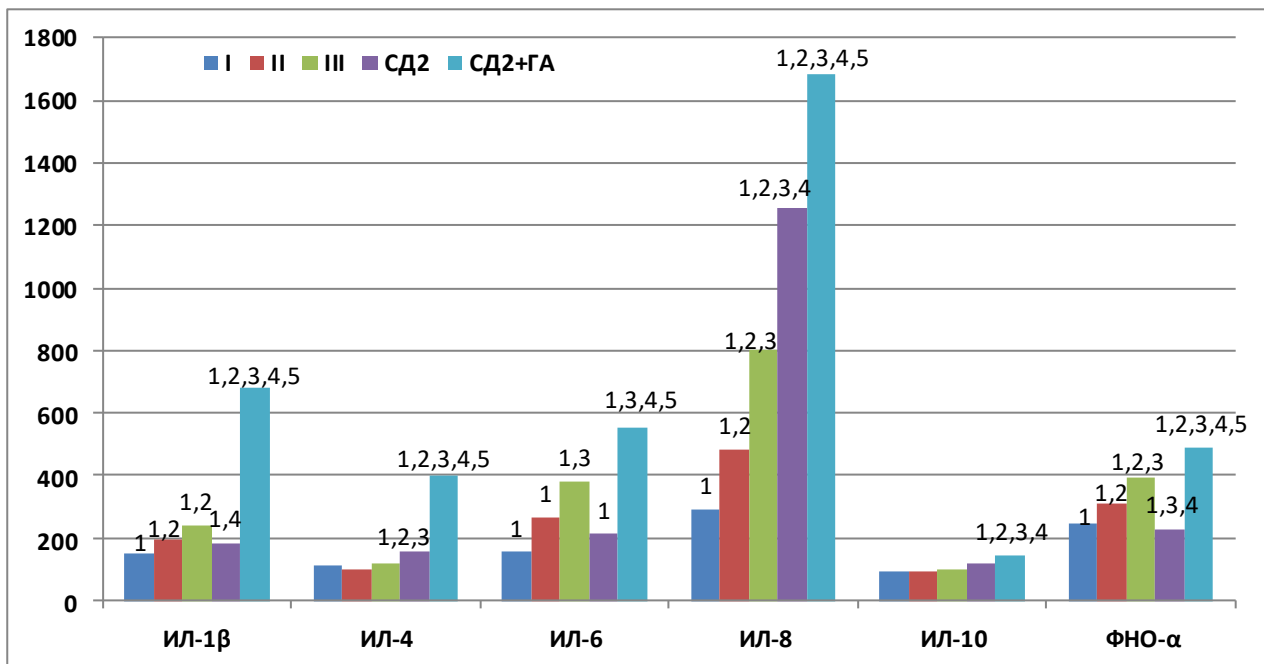


Рисунок 3 – Уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле, у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Примечание: см. рис. 1.

Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастала в 3,3 ($p<0,01$) и в 2,1 раза ($p<0,05$) соответственно. Полученные данные подтверждали, что одним из ведущих звеньев патогенеза сочетанной патологии у этих больных являлась гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Она усиливала воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы.

При изучении показателей клеточного иммунитета было установлено, что у больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19⁺ не изменялось, а функциональная активность Т-лимфоцитов резко возрастала (число лимфоцитов с маркером HLA-DR). Последняя превышала значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p<0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных снижались. В частности ФА снижалась на 20,3% ($p<0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p<0,05$).

На пятом этапе исследования мы ставили задачу разработки критериев прогностической оценки тяжести состояния больных гонартрозом.

Результаты исследования показали, что на основании ряда клинических, рентгенологических и иммунологических показателей можно прогнозировать вероятность возникновения гонартроза и тяжесть состояния больных. Нами разработан метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза, на основании которого может быть усовершенствована диагностика его стадий. Получен ряд регрессионных уравнений, в том числе с множеством переменных, отражающих значения балльной оценки клинико-

рентгенологических признаков гонартроза (критерий Y). Показано, что при $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0,05$). Результаты прогнозирования, получаемые с помощью предложенных нами методов, целесообразно использовать в лечебной практике для решения задач оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных гонартрозом.

На шестом этапе исследования осуществлена разработка метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей.

