ОСТЕОАРТРОЗ ТА КОМБІНОВАНА ПАТОЛОГІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Мета дослідження. Визначення ключових ланок патогенезу, що дасть змогу вдосконалити діагностично-лікувальні підходи у хворих з остеоартрозом та комбінованою патологією.

Матеріал та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. Сучасні науковці активно обговорюють проблеми надання медичної допомоги пацієнтам, які крім основного захворювання мають обтяжуючий вплив супутньої, поєднаної патології. В вітчизняних публікаціях зустрічаються терміни «поєднана», «супутня», «комбінована» патологія. Англomовна наукова спільнота застосовує терміни – «коморбідність», коли йдеться про ураження 2 органів чи систем та «мультиморбідність», при понад 3 захворюваннях. Проблема поєднаних патологій одна з ключових в сучасній медицині.

Остеоартроз одне із найпоширеніших захворювань в Україні та усьому світі. Виснажлива дегенеративно-дистрофічна патологія, яка поєднується з високим особистим і соціально-економічним навантаженням. За інформацією Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеоартрозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) та Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI) відомо, що на пацієнта середнього віку з остеоартрозом припадає 4 поєднані патології, в той час як у пацієнтів літнього віку, окрім остеоартрозу, діагностуються ще до 8 інших хронічних захворювань.

В клінічній практиці часто спостерігається поєднання даного захворювання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Однак, ще досі багато розбіжностей в думках науковців про особливості патогенезу остеоартрозу з комбінованими патологіями.

Висновки. Наукові дослідження в сучасному світі спрямовані на вивчення складних взаємин між захворюваннями, що найчастіше виявляються поєднано в одного і того ж хворого. Під час наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано дані сучасної вітчизняної, зарубіжної літератури, а також представлено дані про нові припущення щодо спільних ланок патогенезу остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу, який поєднує порушення в системі

оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, дисбаланс протеаз-антипротеаз, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, змін функції ендотелію, порушення мінерального обміну, вплив дефіциту вітаміну Д на подальший розвиток хронічного запалення з активацією синтезу цитокінів.

Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що комбіновані патології виявляють потенціал до ускладнюючого перебігу одне одного, утруднюючи діагностику та тактику лікування.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, вітамін Д.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування», № державної реєстрації 0117U002353.

Вступ. Важливою соціальною та медичною проблемою – є інвалідність населення, адже це відображає рівень здоров'я та якості лікувально-профілактичних заходів. Знання факторів, що формують патогенетичні ланки остеоартрозу з поєднаними патологіями є надзвичайно важливими, це та інформація, що впливає на своєчасну діагностику та лікування, є першим кроком на шляху до збереження високої якості життя хворих.

Мета дослідження. Визначення ключових ланок патогенезу, що дасть змогу вдосконалити підхід до діагностично-лікувальних заходів у таких хворих.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 36 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, щодо патогенетичного впливу на розвиток остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету

2 типу, їх тригерний механізм на розвиток та прогресування одне одного.

Результати дослідження та їх обговорення. Остеоартроз (ОА) – це захворювання з складним та недосконало вивченим патогенезом, що спричинює значне навантаження на якість життя хворого. Поза тим, створює чималий економічний тягар для людей та держави в цілому. Захворювання, для якого характерна поєднаність з іншими захворюваннями, що призводить до ускладнення перебігу, діагностики та лікування [1, 2]. Користуючись даними Центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність в період 1993-2014 років – $266,15 \pm 11,73$ випадків; 2014-2017 років – $229,84 \pm 5,60$ випадків на 100000 населення. Поширеність – $1836,23 \pm 229,19$ на 100000 населення в період 2014-2017 років [1]. Посилаючись на інформацію Національного опитування з питань охорони здоров'я, відомо, що 14 мільйонів людей у США мають симптоматичний ОА, більша частина з них, молодше 65 років. ОА - це патологія, яка накладає значне фінансове навантаження на ресурси, що витрачаються в сфері охорони здоров'я. Середня вартість ОА в Канаді зросла з 577 до 811 доларів для пацієнта на рік з 2003 по 2010 рік, через витрати на операції із заміни суглобів. У США дані 2015 року свідчать, що середньорічна вартість лікування ОА коливалася від 1442 до 21335 доларів [3].

ОА – мультифакторне захворювання, яке виникає під дією механічних, травматичних, метаболічних чинників в поєднанні з генетичними, які порушують цілісність клітини хрящової тканини, субхондральної кістки, відповідно з розвитком персистуючого запалення у суглобі. Внаслідок цього виникають деструктивні зміни в суглобовому хрящі та субхондральній кістці, залучаючи суглобові (м'язи, зв'язковий апарат) та внутрішньосуглобові структури [4].

Похилий вік, малоактивний спосіб життя, надмірна вага – чинники багатьох хронічних захворювань. Вважається, що від 59 до 87% людей з ОА мають щонайменше одне хронічне захворювання. За даними літератури, пацієнти з ОА мають 2,6 супутніх патологій різного ступеня тяжкості процесу; 31% мають п'ять або більше різних хронічних захворювань [5].

Посилаючись на дані літератури, спостерігається тісний взаємозв'язок між ОА та інсулінорезистентністю, що призводить до виникнення синовіту. Формування вогнищ пошкодження хряща, кістки та виникнення запалення синовіальної оболонки часто обумовлене високим рівнем окислених ліпопротеїдів низької щільності. Крім того, відмічається висока смертність від серцево-судинних ускладнень у хворих на ОА, які мають порушення в ланках так званого «метаболічного синдрому»

[6]. Нерідко можна зустріти поділ ОА на фенотипи. Компоненти метаболічного синдрому пов'язують з метаболічним фенотипом ОА, діагностична тактика та лікування якого підбирається опираючись на тригери цього структурного ендотипу [2]. Мета-аналіз 2016 року, що включав понад мільйон учасників свідчить про високу поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед пацієнтів з ОА [7]. Що найгірше, дані пацієнти потрапляють в групу з підвищеним ризиком передчасної смерті через ССЗ [8]. Поздовжнє когортне дослідження свідчить, що люди з ОА мають високий ризик розвитку АГ упродовж восьмирічного дослідження [9]. Оскільки у хворих артрозом часто поєднується з ускладнюючими чинниками, а саме: похилий вік, надмірна вага, зниження фізичної активності, малорухливий спосіб життя, то ймовірно ці фактори відіграють важливу роль в розвитку гіпертонії [10].

Донедавна вважалось, що основною причиною ОА є надмірна вага, тобто зношення хондроцитів внаслідок тривалого надмірного механічного тиску [11]. Однак, за даними літературних джерел, отримуємо інформацію про участь перекисного окиснення ліпідів в деградації суглобового хряща [12]. Відомо, що гіперхолестеринемія, що провокує розвиток атеросклерозу, пов'язана з ризиком виникнення ОА незалежно від ожиріння [13]. Експериментальне дослідження на мишах показало, що високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) призводить до посилення синовіального запалення, прискорює руйнування суглобового хряща, та утворення кісткових шпор [14]. Крім того, виявляється синовіальна активація та посилена продукція прозапальних цитокінів, що призводить до прогресування ОА [15]. Надмірне виділення прозапальних цитокінів, порушення мікроциркуляції, надмірна кількість продуктів пероксидації, призводять до порушення рівноваги ендотеліну-1 та кінцевих метаболітів NO, десквамованих ендотеліальних клітин, пошкодження ендотелію судин, спазму судин та відповідно до підвищення загального периферійного опору, що призводить до підвищення артеріального тиску. Водночас, у хворих з АГ спостерігається перерваний кровотік у субхондральній кістці, що спричинює порушення кісткового метаболізму, в той же час інший механізм запускає апоптоз остеобластів [16]. Тобто, ізольований ОА запускає механізми на розвиток АГ, а в коморбідності ці патології ускладнюють, стимулюють та підсилюють важкість перебігу одне одного. ОА та цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) часто співіснують випадково, через їх високу поширеність та спільні фактори ризику. 47,3% хворих на ЦД 2 типу мають супутній ОА [17]. У мета-аналізі 49 досліджень, в якому взяли участь більше мільйона учасників, науковці встановили, що ОА та ЦД

2 типу були суттєво асоційовані. Співвідношення ЦД 2 типу у популяції з ОА порівняно з популяцією без ОА становило 1,41 (95% ДІ 1,21, 1,65), а поширеність ЦД 2 серед пацієнтів з ОА становила 14 %. Наявність ОА у популяції ЦД 2 типу порівняно з популяцією, що не має ЦД 2 типу становила 1,46 (95% ДІ 1,08, 1,96) [18]. Існує думка науковців про шляхи впливу ЦД 2 типу на ОА: гіперглікемія стимулює процес пошкодження та загибелі клітин шляхом окислення, активуючи запальні цитокіни, збільшуючи навантаження кінцевими продуктами анаеробного гліколізу, що призводить до вироблення синовіоцитами і хондроцитами медіаторів запалення та деградації, змінюючи структуру хряща, субхондральної кістки [19]. Щодо інсулінорезистентності – вона відіграє роль як на місцевому рівні, так і системно викликаючи запальний стан низького ступеня важкості [20]. Роль інсуліну в патогенезі розвитку ОА теж має своє місце. В хондроцитах розташовані функціональні рецептори інсуліну, які реагують на фізіологічні концентрації гормону. У хворих ОА кількість цих рецепторів зменшується. Припускається, що надлишок інсуліну, який спостерігається у пацієнтів з ЦД 2 типу, може пошкоджувати хрящ [21].

Поживні речовини хрящова тканина отримує від з'єднання з субхондральною кісткою та синовіальною рідиною через порожнину суглобу, адже є не васкуляризованою та з відсутністю іннервації. Хондроцити – це гліколітичні клітини, які експресують транспортери глюкози (GLUT) (особливо GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-9), високочутливі до концентрації глюкози в середовищі та здатні адаптувати експресію GLUT за нормальних умов. Однак, адаптивні властивості хондроцитів до місцевого рівня глюкози втрачаються при ОА, що призводить до надмірного поглинання глюкози, піддаючись впливу її надмірної токсичності [22]. Місцева гіперглікемія призводить до зниження хондрогенної диференціації мезенхімальних, м'язових і жирових стовбурових клітин, що ще більше зменшує потенційну регенерацію хряща, яка вже самостійно знижена при ОА [23].

Відомо, що кінцеві продукти гліколізу накопичуються в клітинах і тканинах при високій концентрації глюкози та з часом змінюють механічні властивості хряща, включаючи жорсткість і стійкість. Є тригером для утворення мітохондріально активних форм кисню та оксид азоту та вивільнення цитокінів хондроцитами, підвищує експресію матричної металопротеїнази [22].

За даними клінічних спостережень частота синовіїту у хворих на ОА з ЦД 2 типу вища, ніж у пацієнтів без діабету [24]. В синовіальній рідині виявляється високий рівень макрофагів та значно підвищений рівень ФНП-α у порівнянні з ізольо-

ваним ОА. Окисне фосфорилування інсулінових рецепторів і специфічних протеїназ пригнічене в культурах фібробластоподібних синовіоцитів у пацієнтів із ОА та ЦД 2 типу, що підтверджує наявність резистентності до інсуліну [25].

При діабетичному прогресуючому ОА відмічається втрата субхондральної кістки, знижується мінеральна щільність кістки, збільшується її пористість, порушується ремоделювання кісток [26].

Захисна, метаболічна та механічна – це ті функції, що належать кістковій тканині. Впродовж життя в ній відбуваються активні процеси перебування для постійного відновлення ушкодженої ділянки. Основна роль припадає остеобластам, які відповідають за утворення та мінералізацію кісткової тканини, і остеокластам, яким належать процеси резорбції. Вагомою частиною цього процесу є підтримання кальцій-фосфорного гомеостазу, що ретельно контролюється кальційрегулюючими гормонами, а саме: паратиреоїдним гормоном (ПТГ), кальцитоніном, вітаміном D та цитокінами [27]. ІЛ-6 стимулює процеси остеокластогенезу, на дію ПТГ виробляються остеобласти, які є регуляторами гомеостазу кальцію. Останній стимулює остеобласти до кісткоутворення та остеокласти до кісткової резорбції [28]. Крім того, прозапальний ІЛ-6 може призвести до втрати кісткової маси шляхом індукції ліганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β, який є родинним до фактора некрозу пухлин-α [27].

Основна функція вітаміну D полягає в підтримці сталості кальцію та фосфору. Також відмічається його роль в імунній, серцево-судинній системі. Гіповітаміноз вітаміну D розглядають, як один із компонентів в патогенезі АГ, ожиріння, ЦД 1 та 2 типу, ОА та ревматоїдного артрити, тощо [29].

Деякі дослідники припускають, що вітамін D і рецептори вітаміну D (VDR) можуть відігравати важливу роль у регуляції синтезу NO [30], який є вазодилатором та захищає судини від запалення і судинних уражень. У своїх спостереженнях науковці виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним окислювальним стресом або зниженою антиоксидантною активністю [31]. Крім того, концентрації 25(OH)D в сироватці крові обернено корелювали з ендотеліальною дисфункцією, яку оцінювали за дилатацією, виміряною через кровотік плечової артерії у пацієнтів. Також відмічають роль вітаміну D у регуляції функції ендотелію [32]. Метааналіз, проведений для вивчення взаємозв'язку між статусом вітаміну D та частотою ЦД 2 типу, продемонстрував, що рівень вітаміну D в сироватці >25 нг/мл на 43% зменшує ризик розвитку ЦД 2 типу, порівняно з тими, у яких рівень вітаміну D <14 нг/мл [33].

Роль вітаміну Д в розвитку та прогресуванні ОА наразі викликає більше питань, ніж відповідей. Експериментальні дослідження на щурах виявили дефіцит вмісту протеогліканів у матриці та появу осередків розшарування у тварин з гіповітамінозом [34].

В хондроцитах людини були виявлені рецептори вітаміну Д, які можуть регулювати продукцію дегративних ферментів екстрацелюлярного матриксу, тобто матричної металопротеїнази та простагландину Е2. Продemonстровано вплив вітаміну Д шляхом біотрансформації (що стимулює синтез протеогліканів у зрілих хондроцитах) на хрящ через рецептори вітаміну Д. Недостатність вітаміну Д пригнічує процес клітинного ремоделювання кісток, що впливає на зміни в кістковій тканині, та може призвести до розвитку ОА через різні патофізіологічні процеси [35].

Вищевказані дані джерел вітчизняної та іноземної літератури свідчать про вплив вітаміну Д на функцію ендотелію, активацію оксидативного стресу, зміни метаболічного гомеостазу кісткової тканини, що впливає на зв'язок між дефіцитними

рівнями вітаміну в сироватці крові та запускаючи патомеханізми розвитку та прогресування ОА з АГ і ЦД 2 типу, погіршуючи перебіг одне одного, ускладнюючи діагностику та тактику лікування.

Висновки. Хворі на ОА зі зростаючим рівнем супутньої патології є складним викликом для медичного обслуговування, щодо діагностики, лікування та профілактики. Зі зростанням коморбідності ускладнюється патогенетична ланка їх взаємозалежностей. Потрібні подальші поглиблені дослідження, що дозволять підбирати ефективні й економічно вигідні діагностичні рішення і схеми лікування.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що до теперішнього часу питання вибору оптимальної тактики діагностики та лікування ОА у поєднанні з комбінованою патологією, все ще залишається дуже дискусійним та неоднозначним, тому існує необхідність поглибленого вивчення даної тематики, розробки комплексного диференційованого підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів.

References

1. Dolgoplov OV, Polishko VP, Jarova ML. Epidemiologija zahvorjuvan kistkovo-mjazovoi systemy v Ukraїni za period 1993-2017rr. [Epidemiology of diseases of the musculoskeletal system in Ukraine for the period 1993-2017]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannja*. 2019;4:101-8. [Ukrainian]
2. Grassel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *Faculty Rev*. 2020;9:1-15. PMID: 32419923. PMCID: PMC7199286. doi: 10.12688/f1000research.22115.1
3. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160-7. PMID: 29227353. PMCID: PMC5832048. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
4. Dubkova AG, Krylova AS, Cymbaljuk TS. Suchasni aspekty likuvannja ta monitoryngu osteoartrozu kysteї [Modern aspects of treatment and monitoring of osteoarthritis of the hands]. *Ukraїns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2021;85:1-10. [Ukrainian]. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16375
5. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5):3-6.
6. Golovach YJu. Metabolycheskyj fenotyp osteoartrozy. Sovremennye vzglyady na patogenezy, mehanizmy progressyrovannja i podhody k lecheniju [The metabolic phenotype of osteoarthritis. Modern views on pathogenesis, mechanisms of progression and approaches to treatment]. *Ukraїns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2018;1(71):1-10. [Ukrainian]
7. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:938-46. PMID: 26464295. doi: 10.1177/2047487315610663
8. Veronese N, Cereda E, Maggi S, Luchini C, Solmi M, Smith T, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:160-7. PMID: 27179749. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
9. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Noale M, Schofield P, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Res*. 2018;21(1):15-21. PMID: 28648126. PMCID: PMC5824487. doi: 10.1089/rej.2017.1917
10. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2016;2:1143-1211. PMID: 23798298. PMCID: PMC4241367. doi: 10.1002/cphy.c110025
11. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, Burchfiel CM. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work*. 2015;50:261-73. PMID: 24004806. PMCID: PMC4562436. doi: 10.3233/WOR-131739
12. Antony B, Venn A, Cicuttini F, March L, Blizzard L, Dwyer T, et al. Correlates of knee bone marrow lesions in younger adults. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:31. PMID: 26817452. PMCID: PMC4730612. doi: 10.1186/s13075-016-0938-9

13. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasad I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:131-40. PMID: 28378420. doi: 10.1111/1756-185X.13061
14. De Munter W, Van Den Bosch MH, Sloetjes AW, Croce KJ, Vogl T, Roth J, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2016;24:844-55. PMID: 26687826. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.016
15. Farnaghi S, Prasad I, Cai G, Friis T, Du Z, Crawford R, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*. 2017;31:356-67. PMID: 27737897. doi: 10.1096/fj.201600600r
16. Hashimoto K, Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J Int Med Res*. 2020;48(6):3. PMID: 32552129. PMCID: PMC7303502. doi: 10.1177/0300060520931609
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation--United States, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;62(44):869-73.
18. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):31. PMID: 26535137. PMCID: PMC4613158. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
19. Shuba NM, Voronova TD, Krylova AS, Hambir TS, Pylypenko AV. Dyferencijovanyj pidhid do likuvannja osteoartrozu z komorbidnoju patologijeju [Differentiated approach to the treatment of osteoarthritis with comorbid pathology]. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2017;68(2):1-10. [Ukrainian]
20. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:198-206. PMID: 27889689. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021
21. Rosa SC, Rufino AT, Judas F, Tenreiro C, Lopes MC, Mendes AF. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(6):719-27. PMID: 21324373. doi:10.1016/j.joca.2011.02.004
22. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):9-19. PMID: 30712918. PMCID: PMC6642878. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005
23. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 122:198-206. PMID: 27889689. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021
24. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):403-9. PMID: 23002084. PMCID: PMC3554306. doi: 10.2337/dc12-0924
25. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketzer JP, Kates SL, et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1392-402. PMID: 26713606. PMCID: PMC4882234. doi: 10.1002/art.39561
26. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(11):1716-23. PMID: 23831668. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.027
27. Drobins'ka NV, Abagamovych OO, Abagamovych OA, Farmaga ML. Osoblyvosti kal'cijevo-fosfornogo obminu j stanu kistok u hvoryh na cyroz pechinky: diag'nostyka ta pryncypy dyferencijovanogo likuvannja (ogljad literatury ta opys klinichnogo vypadku) [Features of calcium-phosphorus metabolism and bone condition in patients with cirrhosis of the liver: diagnosis and principles of differentiated treatment (literature review and description of the clinical case)]. *Lviv Clinical Bulletin*. 2018;1/2(21-22):46-56. [Ukrainian]. doi: 10.25040/lkv2018.01.046
28. Grey A, Mitnick M-A, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone induced bone resorption in vivo. *Endocrinology*. 1999;140(10):4683-90. PMID: 10499526. doi: 10.1210/endo.140.10.7036
29. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, Spartalis M, Kassi E, Goulis DG, et al. The impact of obesity on the association between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2019;11(10):2458. PMID: 31615154. PMCID: PMC6835874. doi: 10.3390/nu11102458
30. Legartha C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):455. PMID: 29401665. PMCID: PMC5855677. doi: 10.3390/ijms19020455
31. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-57. PMID: 33397599. PMCID: PMC7770490. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
32. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020;12(2):575. PMID: 32098418. PMCID: PMC7071424. doi: 10.3390/nu12020575
33. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1005-15. PMID: 21731035. PMCID: PMC4066381. doi: 10.1038/ejcn.2011.118

34. Povoroznjuk VV, Djeduh NV, Jakovenchuk NM. Vitamin D ta osteoartroz. [Vitamin D and osteoarthritis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnyk*. 2018;8(1):7-16. [Ukrainian]
35. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? A literature review. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(1):9-15. PMID: 30705525. PMCID: PMC6349580. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012

УДК 616.72-007.24:616.1/.9]-092

ОСТЕОАРТРОЗ И КОМБИНИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Соколова И. И., Федив А. И.

Резюме. *Цель исследования.* Определение ключевых звеньев патогенеза, что позволит усовершенствовать диагностически лечебные подходы у больных с остеоартрозом и комбинированной патологией.

Материалы и методы. В исследовании использованы аналитический и библиосемантический методы.

Результаты. Современные ученые активно обсуждают проблемы оказания медицинской помощи пациентам, у которых помимо основного заболеванияотячающее влияние оказывают сопутствующие патологии. В отечественных публикациях встречаются термины «совмещенная», «сопутствующая», «комбинированная» патология. Англоязычное научное сообщество применяет термины – «коморбидность», когда речь идет о поражении 2 органов или систем, и «мультиморбидность», при более 3 заболеваний. Проблема сочетанных патологий одна из ключевых в современной медицине.

Остеоартроз является одним из самых распространенных заболеваний в Украине и во всем мире. Изнурительная дегенеративно-дистрофическая патология, сочетающаяся с высокой личной и социально-экономической нагрузкой. По информации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) и Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) известно, что на пациента среднего возраста с остеоартрозом приходится 4 сочетанных патологий, в то время как у пациентов пожилого возраста, кроме остеоартроза, диагностируются еще до 8 других хронических заболеваний.

В клинической практике часто наблюдается сочетание данного заболевания с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Однако, до сих пор много разногласий во мнениях ученых об особенностях патогенеза остеоартроза с комбинированными патологиями.

Выводы. Научные исследования в современном мире направлены на изучение сложных взаимоотношений между заболеваниями, наиболее часто проявляющимися у одного и того же больного. Во время научного поиска был проведен обзор и проанализированы данные современной отечественной, зарубежной литературы относительно данных о новых представлениях общих звеньев патогенеза остеоартроза, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сочетающего нарушения в системе оксидантно-противооксидантного гомеостаза, дисбаланс протеаз-антипротеаз, протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови, изменения функции эндотелия, нарушения минерального обмена, влияние дефицита витамина Д на дальнейшее развитие хронического воспаления с активацией синтеза цитокинов.

Приведенные в обзоре сведения являются основанием предполагать, что комбинированные патологии выявляют потенциал к усложняющему течению друг друга, затрудняя диагностику и тактику лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, витамин Д.

UDC 616.72-007.24:616.1/.9]-092

Osteoarthrosis and Combined Pathology: Features of Pathogenesis (Literature Review)

Sokolova I. I., Fediv O. I.

Abstract. *The purpose of the study.* Identification of key links in the pathogenesis, which will improve the diagnostic and treatment approaches in such patients.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research.

Results. Modern scientists are actively discussing the problems of providing medical care to patients who, in addition to the underlying disease, have an aggravating effect of concomitant, combined pathology. Interestingly, in the publications of domestic literature we find the terms “combined”, “concomitant”, “combined” pathology. The English-speaking scientific community uses the terms - “comorbidity” when it comes to damage to 2

organs or systems and “multimorbidity” when more than 3 diseases. The problem of combined pathologies is one of the key in modern medicine.

Osteoarthritis is one of the most common diseases in Ukraine and around the world. Exhausting degenerative-dystrophic pathology, which is combined with high personal and socio-economic burden. According to the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Society for the Study of Osteoarthritis (OARSI), it is known that a middle-aged patient with osteoarthritis has 4 combined pathologies, including In addition to osteoarthritis, up to 8 other chronic diseases are diagnosed in old age.

In clinical practice, a combination of this disease with hypertension and type 2 diabetes is often observed. However, there are still many differences in the opinion of scientists about the pathogenesis of osteoarthritis with combined pathologies.

Conclusions. Scientific research in the modern world is aimed at studying the complex relationships between diseases that are often found in combination in the same patient. During the research the data of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed and data on new ideas of common links in the pathogenesis of osteoarthritis, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, which combines disorders in the system of oxidant-antioxidant, protease-antiprotease imbalance, proteolytic and fibrinolytic activities of blood plasma, changes in endothelial function, impaired mineral metabolism, the impact of vitamin D deficiency on the further development of chronic inflammation with the activation of cytokine synthesis.

The information presented in the review is a reason to assume that the combined pathologies show the potential for complicating each other, complicating the diagnosis and treatment tactics.

Keywords: osteoarthritis, hypertension, type 2 diabetes, oxidative stress, endothelial dysfunction, vitamin D.

ORCID and contributionship:

Inesa I. Sokolova : 0000-0001-9372-7951 ^{A, B, C, D}

Olexandr I. Fediv : 0000-0003-0108-2565 ^{E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Inesa I. Sokolova

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,

Internal Medicine Department

4A, Chornomors'ka St. apt. 414, Chernivtsi 58022, Ukraine

tel: +380958534440, e-mail: sokolova.postbox@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.10.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування