

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.І.Федів, Ю.І.Сердулець, Л.О.Гавриш¹

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці,

¹ ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня"

Мета роботи - у доступній науковій літературі узагальнити відомості про вплив метаболічних порушень на розвиток та прогресування остеоартрозу.

В огляді літератури здійснено аналіз впливу метаболічних порушень на перебіг остеоартрозу, одним із чинників патогенезу якого є хронічний малоінтенсивний запальний процес, дисфункція ендотелію, збільшення периферійного судинного опору та зменшення дилататорного резерву. Інтегральні реологічні властивості сироватки крові хворих на остеоартроз залежать від наявності всіх складових метаболічного синдрому (інсулінорезистентності, індексу маси тіла, урикемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії).

Висновок. Діагностика ранньої стадії остеоартрозу на даний час є утрудненою, захворювання розпізнається тільки на стадії активного руйнування хряща з вираженим больовим синдромом і супроводжується появою маркерів його деструкції в крові.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, остеоартроз, цукровий діабет типу 2, ожиріння.

Клінічна та експериментальна патологія Т.16, №2 (60). С.103-109.

DOI:10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.21

E-mail: o.fediv@gmail.com

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА, В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.И.Федив, Ю.И.Сердулець, Л.О.Гавриш

Цель работы - в доступной научной литературе обобщить сведения о влиянии метаболических нарушений на развитие и прогрессирование остеоартроза.

В обзоре литературы проведен анализ влияния метаболических нарушений на течение остеоартроза, одним из факторов патогенеза которого является хроническая малоинтенсивная воспалительная реакция, дисфункция эндотелия, увеличение периферического сосудистого сопротивления и уменьшение дилатационного резерва. Интегральные реологические свойства сыворотки крови больных остеоартрозом зависят от наличия всех составляющих метаболического синдрома (инсулинорезистентности, индекса массы тела, урикемии, дислипидемии, артериальной гипертензии).

Вывод. Диагностика ранней стадии остеоартроза в настоящее время является затрудненной, заболевание распознается только на стадии активного разрушения хряща с выраженным болевым синдромом и сопровождается появлением маркеров его деструкции в крови.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, остеоартроз, сахарный диабет типа 2, ожирение.

Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №2 (60). С.103-109.

CLINICAL-PATHOGENETIC FEATURES AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS, COMBINED WITH DIABETS TYPE 2, OF PATIANTS WITH OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.I.Fediv, Yu.I.Serdulets, L.O.Havrysh

Objective - the aim of the work is to generalize, in an accessible scientific literature, information on the effect of metabolic disorders on the development and progression of osteoarthritis.

In the literature review analyzed the impact of metabolic disorders on the course of osteoarthritis, one factor in the pathogenesis of which is low-intensity chronic inflammation, endothelial dysfunction, increased peripheral vascular oporuta reduction dylatatornoho reserve. Integral rheological properties of blood serum of patients with osteoarthritis depend on the availability of all components of the metabolic syndrome (insulin resistance, BMI, urykemiyi, dyslipidemia, hypertension).

Conclusion. Diagnosis of early stage osteoarthritis is currently limited and the disease is recognized only at the stage of active cartilage destruction with severe pain and is accompanied by its degradation markers in the blood.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, diabetes type 2, obesity.

Clinical and experimental pathology. Vol.16, №2 (60). P.103-109.

Вступ

Остеоартроз (ОА) - це гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними й клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і периапартулярних м'язів. У закордонній літературі замість терміну "остеоартроз" поширенішим є термін "остеоартрит", що підкреслює важливу роль запального компоненту в розвитку і прогресуванні даного захворювання. У розвитку ОА відіграють важливу роль не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й розвиваються метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [1].

ОА часто патогенетично пов'язаний складовими метаболічного синдрому (МС) (інсулінорезистентністю, цукровим діабетом типу 2, ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (ІХС)) [36]. ОА на тлі МС є важливою медико-соціальною проблемою навіть в економічно розвинених країнах [23]. Причому наявність МС прискорює темпи прогресування патології суглобів [7], у зв'язку з чим вивчення клінічно-патогенетичних особливостей поєднання ОА з МС є досить актуальним [16, 20, 31].

Патогенез ОА пов'язують із поєднання множинних чинників (генетичних, біомеханічних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних та ін.), які призводять до розвитку персистуючого запалення всіх структур суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних за фенотипом та етіопатогенезом клінічних варіантів захворювання [18].

Низка досліджень вказує на причетність оксидативного стресу як порушення рівноваги між прооксидантними й антиоксидантними системами до патогенезу та прогресування ОА [17]. Інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, порушення мікроциркуляції, структури колагену і сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах. Продукти пероксидації зумовлюють пошкодження ендотелію судин, вазоспазм і підвищення загального периферійного опору, що може спричинити підвищення артеріального тиску у хворих на ОА на тлі зменшення ефекту гіпотензивних препаратів.

Водночас наявність гіперглікемії у хворих на ОА призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та периапартулярних тканин. Гіперглікемія впливає на перебіг ОА як на локальному, так і на системному рівнях: зокрема, локальні ефекти окиснювального стресу і глікозилювання кінцевих продуктів підсилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може спричинити прогресування ОА [20]. Dahaghin S. et al. [28] виявили асоціацію цукрового діабету (ЦД) з ОА суглобів кистей у людей віком від 55 до 62 років, причому вища частота ОА суглобів кистей була відзна-

чена в підгрупі пацієнтів з поєднанням надмірної маси тіла, ЦД і АГ. ЦД типу 2 ускладнює деструктивні процеси в тканинах колінних суглобів, у зв'язку з чим за його наявності у 2 рази частіше виявляється III-я стадія ОА [9].

Відомо, що інтегральні реологічні властивості сироватки крові у хворих на остеоартроз залежать від наявності всіх складових метаболічного синдрому: в патогенезі таких ознак, як остеофітоз, остеокістоз, остеоузурація, остеопороз, субхондральний склероз, ураження менісків, розвиток кіст Бейкера й ентезопатій, беруть участь показники адсорбційно-глікемічного інтегрального коефіцієнта, глікемічного коефіцієнта міжфазної активності, модуля в'язкоеластичності, статичного поверхневого натягу та фазового кута тензіограм [3].

Жирова тканина - не лише депо енергії, а й ендокринний орган, що виділяє низку біологічно активних речовин - адипокінів, які беруть активну участь у багатьох видах обміну речовин. Останнім часом приділяється велика увага вивченню впливу адипокінів на виникнення та перебіг серцево-судинної та ревматичної патології, злоякісних новоутворень та ін. Вісцеральний жир - потужне джерело адипокінів, одна з основних патогенетичних ланок виникнення інсулінорезистентності та МС [5, 10, 12]. Дані літератури свідчать, що адипонектин, лептин і вісфатин, можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей. Зазначені адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, а також імунної та запальної відповіді. Підвищення їх рівня в сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [11, 22].

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від "худой" жирової тканини, що містить в основному протизапальні М2-макрофаги, при ожирінні жирова тканина містить, насамперед, прозапальні макрофаги М1. Крім того, "огрядна" жирова тканина багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. При ожирінні зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ)-6, 18, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMPT, CXCL5 тощо, що супроводжується виникненням малонітенсивного системного запалення. Джерелом адипокінів є також й власна жирова тканина суглобів, зокрема інфрапателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні 3 цитокіни, що продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: ІЛ-6, ФНП-а та VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) [2].

Встановлено наявність асоціації високого рівня деяких адипокінів (ІЛ-1, ІЛ-4 та 6, лептину) з прогресуванням ураження суглобового хряща при ОА [14].

Отже, надлишкова маса тіла служить чинником ризику не лише розвитку, але і прогресування ОА, оскільки існує взаємозв'язок ОА з метаболічними змінами,

що відбуваються при ожирінні як при одному, так при і іншому стані спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів (С-реактивний білок, ІЛ-1 β і ФНП- α) [27]. Крім того, лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, є ключовим медіатором метаболічних порушень при ОА. Лептин здатний викликати синтез металопротеїназ (МПП) (колагенази, стромелізину, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази), що спричиняють пошкодження хряща при ОА, причому ступінь підвищення активності цих ферментів, як правило, корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини. Лептин підсилює синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландин Е2) у хрящі при ОА.

Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах. За даними мета-аналізу, проведеного Цзян Л. та ін. [24], зростання індексу маси тіла (ІМТ) на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35%.

Встановлено, що МПП відіграють важливу роль у ремоделюванні судин і в зниженні еластичності артерій. МПП-3 асоційована з ліпідвмісними структурами атеросклеротичних бляшок. Ремодювання судин, спричинене гіперліпідемією, інсулінорезистентністю та хронічним системним запальним процесом, призводить до порушення кровопостачання субхондральної кістки і кінцевих відділів трубчатих кісток.

Таким чином, наявність метаболічного синдрому при остеоартрозі колінних суглобів асоційована з більшою інтенсивністю больового синдрому, гіршою рухливістю і якістю життя за даними індекса Лекена і опитувальника EuroQoL-5D [4]. При метаболічному синдромі спостерігаються також вищі рівні інсуліну та лептину. Прозапальний стан імунної системи ілюструє збільшення вмісту С-РБ та ІЛ-1. За наявності метаболічного синдрому спостерігається більш виражене прогресування ураження суглобів, що свідчить про негативну роль інсулінрезистентності та адипокінів (лептину, С-реактивного білка та інтерлейкіна-1) у метаболізмі суглобового хряща при остеоартрозі.

Важлива роль у прогресуванні ОА належить АГ, а застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з метою протизапального і знеболювального ефектів, у пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі в 10 разів підвищують ймовірність госпіталізації з приводу серцевої недостатності і призводять до дестабілізації і прогресування АГ [8, 13, 38].

Крім того, НПЗП можуть знижувати ефективність антигіпертензивних препаратів, особливо тих, вплив яких опосередковується через ренін-ангіотензинову систему (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретиків, антагоністів рецепторів ангіотензину II), пригнічення якої супроводжується зниженням ендотеліального синтезу простагландинів та інших вазодилаторів [26].

Розвитку дистрофічних змін у судинній стінці і суглобовому хрящі, прогресуванню АГ і ОА можуть сприяти порушення ліпідного обміну, які стають загальним патогенетичним механізмом цих захворювань [19,

21].

В умовах дисліпідемії окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) знижують активність ендотеліальної NO-синтази (NOS) і біодоступність NO [8]. Тому аналіз чинників дисфункції ендотелію у хворих з поєднанням ОА і АГ цілком обґрунтований. У відповідь на шкідливу дію надлишкових ліпідів крові ендотелій реагує підвищеним синтезом вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів. На мембрані ендотеліоцитів з'являються молекули адгезії, що забезпечують проникнення в судинну стінку Т-лімфоцитів і макрофагів [25].

У хрящовій тканині суглоба активовані СРБ макрофагоподібні синовіоцити і лейкоцити, які інфільтрують синовіальну оболонку суглоба, виробляють цитокіни, вільні радикали, які здійснюють резорбцію хондроцитами позаклітинного матриксу та ерозію хряща, що підвищує навантаження на субхондральну кістку, та сприяють виникненню переломів [34]. У пацієнтів з ОА прискорюється втрата мінерального компонента кістки, а зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) призводить до більш вираженої деградації хрящової тканини і прогресування уражень суглобів [29, 33].

У хворих ОА у поєднанні з АГ NO виконує роль "модератора" локального і системного судинного тону. Також ХС ЛПНЩ приводить до підвищення синтезу кавеоліна-1, який пригнічує синтез NO шляхом інактивації ендотеліальної NOS, дефіцит якої призводить до утворення вільних радикалів. ЛПНЩ та їх окислені форми активують каскад патофізіологічних реакцій на клітинному рівні з подальшим ураженням органів мішеней і розвитком серцево-судинних ускладнень. ЛПНЩ здатні знижувати чутливість рецепторів судинної стінки до дії гіпотензивних засобів.

Під впливом окислених ЛПНЩ підсилюється адгезія лейкоцитів до ендотелію, індукується синтез ІЛ-1 моноцитами, експресія великого числа ростових факторів, цитокінів, ФНП- α .

Очевидно, що впродовж дня рівні АГ істотно змінюються під впливом різних внутрішніх і зовнішніх стресових впливів, до яких можна віднести і суглобовий біль при русі. Суглобовий біль шляхом адренергічної стимуляції підвищує симпатичну активність. Між альгофункціональним суглобовим індексом Лекена і вираженістю порушення добового профілю АГ встановлений помірної сили кореляційний зв'язок ($r = + 0487$; $p < 0,05$). Саме зниження рівня активного NO зумовлює вплив окислених ЛПНЩ на ендотелій, а підвищення синтезу пероксинітриду сприяє також руйнуванню суглобового хряща, оскільки в хрящовій тканині мають місце аналогічні процеси: активовані СРБ макрофагоподібні синовіоцити і лейкоцити, які інфільтрують синовіальну оболонку суглоба, виробляють ІЛ-1, ФНП-?, вільні радикали, що спричиняє резорбцію хондроцитам позаклітинного матриксу [19].

Результати вивчення генетичної зумовленості ОА часто суперечливі. Основними генами, які можуть спричинити дане захворювання, є гени II, VI, IX підтипів колагену і хрящового тромбоспондину, матриксних металопротеаз. Мутації в гені COMP (олігомерний

матриксний протеїн) призводять до розвитку ахондроплазій різного ступеня, а також до генералізації ОА. Допускається, що у мишей дефект гена *Col6a1* є причиною порушення просторової структури даного білка і раннього розвитку ОА [6]. Мутації в гені *Col9a1* супроводжувалися розвитком ОА кінцівок без вираженої ахондроплазії і спондилоепіфізарної дисплазії у мишей. Доведено зв'язок не тільки мутацій, але і змін експресії генів *COL2A1* і *ACAN* з важкістю дегенеративних уражень хряща [30]. Мутації в гені хрящового тромбоспондину (*COMP*) спричиняють ахондроплазію і псевдоепіфізарну дисплазію, що супроводжуються ураженням великих суглобів. *ASPN*, *COMP*, *FRZB*, *COL2A1* - основні гени, поліморфізм яких відіграє роль в розвитку ОА у європеоїдів. Генетична схильність до ОА може бути зумовлена і вродженою активністю цитокінів. При молекулярно-біологічному дослідженні були виявлені зміни в гені інтерлейкіну 1 (*q11.2-q13*), гені α -ланцюга рецептора *IL-4R* (*16p12.1*), які регулюють диференціювання хондроцитів. Встановлено, що суб'єкти з вродженою високою продукцією *IL-1 β* в 95% випадків мають збільшений ризик розвитку ОА. Так, наявність галлотипу *IL 1/3-IL 1 RN* знижує ризик розвитку ОА в 4 рази, а наявність комплексу *IL 1a -IL 1/3-IL 1 RN* підвищує такий ризик в 4 рази [15]. Деякі спостереження свідчать про те, що дентин матриці білка 1 (*DMP1*) може відігравати важливу роль у підтримці хондрогенного фенотипу і його можливу участь у зміні матриці хряща ремоделювання і деградації в умовах ОА [32].

До виникнення остеоартриту можуть також призводити зміни в експресії мікроРНК. Зокрема, мікроРНК-140В регулює експресію генів в людському хрящі ϵ , яка безпосередньо кодує агрекану *ADAMTS-5*, що розщеплює агрекан у хрящі. Ця мікроРНК вважається біологічним маркером для хрящової тканини. Її рівень істотно знижується при ОА [35].

Серед найважливіших результатів молекулярно-генетичних досліджень при ОА є встановлення ролі гену *NCOA3* (ядерний рецептор коактиватор 3) пов'язаного з кульшовими суглобами і регулюванням гена *GDF5* чотирма факторами транскрипції. Кілька "мікрочіпів" на основі гена дослідження експресії були виявлені в різних тканинах суглоба-мікроРНК, які регулюють експресію генів у хондроцитах (мікроРНК-125, мікроРНК-127b, мікроРНК-21, мікроРНК-148a) [6].

З огляду на пріоритетний напрямок розвитку сучасної медицини, спрямований на виявлення персоналізованих аспектів розвитку захворювань і ускладнень [15], майбутні дослідження повинні зосередитися і на вивченні генетичних особливостей розвитку ОА для його розпізнавання на ранніх стадіях і застосування своєчасних заходів щодо його усунення.

Показано, що появі клінічних ознак захворювання передують фенотипова модифікація (гіпертрофія) хондроцитів, подібна до такої в хондроцитах росткової пластинки при ембріональному розвитку. Це супроводжується зміною експресії нетканинноспецифічних регуляторних генів і синтезом відповідних білків, наприклад ростових і транскрипційних факторів: трансформувально-го фактора росту β , фактора росту фібробластів 2, фак-

торів транскрипції *Sox9* і *Runx2*, а також індикаторів апоптозної активності [6].

Крім того, процес розвитку ОА може регулюватися консервативною протеїнкіназою *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*- мішень рапаміцину у ссавців). Вона служить головним регулятором клітинного росту і проліферації клітин ссавців, а також процесу автофагії. При цьому активація *mTOR* призводить до пригнічення процесу автофагії, при якій відбувається зворотне перетравлювання власних компонентів клітини через брак поживних речовин або за відсутності критичних трофічних факторів. Цей процес відбувається в лізосомах, мембрани яких побудовані з білків сімейства *ATG*, і сприяє виживанню клітини. Слід зазначити, що ознаки автофагії спостерігали як в хондроцитах хряща при ОА, так і в клітинах крові. Однак такий тривалий стан завершується загибеллю клітин за механізмом апоптозу за участю каспази 3 [37].

Висновок

Діагностика ранньої стадії остеоартрозу на даний час є утрудненою, захворювання розпізнається тільки на стадії активного руйнування хряща з вираженим больовим синдромом і супроводжується появою маркерів його деструкції в крові.

Перспективи подальших досліджень

Підвищення ефективності комплексного лікування остеоартрозу, поєднаного з цукровим діабетом типу 2, із диференційованим застосуванням статинів у хворих з ожирінням та артеріальною гіпертензією шляхом на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей поєднаної патології.

Список літератури:

1. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международный медицинский журнал*. 2012. Т. 18, № 4. С. 78-81.
2. Головач І.Ю. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпидемії й механічного навантаження. *Травма*. 2015. Т. 16, № 4. С. 70-78.
3. Головкина Е.С., Лукашенко Л.В., Синяченко О.В. Реологические свойства сыворотки крови при метаболическом синдроме у больных остеоартрозом. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2013. № 3. С. 56-59.
4. Єфременкова Л.Н. Перебіг остеоартрозу при метаболічному синдромі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24(2). С. 142-147.
5. Журавльова Л.В., Олійник М.О. Хворобомодифікуюче лікування остеоартрозу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т.19, № 4 (76). С. 66-70.
6. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1 (Ч. 9). С. 1970-1976.
7. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Факторы быстрого прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84, № 5. С. 42-45.
8. Коломиец В.В., Рогачева Т.А. Значение дислипидемии в патогенезе остеоартроза в сочетании с эссенциальной гипертензией. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 1. С. 83-89.
9. Красивина И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. № 3. С. 113-123.
10. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. Ендокринна активність адипозної тканини та сурогатні маркери атеросклерозу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т.16, №2 (60)

розу у хворих з метаболічним синдромом. Український кардіологічний журнал. 2012. № 1. С. 29-35.

11.Олюнин Ю.А. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонализированной терапии. Современная ревматология. 2016. Т. 10, № 3. С. 81-86. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-81-86.

12.Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи /В.А. Насонова и др. Профилактическая медицина. 2011. №1. С. 29-37.

13.Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф /О.И. Мендель и др. Український ревматологічний журнал. 2010. № 3(41). С. 68-73.

14.Прогностическое значение определения уровня адипонина - лептина у больных с остеоартрозом /Б.В. Завадовский и др. Профилактическая и клиническая медицина. 2011. № 2-2. С. 31-35.

15.Самойлов В.В., Миromanov А.М., Самойлова С.И. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза. Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 119-125. URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/23.pdf>.

16.Osteoarthritis and metabolic syndrome: a current view of the problem /M. Ya. Sukhorebska et al. Український ревматологічний журнал. 2013. № 1. С. 43-52.

17.Хухліна О.С., Каньовська Л.В., Танас О.В. Роль оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у патогенезі остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та ожиріння за їх коморбідного перебігу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2014. № 1. С. 132-134.

18.Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания - актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. 2014. Т. 29, №1. С. 7-12.

19.Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):347-53.

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

21.Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1118-20.

22.Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijstervosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282.

23.Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013 Jan-Mar; 5(1): 30-38. doi: 10.4103/0975-7406.106561.

24.Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.

25.Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/Tex CAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):430-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehr310.

26.Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.

27.Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Aug;10(8):595-601.

28.Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul; 66(7):916-20.

29.Doré D, Quinn S, Ding C, Winzenberg T, Cicuttini F, Jones G. Subchondral bone and cartilage damage: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1967-73. doi: 10.1002/art.27467.

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №2 (60)

30.Jalbá BA, Jalbá CS, Vlâdoi AD, Gherghina F, Stefan E, Cruce M. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):587-91.

31.Nelson FR. Osteoarthritis and metabolic syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Apr;20(4):259-60. doi: 10.5435/JAAOS-20-04-259.

32.Prasadam I, Zhou Y, Shi W, Crawford R, Xiao Y. Role of dentin matrix protein 1 in cartilage redifferentiation and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2280-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu262.

33.Zamli Z, Brown KR, Tarlton JF, Adams MA, Torlot GE, Cartwright C, et al. Subchondral Bone Plate Thickening Precedes Chondrocyte Apoptosis and Cartilage Degradation in Spontaneous Animal Models of Osteoarthritis. *BioMed Research International*. 2014 Jun(2):606870. doi: 10.1155/2014/606870.

34.Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):647-57. doi: 10.1002/art.27290.

35. Trzeciak T, Czarny-Ratajczak M. MicroRNAs: Important Epigenetic Regulators in Osteoarthritis. *Curr Genomics*. 2014 Dec; 15(6):481-4. doi: 10.2174/1389202915666141024212506.

36. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug;8(4):295-305. doi: 10.1089/met.2009.0110.

37. Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy*. 2008 Oct;4(7):949-51.

38. Zoler ML. Cardiovascular disease, osteoarthritis linked in 30-years study? *Health Publications*. 2009;9(168):357-62.

39. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):1951-8. doi: 10.1002/acr.22092.

References:

1.Bereznyakov IG, Korzh IV. Osteoartroz, arterial'naya gipertenziya i ozhirenie: problema komorbidnosti [Osteoarthritis, arterial hypertension and obesity: the problem of comorbidity]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012. T. 18, № 4. S. 78-81. (in Russian).

2.Holovach Iiu. Osteoartryt, indukovanyi ozhyrinniam: multyfaktorialni asotsiatsii ta providna rol adypokiniv, dyslipidemii i mekhanichnoho navantazhennia [Osteoarthritis induced obesity: multifactorial associations and leading role adypokiniv, dyslipidemia and mechanical load]. *Travma*. 2015. T. 16, № 4. S. 70-78. (in Ukrainian).

3.Golovkina ES, Lukashenko LV, Sinyachenko OV. Reologicheskie svoystva syvorotki krovi pri metabolicheskom syndrome u bol'nykh osteoartrozom [Rheological properties of blood serum in metabolic syndrome in patients with osteoarthritis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2013. № 3. S. 56-59. (in Russian).

4. Yefremenkova LN. Perebih osteoartrozu pry metablichnomu syndromi [The course of osteoarthritis with metabolic syndrome]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykyv NMAPO im. P.L. Shupyka*. 2015. Vyp. 24(2). S. 142-147. (in Ukrainian).

5.Zhuravl'ova LV, Oliynyk MO. Khvorobomodyfikuyuche likuvannya osteoartrozu u patsiyentiv iz suputnim tsukrovym diabetom 2-ho typu [Hvorobomodyfikuyuche treatment of osteoarthritis in patients with concomitant diabetes mellitus type 2]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*. 2015. T.19, № 4 (76). S. 66-70. (in Ukrainian).

6.Zabello TV, Miromanov AM, Miromanova NA. Geneticheskie aspekty razvitiya osteoartroza [Genetic aspects of the development of osteoarthritis]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015. № 1 (Ch. 9). S. 1970-1976. (in Russian).

7.Zaytseva EM, Alekseeva LI. Faktory bystrogo progressirovaniya osteoartroza kolennykh sustavov [Factors of rapid progression of osteoarthritis of knee joints]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012. T. 84, № 5. S. 42-45. (in Russian).

8. Kolomiets VV, Rogacheva TA. Znachenie dislipidemii v patogeneze osteoartroza v sochetanii s esentsial'noy gipertenziyey [The importance of dyslipidemia in the pathogenesis of osteoarthritis].

thritis in combination with essential hypertension]. *Ukrayins'kyy revmatologichnyy zhurnal*. 2013. № 1. S. 83-89. (in Russian).

9. Krasivina IG. Osobennosti gonartroza u bol'nykh ozhireniem i sakharnym diabetom [Features of gonarthrosis in patients with obesity and diabetes mellitus]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2011. № 3. S. 113-123. (in Russian).

10. Mitchenko OI, Romanov VYu, Yanovs'ka KO. Endokrynnaya aktyvnist' adypoznoyi tkanyu ta surohathni markery ateroskleroza u khvorykh z metabolichnym syndromom [Endocrine activity adypoznoyi tissue and surrogate markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome]. *Ukrayins'kyy kardiologichnyi zhurnal*. 2012. № 1. S. 29-35. (in Ukrainian).

11. Olyunin YuA. Osteoartroz: sovremennyye printsipy lecheniya i predisposylki dlya razrabotki personifitsirovannoy terapii [Osteoarthritis: modern principles of treatment and prerequisites for the development of personalized therapy]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016. T. 10, № 3. S. 81-86. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-81-86. (in Russian).

12. Osteoartroz i ozhirenie: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi [Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationships] /V.A. Nasonova i dr. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011. № 1. S. 29-37. (in Russian).

13. Osteoartroz kak faktor riska kardiovaskulyarnykh katastrof [Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular disasters] /O.I. Mendel' i dr. *Ukrayins'kyy revmatologichnyi zhurnal*. 2010. № 3(41). S. 68-73. (in Russian).

14. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya urovnya adipokina - leptina u bol'nykh s osteoartrozom [Prognostic value of adipokine-leptin level in patients with osteoarthritis] /B.V. Zavadovskiy i dr. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2011. № 2-2. S. 31-35. (in Russian).

15. Samoylov VV, Miromanov AM, Samoylova SI. Znachenie tsitokinov v patogeneze osteoartroza [The importance of cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2014. № 2. S. 119-125. URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/23.pdf>. (in Russian).

16. Osteoarthritis and metabolic syndrome: a current view of the problem /M. Ya. Sukhorebska et al. *Ukrayins'kyy revmatologichnyi zhurnal*. 2013. № 1. S. 43-52.

17. Khukhlina OS, Kan'ovs'ka LV, Tanas OV. Rol' oksydantno-protyoksydantnoho homeostazu u patohenezi osteoartrozu, arterial'noyi hipertenziyi ta ozhyrinnya za yikh komorbidnoho perebihu [The role of oxidative-protyoksydantnoho homeostasis in the pathogenesis of osteoarthritis, hypertension and obesity at their current comorbid]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny*. 2014. № 1. S. 132-134. (in Ukrainian).

18. Shirinskiy VS, Shirinskiy IV. Komorbidnye zabolevaniya - aktual'naya problema klinicheskoy meditsiny [Comorbid diseases - an urgent problem of clinical medicine]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014. T. 29, № 1. S. 7-12. (in Russian).

19. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):347-53.

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

21. Aspdren RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1118-20.

22. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282.

ard.2010.146282.

23. Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013 Jan-Mar; 5(1): 30-38. doi: 10.4103/0975-7406.106561.

24. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.

25. Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/Text CAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):430-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehr310.

26. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.

27. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Aug;10(8):595-601.

28. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul; 66(7):916-20.

29. Doré D, Quinn S, Ding C, Winzenberg T, Cicuttini F, Jones G. Subchondral bone and cartilage damage: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1967-73. doi: 10.1002/art.27467.

30. Jalbâ BA, Jalbâ CS, Vlâdoi AD, Gherghina F, Stefan E, Cruce M. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):587-91.

31. Nelson FR. Osteoarthritis and metabolic syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Apr;20(4):259-60. doi: 10.5435/JAAOS-20-04-259.

32. Prasadam I, Zhou Y, Shi W, Crawford R, Xiao Y. Role of dentin matrix protein 1 in cartilage redifferentiation and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2280-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu262.

33. Zamli Z, Brown KR, Tarlton JF, Adams MA, Torlot GE, Cartwright C, et al. Subchondral Bone Plate Thickening Precedes Chondrocyte Apoptosis and Cartilage Degradation in Spontaneous Animal Models of Osteoarthritis. *BioMed Research International*. 2014 Jun(2):606870. doi: 10.1155/2014/606870.

34. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar; 62(3):647-57. doi: 10.1002/art.27290.

35. Trzeciak T, Czarny-Ratajczak M. MicroRNAs: Important Epigenetic Regulators in Osteoarthritis. *Curr Genomics*. 2014 Dec; 15(6):481-4. doi: 10.2174/1389202915666141024212506.

36. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug; 8(4):295-305. doi: 10.1089/met.2009.0110.

37. Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy*. 2008 Oct;4(7):949-51.

38. Zoler ML. Cardiovascular disease, osteoarthritis linked in 30-years study? *Health Publications*. 2009;9(168):357-62.

39. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):1951-8. doi: 10.1002/acr.22092.

Відомості про авторів:

Федів О.І., д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного на-

вчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці

Сердулець Ю.І., аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці.

Гавриш Л.О., завідувач ревматологічним відділенням ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня", м. Чернівці.

Сведения об авторах:

Федив А.И., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государ-

ственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Сердулец Ю.И., аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Гавриш Л.О., заведующая ревматологическим отделением ОКУ "Черновицкая областная клиническая больница", г. Черновцы.

Information about authors:

Fediv O.I., MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovyna State Medical University", Chernivtsi

Serdulets Yu.I., post-graduate department of internal medicine and infectious diseases of Higher School of Ukraine "Bukovyna State Medical University", Chernivtsi.

Havrysh L.O., head of rheumatology department CMO "Chernivtsi regional clinical hospital", Chernivtsi.

Надійшла до редакції 15.05.2017

Рецензент – проф. О.І. Волошин

© О.І.Федів, Ю.І.Сердулец, Л.О.Гавриш, 2017