Для разработки метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза нами выбраны наиболее информативные биохимические показатели, которые отражали соответствующие состояния организма, имевшие отношение к функциональной активности коленных суставов. Цифровые обозначения этой активности были определены как объект прогноза – «У». За $Y = 1$ принимали отсутствие функциональной недостаточности коленных суставов; за $Y = 2$ – ограничение подвижности суставов (I степень функциональной недостаточности); за $Y = 3$ – значительное ограничение подвижности суставов (третья группа инвалидности). Больной вынужден менять профессию (II степень функциональной недостаточности коленных суставов); за $Y = 4$ – принимали анкилоз суставов, при котором наблюдалась полная потеря трудоспособности (вторая группа инвалидности). У больного диагностировали III степень функциональной недостаточности коленных суставов; за $Y = 5$ – анкилоз суставов и невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности), и IV степень функциональной недостаточности коленных суставов. В соответствии с величинами «У» для решения задач прогнозирования образовано пять подгрупп людей. В первой подгруппе было 20 человек, во второй 16, в третьей 25, в четвертой 48, в пятой 12 человек.

На всех этапах исследования подвергли анализу биохимические показатели, характеризующие состояние разных видов обмена, состояние соединительной ткани (костной и хрящевой), а также уровень цитокинов в сыворотке крови. При отборе показателей оценивали корреляцию значений этих показателей с величиной «У», а при оценке множественной корреляции R . В результате такого анализа и дальнейшего построения прогностических формул получили регрессионные уравнения, содержавшие шесть аргументов с максимальным значением коэффициентов корреляции этих показателей со значениями «У» и минимальной величиной коэффициентов взаимной корреляции.

Далее мы провели корреляционно-регрессионный анализ (проанализировано 16 биохимических показателей). В результате этого анализа построены прогностические уравнения. Ниже представлены два уравнения с наибольшими величинами коэффициентов множественной корреляции:

$$Y_1 = -1,08 + 0,64 \cdot X_1 + 4,56 \cdot X_2 + 0,4 \cdot X_3 \quad R_1 = 0,56, \quad (1),$$

где: X_1 – концентрация в сыворотке крови людей гликопротеинов, г/л;

X_2 – хондроитинсульфатов, г/л;

X_3 – С-реактивного белка, г/л.

$$Y_2 = -0,77 - 0,07 \cdot X_4 + 0,012 \cdot X_5 + 5,86 \cdot X_6 \quad (R_2 = 0,58), \quad (2),$$

где: X_4 – концентрация в сыворотке крови людей метаболита витамина D3-25(OH)D3, нг/мл;

X_5 – тироксина (T_4), нмоль/л;

X_6 – β -CrossLaps, нг/мл.

Затем выполнялись расчёты, касающиеся показателей оксидативного стресса у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано шесть биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точным в прогностическом плане явилось уравнение 3:

$$Y_3 = -1,52 - 0,017 \cdot X_7 + 0,025 \cdot X_8 + 0,074 \cdot X_9 \quad (R_3 = 0,73), \quad (3),$$

где: X_7 – концентрация в сыворотке крови ДК, ммоль/л;

X_8 – МДА, мкмоль/л;

X_9 – активность каталазы, мкат/ч*л.

Далее выполнялись расчёты, касающиеся показателей липидного обмена и цитокинов у людей группы контроля и больных гонартрозом. Всего на этом этапе проанализировано 13 биохимических показателей. Выполнено построение прогностических уравнений. Наиболее точными в прогностическом плане явились уравнения 4 и 5:

$$Y_4 = 0,543 - 0,007 \cdot X_{10} + 0,009 \cdot X_{11} + 0,006 \cdot X_{12} + 0,009 X_{13} \quad (R_4 = 0,68), \quad (4),$$

где: X_{10} – концентрация в сыворотке крови ИЛ, пг/мл;

X_{11} – ИЛ-6, пг/мл;

X_{12} – ИЛ-8, пг/мл;

X_{13} – ФНО- α , пг/мл.

$$Y_5 = 0,365 + 0,014 \cdot X_{10} + 0,0045 \cdot X_{11} + 0,003 \cdot X_{12} + 0,0045 X_{13} + 0,17 X_{14} \quad (R_5 = 0,74), \quad (5),$$

где: X_{14} – уровень коэффициента атерогенности.

Экспертная оценка использованных иммунологических показателей в предложенных прогностических формулах выявила 80% точность диагностирования гонартроза у больных и 100% точность исключения гонартроза в группе практически здоровых людей.

В целом, полученные результаты свидетельствовали, что морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза изменяется, и, по мере прогрессирования болезни, в крови появляются биологически активные и сигнальные молекулы, которые характеризуют функциональный дефицит и степень разрушения суставов. Эти данные согласуются с литературными данными (Новаков В.Б. и соавт., 2021).

На заключительных этапах исследования мы изучали влияние глутоксима на показатели углеводного обмена, клеточного и гуморального иммунитета, а также на все остальные метаболические процессы у больных гонартрозом III степени тяжести и сахарным диабетом второго типа.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции ГА и СД2 был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием (Антонов В.Г., 2005; Кожемякин Л.А., 2021). Из литературных

данных известно, что глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-и моноцитопоэза; активизирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал-передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов (Кожемякин Л.А., 2021).

Глутоксим (ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия, г. Санкт-Петербург) согласно инструкции вводили внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг в течение 30 дней.

Нами было установлено, что месячный курс иммунокорригирующей терапии глутоксимом приводит к снижению концентрации глюкозы в сыворотке крови на 26,3% ($p<0,05$) и выявляет тенденцию к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина.

При изучении иммунологических изменений в процессе лечения глутоксимом были получены следующие результаты. Иммунологические показатели у пациентов до и после окончания курса иммунокорригирующей терапии представлены на рис. 4 и 5.

У больных после проведения курса иммунокорригирующей терапии глутоксимом снижалось количество лейкоцитов на 20,2% ($p<0,05$), т.е. до уровня нормы. При этом количество Т-лимфоцитов (клеток с маркером CD3⁺) сохранилось на высоком уровне по сравнению с контролем, но достоверно не увеличилось по сравнению с тем, что было до лечения. На высоком уровне остались значения содержания CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, а их величина по сравнению с уровнем до иммунокоррекции увеличивались на 30,3% ($p<0,05$) и 28,6% ($p<0,05$) соответственно. Число В-лимфоцитов, наоборот, снижалось на 29,4% ($p<0,05$). Обращало на себя внимание, что глутоксим не изменял общее число Т-лимфоцитов, но увеличивал на 33,3% ($p<0,05$) их активность.

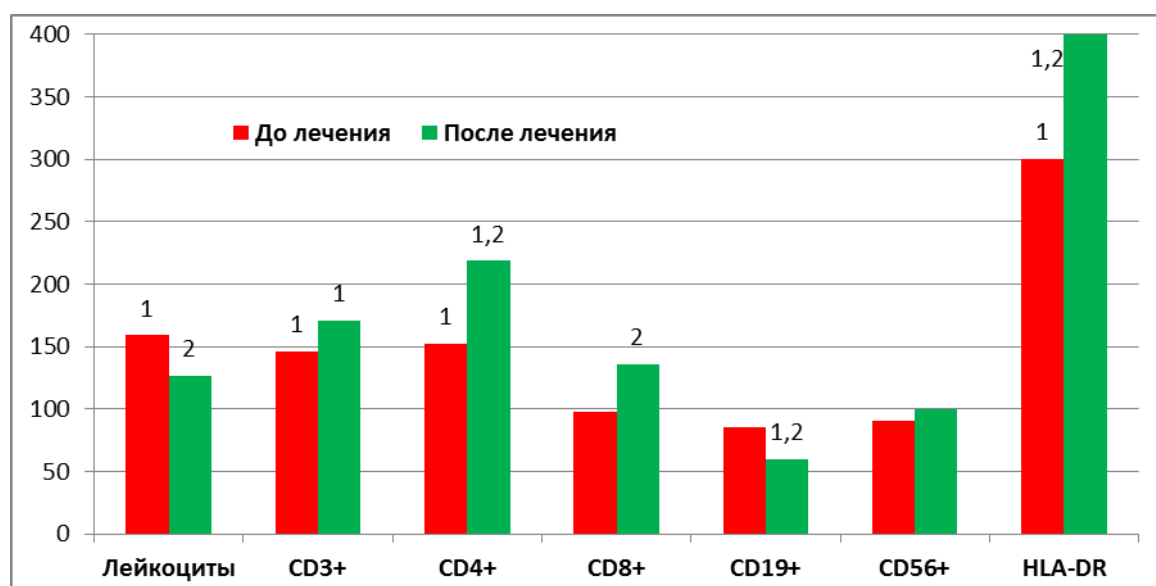


Рисунок 4 – Изменение показателей клеточного иммунитета после курса

лечения глутоксимом у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p < 0,05$;

2) – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с уровнем до начала курса глутоксима, $p < 0,05$.

Фагоцитарная активность нейтрофилов после курса иммунокоррекции увеличивалась на 43,0% ($p < 0,05$), ФЧ – на 32,1% ($p < 0,05$), а значение НСТ-теста на 22,3% ($p < 0,05$) снизила.

Из показателей гуморального иммунитета значения ЦИК проявляли только тенденцию к снижению. Концентрация антител основных классов (IgA, IgM, IgG и IgE) снижалась соответственно на 54,3% ($p < 0,05$), 34,1% ($p < 0,05$), 29,8% ($p < 0,05$) и 20,6% ($p < 0,05$).

По сравнению с показателями до начала курса иммунокорректирующей терапии все показатели интерлейкинов и ФНО- α снижались, причем, в равной мере. В частности, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α снизилась на 35,9% ($p < 0,05$), на 27,0% ($p < 0,05$), на 49,9% ($p < 0,05$) и на 29,2% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 снижалась на 28,5% ($p < 0,05$) и 25,8% ($p < 0,05$) (рис. 5).



Рисунок 5 – Изменение показателей цитокинов после курса лечения глутоксимом у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа.

Примечание: см. рис. 4.

Характер изменения иммунологических показателей, обусловленный действием глутоксима, полностью вписывался в механизм его иммуномодулирующего действия: он повышал функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижал количество В-лимфоцитов. Коррекция

функциональной активности иммунных клеток приводила к снижению концентрации иммуноглобулинов и цитокинов. За счет падения уровня антител, особенно IgE, а также цитокинов, угнеталась воспалительная реакция на уровне тканей коленных суставов и поджелудочной железы.

Таким образом нами показано, что глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов.

При изучении влияния глутоксима на биохимический статус больных ГА и СД2 были получены следующие результаты. В крови у пациентов уменьшалась концентрация общего белка на 8,9% ($p < 0,05$). При этом на 30,3% ($p < 0,05$) снизилась концентрация глобулинов. По сравнению со значениями показателей деградации коллагена и СРБ до лечения концентрация гликопротеинов уменьшилась на 37,9% ($p < 0,05$), гаптоглобина – на 40,0% ($p < 0,05$), а СРБ – на 22,9% ($p < 0,05$). Несмотря на снижение значений данных показателей после иммунокорректирующей терапии, они все же оставались на высоком уровне, что свидетельствовало в пользу сохраняющегося процесса разрушения тканей коленных суставов и, в меньшей степени и поджелудочной железы.

При изучении влияния глутоксима на показатели жирового обмена в сыворотке крови у больных ГА III степени и СД2 было установлено, что препарат способствовал нормализации показателей липидограммы. По сравнению с показателями до применения глутоксима иммунокоррекция уменьшила на 16,1% ($p < 0,05$) значения общего холестерина, триглицеридов – на 50,5% ($p < 0,05$), ЛПНП – на 24,5% ($p < 0,05$). Между тем концентрация ЛПОНТ увеличилась на 26,5% ($p < 0,05$), а «хорошего холестерина» – ХС ЛПВП – увеличилась на 5,3% ($p < 0,05$). В целом, изменения показателей липидного обмена улучшались и об этом свидетельствовало снижение величины коэффициента атерогенности на 33,6% ($p < 0,05$).

Установлено, что у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа в сыворотке крови после проведения месячного курса лечения глутоксимом произошло снижение концентрации общего фосфора на 12,7% ($p < 0,05$). Восстановились показатели остеокальцина, повысившись на 23,7% ($p < 0,05$), и нормализовались значения ТТГ. На 32,8% ($p < 0,05$) снизилась концентрация ПТГ. Величина 25(ОН)D3 – не изменилась. Активность ЩФ уменьшилась на 22,6% ($p < 0,05$), а концентрация β -CrossLaps осталась на прежнем уровне. В целом, иммунокоррекция повлияла на метаболизм костной и соединительной тканей, она этот метаболизм улучшила. Выраженность гиповитаминоза D3 не изменилась. В целом, препарат способен устранять дисбаланс белковых фракций, снижать концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ, хондроитинсульфатов и β -CrossLaps.

Влияние курса иммунокорректирующей терапии на показатели ПОЛ и активность АОС в сыворотке крови у больных ГА III степени и СД2 представлено на рисунке 6.

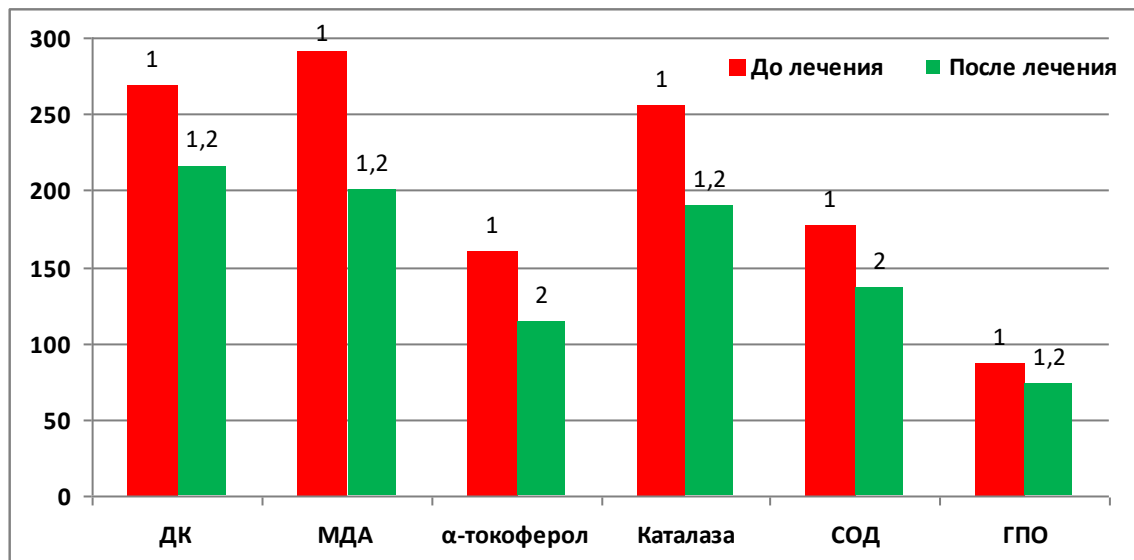


Рисунок 6 – Изменение показателей ПОЛ и АОС до и после курса иммунокорректирующей терапии (контроль – 100%). Примечание: см. рис. 4.

Нами также выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений ПОЛ и в устранении дисбаланса между показателями ПОЛ и АОС.

Как видно из рисунка 6, у больных ГА III степени и СД2 после окончания курса глутоксима имело место снижение концентрации ДК на 19,2% ($p < 0,05$), а МДА – на 30,9% ($p < 0,05$). Такое снижение свидетельствовало о некотором восстановлении обменных процессов, хотя они все еще были выраженными и превышали показатели контроля. Концентрация α-токоферола, активность каталазы, СОД и ГПО при этом также снижались на 28,5% ($p < 0,05$), 25,5% ($p < 0,05$), 23,0% ($p < 0,05$) и 15,4% ($p < 0,05$) соответственно. Курс глутоксима в равной мере снижал показатели ПОЛ и АОС, устраняя имевшийся дисбаланс между ними. Этим снижением интенсивность окислительного стресса уменьшалась, а в механизме действия глутоксима обнаруживалось антиоксидантное действие препарата.

Таким образом, глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он также угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат также способствует нормализации показателей липидограммы. Он устраняет дисбаланс между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений в углеводном, жировом, белковом обмене и метаболизме костной ткани, в разработке методов оценки тяжести и прогноза гонартроза, а также в определении эффективности иммуномодулятора глутоксима у больных с гонартрозом, сочетающемся с сахарным диабетом

второго типа.

У больных гонартрозом I-III степени тяжести, сахарным диабетом второго типа и сочетании ГА III степени тяжести и СД2 имеются выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. У них формируется гиповитаминоз D₃, угнетается метаболизм соединительной и костной ткани, развиваются окислительный стресс и иммунная недостаточность. В наибольшей степени все эти расстройства диагностируются у больных ГА III степени и СД2.

По сравнению с показателями больных ГА III степени без СД2 сопутствующий СД2 влияет на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p < 0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугубляет воспаление в суставах и утяжеляет нарушения во всех видах обмена. В частности, он увеличивает содержание общего холестерина на 14,3% ($p < 0,05$), триглицеридов – на 95,3% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p < 0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p < 0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижает на 25,5% ($p < 0,05$).

Сопутствующий СД2 у больных ГА III степени тяжести повышает в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p < 0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p < 0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p < 0,05$). В этой группе больных страдает метаболизм соединительной и костной ткани коленных суставов, при котором концентрация общего кальция снижается на 9,0% ($p < 0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p < 0,05$), 25(ОН)D₃ на 15,4% ($p < 0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастает на 27,6% ($p < 0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p < 0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p < 0,05$).

СД2 у больных ГА III степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p < 0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p < 0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p < 0,05$). В этой группе больных в крови резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2,8 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 2,1 раза ($p < 0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3,3 ($p < 0,01$) и в 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно. Гиперцитокинемия усиливает воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы.

У больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19+ не изменяется, а функциональная активность Т-лимфоцитов (лимфоцитов с маркером HLA-DR) резко возрастает. В частности, активность Т-лимфоцитов превышает значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных ГА и СД2 снижаются. В частности, ФА снижается на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p < 0,05$).

Оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинико-рентгенологических признаков ГА (критерий Y). При $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0,05$). Дополняет такую оценку тяжести учет уровня провоспалительных цитокинов. С помощью прогностических уравнений точность оценки стадий ГА составляет 80%, а

исключение наличия ГА – 100%.

Функциональная недостаточность и степень выраженности поражения коленных суставов, в том числе у больных сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, СРБ, метаболита витамина D3, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности. Точность прогноза по регрессионным уравнениям, проверенная на независимой выборке 20 историй болезни, составляет по первому уравнению 75%, по второму 75%, по третьему 80%, по четвертому 80%, по пятому 85%.

Глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p < 0,05$). Иммунокоррекция не изменяет выраженность гиповитаминоза D3 и активность щитовидной и паращитовидной желез. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов и в устранении дисбаланса между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика тяжести гонартроза, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом второго типа, должна быть комплексной и включать в себя не только клиническое, но также биохимическое и иммунологическое исследование.

Разработанный нами метод балльной оценки клинорентгенологических признаков гонартроза и метод прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основании биохимических и иммунологических показателей может быть рекомендован для практического применения в клинике.

Выявленные у больных нарушения в обмене веществ (углеводном, белковом, жировом), в метаболизме костной и хрящевой ткани коленных суставов, а также обусловленные окислительным стрессом, патологией иммунной системы и дефицитом витамина D3 нуждаются в соответствующей фармакологической коррекции.

Глутоксим, вводимый в дозе 10 мг внутримышечно на протяжении 30 дней, позитивно влияет на биохимический и иммунный статус больных с тяжелым гонартрозом и сахарным диабетом второго типа и может быть использован в комплексной терапии этих больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Кравченко А.И. Прогнозирование возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №4. – С. 16-20 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и написании статьи).

2. Кравченко А.И. Роль окислительного стресса в развитии гонартроза у больных сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №1. – С. 26-30 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и написании статьи).

3. Кравченко А.И. Особенности метаболизма соединительной и костной ткани при развитии гонартроза у больных сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, Н.А. Вертыло // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №2. – С. 10-15 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и написании статьи).

4. Кравченко А.И. Роль гиперцитокинемии в патогенезе нарушений углеводного и жирового обмена при гонартрозе, сочетающемся с сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, С.Н. Кривенко, Н.А. Вертыло // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №3. – С. 19-25.

5. Кравченко А.И. Критерии метаболических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, С.В. Грищенко, И.И. Грищенко, С.А. Мороховец, К.А. Якимова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.26, №3. – С. 246-251 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и написании статьи).

6. Кравченко А.И. Прогнозирование возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №4. – С. 16-20 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и составлении прогностической модели).

7. Кравченко А.И. Усовершенствование оценки тяжести состояния больных гонартрозом на основе иммунологических показателей / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19, №1. – С. 37-42 (Автор участвовал в лечении больных, анализе данных и составлении прогностической модели)..

8. Кравченко А.И. Прогнозирование тяжести гонартроза на основе оценки нарушений липидного и цитокинового обмена / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19, №2. – С. 8-14 (Автор участвовал в лечении

больных, анализе данных и составлении прогностической модели).

9. Кравченко А.И. Выраженность окислительного стресса у больных гонартрозами сахарным диабетом второго типа // А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №4. – С. 371-375 (*Автор участвовал в лечение больных, анализе данных и написании статьи*).

10. Мазниоглов А.В. Влияние глутоксима на показатели иммунного статуса у пациентов с гонартрозом и сахарным диабетом второго типа / А.В. Мазниоглов, А.И. Кравченко, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т.7, №1. – С. 136-144 (*Автор участвовал в лечение больных, анализе данных и написании статьи*).

11. Мазниоглов А.В. Особенности нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных гонартрозом, сочетающимся с сахарным диабетом второго типа / А.В. Мазниоглов, А.И. Кравченко, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – №1. – С. 19-24 (*Автор участвовал в лечение больных, анализе данных и написании статьи*).

Статьи в журналах и сборниках:

12. Труфанов И.М. Наш опыт использования PRP-терапии в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного и коленного суставов / И.М. Труфанов, Т.Г. Кирьякулова, О.А. Островерхов, А.В. Мазниоглов, М.А. Герусов // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №2. – С. 91-92.

13. Черевко М.В. Лечение огнестрельных ранений коленного сустава // М.В. Черевко, И.М. Труфанов, Т.Г. Кирьякулова, О.А. Островерхов, А.В. Мазниоглов, Я.В. Якубенко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 62-65.

Материалы съездов и конференций:

14. Кравченко А.И. Клинический опыт применения стромально-васкулярной фракции липоаспирата у пациентки с гонартрозом // Университетская клиника. 2021, Приложение II. Мат. V Международного мед. форума Донбасса, 11-12 ноября 2021. – С. 259.

15. Кравченко А.И. Прогнозирование возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей / А.И. Кравченко, А.В. Мазниоглов, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Университетская клиника. 2021, Приложение II. Мат. V Международного мед. форума Донбасса, 11-12 ноября 2021. – С. 260.

АННОТАЦИЯ

Мазниоглов А.В. Патогенез, прогнозирование и коррекция метаболических и иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений в углеводном, жировом, белковом обмене и метаболизме костной ткани, в разработке методов оценки тяжести и прогноза гонартроза (ГА), а также в определении эффективности иммуномодулятора глутоксима у больных с ГА, сочетающемся с сахарным диабетом второго типа (СД2). У больных ГА I-III степени тяжести, сахарным диабетом второго типа и ГА III степени тяжести и СД2 выявлены выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. У них формируется гиповитаминоз D₃, угнетается метаболизм соединительной и костной ткани, развиваются окислительный стресс и иммунная недостаточность. В наибольшей степени все эти расстройства диагностируются у больных ГА III степени и СД2 и служат основанием для назначения этим пациентам иммунокорригирующей терапии. Выявленный у больных гиповитаминоз D₃ требует устранения. Разработанные биохимические и иммунологические критерии тяжести ГА и состояния больных существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов. Оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинико-рентгенологических признаков ГА (критерий Y). При $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0,05$). Дополняет такую оценку тяжести учет уровня провоспалительных цитокинов. С помощью прогностических уравнений точность оценки тяжести стадий ГА составляет 80%, а исключение наличия ГА – 100%. Функциональная недостаточность и тяжесть поражения коленных суставов, в том числе у больных сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка, метаболита витамина D₃, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности. Точность прогноза по регрессионным уравнениям, проверенная на независимой выборке 20 историй болезни, составляет по первому уравнению 75%, по второму 75%, по третьему 80%, по четвертому 80%, по пятому 85%. Уточнена иммунологическая и метаболическая активность иммуномодулятора глутоксима у больных ГА и СД2. Показано, что глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он также угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат также способствует нормализации показателей липидограммы. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект препарата.

Ключевые слова: гонартроз, сахарный диабет второго типа, метаболизм, иммунный статус, глутоксим.

ABSTRACT

Maznioglov A.V. Pathogenesis, prognosis and correction of metabolic and immune disorders in patients with gonarthrosis and type II diabetes mellitus. – The manuscript.

PhD Thesis, Specialty 14.03.03 – Pathological Physiology. – State educational institution of higher professional education "M. Gorky Donetsk National Medical University", the Ministry of Health care of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2022.

A theoretical generalization and a new solution of the urgent scientific task for establishing the pathogenetic significance of disorders in carbohydrate, fat, protein metabolism and bone metabolism, in the development of methods for assessing the severity and prognosis of gonarthrosis (GA), as well as in determining the effectiveness of the immunomodulator glutoxim in patients with gonarthrosis and type II diabetes mellitus (DM2) is presented and achieved in the dissertation work. Disorders in carbohydrate, fat and protein metabolism were detected in patients with gonarthrosis of the I-III degree of severity, type II diabetes mellitus and GA of the III degree of severity and DM2. Hypovitaminosis D₃ is formed in patients, the metabolism of connective and bone tissue is suppressed, oxidative stress and immune insufficiency develop. All these disorders are diagnosed in patients with grade III GA and DM2 and serve as the basis for the appointment of immunocorrective therapy to these patients.

Hypovitaminosis D₃ in patients requires elimination. The developed biochemical and immunological criteria for the severity of GA and the condition of patients significantly complement and improve the diagnosis of functional disorders of the knee joints. The assessment of the severity of GA in points can be carried out on the basis of taking into account the clinical and radiological signs of GA (criterion Y). At $50 \geq Y_i \geq 20$, I degree of severity of gonarthrosis is diagnosed, at $51 \geq Y_i \geq 90$ – II degree, and at $Y_i > 90$ – III degree of severity of gonarthrosis ($p < 0,05$). Taking into account the level of proinflammatory cytokines complements this assessment of severity. Using predictive equations, the accuracy of estimating the severity of GA stages is 80%, and the exclusion of the presence of GA is 100%.

Functional insufficiency and severity of knee joint damage, including in patients with concomitant DM2, can be described using a system of regression equations in which their arguments are the values of serum parameters: glycoproteins, chondroitin sulfates, C-reactive protein, vitamin D₃ metabolite, thyroxine, β -CrossLaps, diene conjugates, malondialdehyde, the activity of catalase, cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α and the atherogenicity coefficient. the sufficiency and severity of knee joint damage, including in patients with concomitant DM2, can be described using a system of regression equations in which their arguments are the values of serum parameters: glycoproteins, chondroitin sulfates, C-reactive protein, vitamin D₃ metabolite, thyroxine, β -CrossLaps, diene conjugates, malondialdehyde, activity catalase, cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α and the atherogenicity coefficient. The accuracy of the forecast for regression equations, tested on an independent sample of 20 case histories, is 75% for the first equation, 75% for the second, 80% for the third, 80% for the fourth, 85% for the fifth. The

immunological and metabolic activity of the immunomodulator glutoxim in patients with GA and DM2 has been clarified. Glutoxim increases the functional activity of T-lymphocytes and macrophages and reduces the number of B-lymphocytes. It also inhibits the production of immunoglobulins of the main classes and cytokines. The drug contributes to the normalization of lipidogram indicators. The pronounced antioxidant effect of the drug was revealed.

Keywords: gonarthrosis, type 2 diabetes mellitus, metabolism, immune status, glutoxim.

СПИСОК сокращений и условных обозначений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения		
ДК	диагностический коэффициент		
ДНИИТО	Донецкий научно-исследовательский институт		
	травматологии и ортопедии		
ДТП	дорожно-транспортное происшествие		
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт		
ИБС	ишемическая болезнь сердца		
ИМТ	индекс массы тела		
КТ	компьютерная томография		
КФ	кислая фосфатаза		
МПКТ	минеральная плотность костной ткани		
МРТ	магниторезонансная терапия		
ОДА	опорно-двигательный аппарат		
ОК	остеокальцин		
ПТГ	паратиреоидный гормон		
РТЦ	Республиканский травматологический центр		
ЩФ	щелочная фосфатаза		
β -CrossLaps	C-терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа		