

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ОСТЕОАРТРОЗ: ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т.О. Ілашчук, Д.І. Собко

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

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, остеоартроз, мелатонін, грелін, адипокіни, ожиріння, добове моніторування артеріального тиску.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №1 (67). С.113-120.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.216

E-mail: tetiana.ilashchuk@gmail.com

Особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та остеоартрозу хоч і представлені в літературі, проте недостатньо. До того ж це питання потребує розгляду й доопрацювання в контексті корекції лікувальних схем.

Мета роботи - проаналізувати дані наукових праць щодо особливостей перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом, ожирінням, а також щодо їх "ранніх" біомаркерів.

Висновок. Проаналізувавши дані літератури щодо особливостей перебігу АГ, поєднаної з ОА, а також щодо їх "ранніх" біомаркерів, можна зробити такі висновки:

по-перше, поєднання артеріальної гіпертензії, остеоартрозу з ожирінням істотно впливає на антропометричні показники, рівень артеріального тиску, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки й посилює порушення вуглеводного обміну.

По-друге, призначення стандартного лікування хворим на остеоартроз є метаболічно ефективним у денний час і не зменшує вільнорадикального пошкодження.

По-третє, сучасні літературні дані завідчують про суттєву участь греліну в кардіометаболічних процесах.

По-четверте, поєднання АГ із ОА призводить до обтяжливого перебігу кожного із захворювань, підвищує ризик смертності від ускладнень з боку серцево-судинної системи. А це потребує додаткового дослідження та підбору лікування.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, остеоартроз, мелатонин, грелин, адипокины, ожирение, суточное мониторирование артериального давления.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №1 (67). С.113-120.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОСТЕОАРТРОЗ: ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т. А. Илашчук, Д. И. Собко

Особенности комбинированного течения артериальной гипертензии и остеоартроза хотя и представлены в литературе, однако недостаточно. Более того, этот вопрос требует рассмотрения и доработки в контексте коррекции лечебных схем.

Цель работы - проанализировать данные научных работ об особенностях течения артериальной гипертензии в сочетании с остеоартрозом, ожирением, а также по их "ранним" биомаркерам.

Выводы. Проанализировав данные литературы об особенностях течения АГ, комбинированной с ОА, а также по их "ранним" биомаркерам, можно сделать следующие выводы:

во-первых, сочетание артериальной гипертензии, остеоартроза с ожирением существенно влияет на антропометрические показатели, уровень артериального давления, параметры внутрисердечной гемодинамики и усугубляет нарушения углеводного обмена.

Во-вторых, назначение стандартного лечения больным остеоартрозом является метаболически эффективным в дневное время и не уменьшает свободнорадикального повреждения.

В-третьих, современные литературные данные свидетельствуют о существенном участии грелина в кардиометаболических процессах.

В-четвертых, сочетание АГ с ОА приводит к обтягощению течения каждого из заболеваний, повышает риск смертности от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. А это требует дополнительного исследования и подбора лечения.

ARTERIAL HYPERTENSION AND OSTEOARTHRITIS: FEATURES OF A CURRENT CIRCUMSTANCES (LITERATURE REVIEW)

T. O. Ilashchuk, D. I. Sobko

Abstract. The features of the combined prophylaxis of arterial hypertension and osteoarthritis are insufficient in the literature and more over the question requires to be

further elaborated in the context of correction of patient's treatment regimen.

Objective. The purpose of the study is to analyze the data of scientific works on the features of the course of arterial hypertension in conjunction with osteoarthritis, obesity, as well as their "early" biomarkers.

Conclusions. After analyzing the literature on the peculiarities of hypertension clinical course, combined with OA, as well as their "early" biomarkers, we can draw the following conclusions:

First, the combination of arterial hypertension and obesity osteoarthritis significantly affects the anthropometric parameters, blood pressure, parameters of intracardiac hemodynamics and increases the disturbance of carbohydrate metabolism.

Secondly, the prescription of a standard treatment for patients with osteoarthritis is metabolically effective at daytime and does not reduce free radical damage.

Thirdly, modern literary evidence suggests a significant participation of Grelin in cardiometabolic processes.

Fourth, the combination of hypertension with OA leads to aggravation of each of the diseases, increases the risk of mortality from complications from the cardiovascular system.

And this requires additional research and treatment selection.

Key words:
arterial hypertension, osteoarthritis, melatonin, grelin, adipokines, obesity, daily monitoring of blood pressure.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.113-120.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливою медико-соціальною проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу, адже через неї страждає близько чверті населення земної кулі. У разі поєднання з такими розповсюдженими чинниками ризику, як куріння, гіподинамія, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) АГ стає причиною не менше ніж 70 - 75% випадків інсультів, 80 - 90% - інфарктів міокарда, також вона є основним чинником ризику розвитку низки серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідності та смертності пацієнтів. АГ суттєво збільшує ризик уражень нирок, випадків інсульту (в Україні частота інсультів у два рази перевищує частоту інфаркту міокарда), серцевої недостатності (СН), захворювань периферійних судин і серцево-судинної смерті [1 - 3].

В Україні майже 12 млн осіб хворі на гіпертонічну хворобу, що становить майже 30% дорослого населення. На жаль, лише 60% людей знають, що в них підвищений артеріальний тиск, з них 50% лікуються тільки місяць, і лише 14% - постійно [4].

Аналогічна ситуація характерна й для остеоартрозу (ОА). У зв'язку зі значною поширеністю, швидким розвитком функціональних порушень та інвалідацією осіб різного віку останнім часом це захворювання стало актуальною проблемою. 3-поміж ревматичних хвороб ОА посідає перше місце у світі, а в країнах Європи - друге після ішемічної хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань. В Україні станом на 2016 рік поширеність ОА становила 3 140 випадків на 10 тис. населення, а захворюваність - 460 випадків на 100 тис. населення, що значно вище, ніж у 2011 році [5].

Обмеження фізичної активності пацієнтів є важливим фактором, який збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ожиріння [6]. Хронічний больовий синдром, викликаючи нейроендокринну відповідь, нерідко є причиною розвитку ускладнень у пацієнтів із ССЗ [7]. Можливо, це пов'язано не тільки зі спільними патогенетичними механізмами розвитку ОА, а й із вживанням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які застосовують під час його лікування [8].

ОА часто патогенетично пов'язаний зі складовими

метаболічного синдрому (МС) (інсулінорезистентністю, цукровим діабетом II типу, ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (ІХС)), що прискорює темпи прогресування патології суглобів [9]. Поєднаний перебіг цих захворювань є важливою медико-соціальною проблемою навіть в економічно розвинених країнах, у зв'язку з чим вивчення клінічно-патогенетичних особливостей поєднання ОА з МС є особливо актуальним [10]. Крім того, вплив АГ на клінічні прояви й перебіг ОА на тлі ожиріння вивчено недостатньо.

Мета роботи

Проаналізувати дані наукових праць щодо особливостей перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом, ожирінням, а також щодо їх "ранніх" біомаркерів.

Матеріал та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали літературні джерела за останні 10 років, у яких вивчалися особливості перебігу таких захворювань, як АГ, ОА, ожиріння тощо. Предмет дослідження - "ранні" біомаркери АГ, поєднаної з ОА, на тлі ожиріння. У процесі дослідження застосовано такі методи: опису, аналізу, синтезу, зіставлення, протиставлення тощо.

Результати та їх обговорення

У низці популяційних досліджень показано зв'язок між ожирінням, особливо абдомінальним, і частотою розвитку АГ. Відповідно до них, показники артеріального тиску (АТ) зростали пропорційно надлишковій масі тіла [11]. Певну роль у генезі й розвитку АГ відіграла й дисфункція ендотелію судин.

В основі розвитку АГ під час ожиріння лежить інсулінорезистентність (ІР). У багатьох дослідженнях виявлено позитивну кореляцію між рівнем АТ і концентрацією інсуліну в крові. На тлі гіперінсулінемії посилюється зворотний транспорт натрію й води в нирках, що призводить до гіперводемії. Вважають також, що ІР/гіперінсулінемія сприяє розвитку АГ через аномалії сигнального шляху інсуліну й асоціюються з серцево-

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

судинними та метаболічними розладами [12]. Це проявляється підвищенням активності симпатичної та ренін-ангіотензинової систем (РАС), зниженням синтезу передсердного натрій-уретичного пептиду, затримкою натрію з подальшим збільшенням об'єму рідини, прогресуванням ушкоджень нирок, гіперактивністю серця, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), дисліпідемією, хронічною гіперглікемією та збільшенням оксидативного стресу [13].

Крім того, розвитку ІР, гіперліпідемії й АГ сприяє абдомінальне ожиріння, яке є частим супутником хворих на АГ. У жировій тканині відбувається синтез численних біологічно активних речовин, до яких, зокрема, належить лептин, грелін, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-6, ІЛ-8. Останнім часом до речовин, що синтезуються адипоцитами, зараховують ангіотензин-ІІ (А-ІІ), інгібітор активатора плазміно-гена-1 (ІАП-1), трансформуючий фактор росту- β 1 (ТФР- β 1), адипонектин та ін. Вважають, що періартеріальна й періартеріолярна жирові тканини можуть мати ті ж властивості, що й вісцеральний жир, а значить відігравати роль у розвитку судинних ускладнень та ІР. Більшість проведених популяційних досліджень засвідчують про пряму кореляційну залежність між ожирінням та ІР, однак остання може і не супроводжуватися надлишковою масою тіла (НМТ). Зокрема, не виявлено зв'язку між ожирінням та ІР під час ліподистрофії, коли немає абдомінальної та вісцеральної жирових тканин.

Згідно з даними різноманітних досліджень, можна припустити, що взаємодія між центральним ожирінням та гіпертонією може призвести до зменшення адипонектину, греліну, що більш ніж імовірно збільшує концентрацію TNF- α . Ці змінені адипокінові візерунки (низький циркулюючий адипонектин і високий TNF- α) вказують на те, що ускладнення від ожиріння можуть швидше прогресувати, коли є гіпертонія і навпаки. Проте результати цього дослідження специфічні для дорослих жінок, аналогічне дослідження стосовно чоловіків поки що не проводилося. Додаткові дослідження, які б прояснили механізми походження жирової тканини, залучаючи адипокіни й цитокіни, допоможуть зрозуміти особливості виникнення, розвитку та поєднання згаданих захворювань і запобігти важким наслідкам [14].

Літературні джерела засвідчують також, що концентрація лептину підвищена й у випадку МС, ймовірно, через резистентність до нього. Водночас концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-10), грелін, адипонектин й антиоксидантні фактори (ПОН-1), навпаки, були знижені, при цьому корелювалися зі специфічними розладами всередині кластера.

З'ясовано, що у струнких людей рівень греліну зростає протягом доби (від півночі до світанку). На підставі цього можна припустити, що в добових ритмах пацієнтів з підвищеною масою тіла (МТ) є певний збій [15]. Нетривалий сон також може призводити до НМТ у зв'язку з покращанням апетиту через гормональні зміни [16]. Короткий сон спричинює виділення греліну, що стимулює апетит і призводить до виділення меншої кількості лептину, який, попри багато інших ефектів,

пригнічує апетит.

У результаті аналізу численних наукових праць можна зробити висновок про вплив греліну на стан серцево-судинної системи (ССС). Наявність грелінових рецепторів у міокарді й судинній стінці вказують на регуляторний вплив греліну на ССС. За експериментальними даними, грелін покращує скоротливість міокарда при патологічних станах, зменшує розмір інфаркту та нівелює ослаблення скоротливої функції лівого шлуночка на тлі реперфузійної ішемії [17]. Внутрішньовенні або підшкірні ін'єкції греліну збільшують серцевий викид, покращують скоротливість міокарда й викликають значне зниження середнього АТ без зміни серцевого ритму в здорових людей [18].

Отже, згадані вище біомаркери суттєво корелюють з МС і можуть бути клініко-лабораторними індикаторами (як мінімально інвазивний засіб) раннього виявлення розвитку АГ у поєднанні й ОА на тлі ожиріння. Подальші дослідження потребують з'ясувати ефективність (доцільність) визначення цих біомаркерів для ранньої діагностики та специфічного лікування згаданих захворювань.

У низці наукових праць дослідники вказують на причетність оксидативного стресу, який спричинює порушення рівноваги між прооксидантними й антиоксидантними системами, до патогенезу та прогресування ОА [19]. Інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, а порушення мікроциркуляції, структури колагену сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах. Продукти пероксидації зумовлюють пошкодження ендотелію судин, вазоспазм і підвищення загального периферійного опору, що може спричинити підвищення АТ 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 періатрикулярних тканин. Гіперглікемія впливає на перебіг ОА і на локальному, і на системному рівнях. Зокрема, локальні ефекти окиснювального стресу та глікозилювання кінцевих продуктів підсилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може спричиняти прогресування ОА [20], Dahaghin C. et al. [21].

Крім того, у літературі є дані про те, що накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема гідроперексидів, ліпідів, окислених ліпопротеїдів низької щільності (оЛПНЩ) й анти-оЛПНЩ, може призводити до прогресування ОА [22]. Ці сполуки здатні модифікувати й пошкоджувати ліпідні компоненти ЛПНЩ, а також викликати виснаження низькомолекулярних оксидантів [23]. Вважають, що окислені ліпіди можуть ставати аутоантигенами, внаслідок чого утворюються анти-оЛПНЩ, які негативно впливають на суглобовий хрящ.

Дані літератури засвідчують, що адипонектин, лептин, грелін 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 відповідей. Підви-

щення їх рівня в сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [24].

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від жирової тканини худих, що містить в основному протизапальні М2-макрофаги, у випадку ожиріння вона містить насамперед прозапальні макрофаги М1. А ще жирова тканина огрядних багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. Під час ожиріння зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів й адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-18, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-а)), що супроводжується виникненням малоінтенсивного системного запалення. Джерелом адипокінів є також і власна жирова тканина суглобів, зокрема інфрапателярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні три цитокіни, що продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: ІЛ-6, ФНП-а та VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) [25].

Встановлено, що високий рівень деяких адипокінів (ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-6, лептину) асоціюється з прогресуванням ураження суглобового хряща під час ОА [10].

Отже, МС є чинником ризику не лише розвитку, але й прогресування ОА, оскільки між ними є взаємозв'язок: як у випадку одного, так і в разі іншого стану спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів (С-реактивного білка (С-РБ), ІЛ-1 і ФНП-а) [10]. Крім того, лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, є ключовим медіатором метаболічних порушень під час ОА. Лептин здатний викликати синтез металопротеїназ (МПП) (колагенази, стромелізину, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази), які спричиняють пошкодження хряща під час ОА, причому ступінь підвищення активності цих ферментів здебільшого корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини. Лептин також підсилює синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландину Е2) у хрящі [25].

Таким чином, під час МС рівні інсуліну та лептину вищі. Прозапальний стан імунної системи ілюструє зростання вмісту С-РБ та ІЛ-1. У випадках виявлення МС спостерігається більш виражене прогресування ураження суглобів, що засвідчує про негативний вплив інсулінрезистентності й адипокінів (лептину, С-РБ та ІЛ-1) у метаболізмі суглобового хряща під час ОА.

Важливу роль у прогресуванні ОА відіграє 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 й призводять до дестабілізації та прогресування АГ [26, 27].

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), використання яких зменшувало гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) та жорсткість артерій у хворих з АГ. Однак перевагу варто віддавати БРА, бо вони найбільше зменшують масу міокарда ЛШ, знижують активність ангіотензину II, мають менше побічних реакцій, м'яко діють на ниркову гемодинаміку.

На думку дослідників, не треба забувати, що розвитку дистрофічних змін у судинній стінці та суглобовому хрящі, прогресуванню АГ й ОА можуть сприяти порушення ліпідного обміну, які стають загальним патогенетичним механізмом цих захворювань [19, 21]. В умовах дисліпідемії оЛПНЩ знижують активність ендотеліальної NO-синтази (NOS) і біодоступність NO [26]. Тому аналіз чинників дисфункції ендотелію у хворих з поєднаними ОА й АГ на тлі ожиріння цілком обґрунтований.

На сьогодні дослідники довели, що регрес комплексу інтима-медіа (ТІМ) корелює зі зниженням рівня ЛПНЩ. Водночас ризик розвитку інсульту зростає зі збільшенням товщини комплексу ТІМ судин, а зростання ТІМ загальної сонної артерії на 0,2 мм асоціюється з підвищенням ризику інсульту з 33% до 43% [2]. Загалом потовщення ТІМ є незалежним предиктором несприятливого цереброваскулярного прогнозу. Виходячи з цього, обов'язковим є призначення статинів.

Результати проведених досліджень засвідчують, що на сьогоднішній день основним методом діагностики підвищеного тиску та оцінки ефективності проведеного лікування залишається одне або кілька вимірювань АТ протягом доби. Однак такі вимірювання не дають повної інформації про його 24-годинний профіль. Діагностичну цінність представляють не тільки традиційні разові вимірювання, але й величини АТ під час сну, фізичних, розумових навантажень, на різних термінах після прийому препаратів. Таку інформацію дає метод добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), який використовують для діагностики АГ або гіпотонії, підбору медикаментозної терапії, оцінки ефективності й безпеки лікування. ДМАТ дозволяє вилучити ізольовану клінічну гіпертензію та ізольовану амбулаторну гіпертензію. Крім того, цей метод надає важливу інформацію про стан механізмів серцево-судинної регуляції, дає змогу визначати добовий ритм АТ, нічну гіпотензію та гіпертензію, динаміку АТ у часі й рівномірність антигіпертензивного ефекту препаратів [28]. Підвищений рівень цифр АТ є важливим, але не єдиним чинником, що визначає прогноз кардіоваскулярних ускладнень. Інформативними показниками під час дослідження АТ є його варіабельність з урахуванням циркадного ритму, добового індексу, швидкості ранкового підвищення тощо, визначати які потрібно під час добового моніторингу [8].

Пацієнти з ОА та коморбідною есенціальною АГ й ожирінням мали достовірно вищі середньоінтегральні значення АТ, а також вищий рівень його варіабельності. Зокрема, встановлено, що коморбідність із ожирінням спричиняє підвищення середнього САТ у денні години на 10,3% ($p < 0,05$), а в нічні - на 14,4% ($p < 0,05$). Крім

того, у цьому разі зростає кількість пацієнтів з несприятливим циркадним ритмом АТ: "non-dippers" (44%), "night-peakers" (17%), "over-dipper" (8%) порівняно з випадками поєднання ОА й АГ без ожиріння чи в разі ОА без супутньої патології.

Отже, у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та ОА спостерігається більш істотне збільшення середньодобових значень АТ, що може бути пов'язано з цілою низкою причин. Тривале застосування НПЗП у хворих із поєднанням ревматичної патології розцінюється як таке, що спричиняє негативний вплив на нирки. Так, диклофенак переважно порушує нирковий кровообіг та швидкість клубочкової фільтрації, тоді як коксиби, можливо, негативно впливають на процеси електролітноводного обміну в нирках [29]. А це, у свою чергу, запускає незворотні процеси, які призводять до порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової регуляції АТ. Саме тому факт вживання НПЗП під час ОА вважають обов'язковим показанням для добового моніторингу АТ.

У розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) механізми дезадаптації відіграють дуже важливу роль. Насамперед, вони проявляються зрушеннями в добовому профілі АТ, коли акрофази зміщуються з денного часу на вечірній і нічний періоди доби (фазова гіпертензія або добовий ритм АТ типу "non-dipper"). Відновлення порушеного нормального (фізіологічного) АТ у таких пацієнтів відкриває нові можливості для застосування мелатоніну. Як адаптоген препарат може нормалізувати фазову гіпертензію й АТ і підсилювати дію антигіпертензивних препаратів. Здатність мелатоніну впливати на регуляцію тону судин головного мозку може зменшити ризик розвитку ішемічного інсульту.

До інших ефектів мелатоніну, які діють на патогенетичний ланцюжок під час АГ, належить здатність препарату зменшувати активність норадреналіну, вазопресину, симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [30].

Пускові механізми АГ остаточно не вивчені, проте схема формування підвищеного АТ чітко відома. До неї включають регуляторні мозкові центри, рецепторний апарат стінки судин, гормональні, ниркові, генетичні фактори та характер кровообігу. Якщо врахувати всі викладені вище ефекти мелатоніну і як гормону, і як препарату, то він найбільшою мірою відповідає принципам фізіологічної регуляції та нормалізації АТ в організмі людини. Пряма антигіпертензивна дія відкриває додаткові можливості й перспективи застосування мелатоніну як монотерапії, так і лікування ним у комплексі з антигіпертензивними препаратами. До інших, не менш важливих, функцій мелатоніну належать: вплив на обмін ліпідів, статеве дозрівання й репродукцію, пігментацію й терморегуляцію, нормалізацію роботи шлунково-кишкового тракту (регуляцію перистальтики, флори кишок, процесів усмоктування, секреції тощо) [30].

У розвитку остеоартрозного ремоделювання суглобових тканин тригерну роль відіграє порушення хронобіологічних ритмів хондроцитів. Однак значення мелатоніну (як ключового гормонального регулятора цир-

кадних ритмів) у патогенезі та лікуванні ОА залишається дискусійним. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* показано, що в артрозному хрящі мелатонін пригнічує експресію катаболічних медіаторів, медіаторів апоптозу, запобігає пошкодженню навколосуглобових м'язів, хоч під час тривалого застосування провокує ерозування субхондральної кістки [31]. Клінічний досвід застосування екзогенного мелатоніну у хворих на ОА незначний. У роботі О. В. Пішак та співавторів (2010) підтверджено здатність мелатоніну коригувати циркадні ритми вільнорадикальних процесів у хворих на ОА. Застосування мелатоніну зменшувало вираженість психоемоційних розладів та больового синдрому у хворих на ОА, асоційований з депресією [32]. Тому доцільність поєднання протиартрозої фармакотерапії з препаратами мелатоніну у хворих з різними клінічними формами ОА потребує більш детального вивчення.

Висновок

Отже, проаналізувавши дані літератури щодо особливостей перебігу АГ, поєднаної з ОА, а також щодо їх "ранніх" біомаркерів, можна зробити такі висновки:

По-перше, поєднання артеріальної гіпертензії, остеоартрозу з ожирінням істотно впливає на антропометричні показники, рівень артеріального тиску, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки й посилює порушення вуглеводного обміну.

По-друге, призначення стандартного лікування хворим на остеоартроз є метаболічно ефективним у денний час і не зменшує вільнорадикального пошкодження.

По-третє, сучасні літературні дані засвідчують суттєву участь греліну в кардіометаболічних процесах.

По-четверте, поєднання АГ із ОА призводить до обтяжливого перебігу кожного із захворювань, підвищує ризик смертності від ускладнень з боку серцево-судинної системи. А це потребує додаткового дослідження та підбору лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні клініко-лабораторних маркерів на ранньому етапі розвитку комплексу згаданих захворювань з метою розробки алгоритму профілактики прогресування цих хвороб, зокрема виникнення ускладнень тощо.

Список літератури

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналіт.-стат. посіб. Київ; 2014. 279 с.
2. Ілляш МГ, Базика ОС, Довганич НВ, Яринкіна ОА, Старшова ОС. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування. Практикуючий лікар. 2016;5(2):5-9.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J [Internet]. 2018[cited 2019 Jan 11];39(33):3021-3104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119> doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Лашкул ЗВ. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки. Сучасні медичні технології. 2014;2:134-41.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при остеоартрозі [Інтернет].

Київ: МОЗ України; 2016 [цитовано 2019 Січ 15]. Доступно: <http://www.webmedfamily.org/index.php/normativnaya-baza/mediko-tehnologicheskaya-dokumentatsiya/882-unifikovaniy-klinichnij-protokol-medichnoji-dopomogi-pri-osteoartrizi>

6. Hall AJB, Stubbs MA, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663

7. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471-78. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1

8. Танас ОВ, Хухліна ОС. Динаміка показників артеріального тиску у пацієнтів з остеоартрозом, есенціальною артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2017;17(1):195-8.

9. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛІ. Факторы риска быстрого прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):42-5.

10. Федів ОІ, Сердудець ЮІ, Гавриш ЛІ. Патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом типу 2, у хворих з ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2017;16(2):103-9. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.21>

11. Мороз АВ. Вплив артеріальної гіпертензії та ожиріння на клінічні прояви остеоартрозу. *Буковинський медичний вісник.* 2013;17(3 Ч 2):57-61.

12. Коваль СМ, Старченко ТГ, Першина КС, Шкапо ВЛ. Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2-го типу. *Український медичний альманах.* 2011; 14(4):61-5.

13. Barter P, McPherson YR, Song K, Kesäniemi YA, Mahley R, Waeber G, et al. Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2041-5. doi: 10.1210/jc.2006-2219

14. Supriya R, Yung BY, Yu AP, Lee PH, Lai CW, Cheng KK, et al. Adipokine Profiling in Adult Women With Central Obesity and Hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 2018[cited 2019 Jan 17];9:294. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00294/full> doi: 10.3389/fphys.2018.00294

15. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2004; 101(28):10434-9. doi: 10.1073/pnas.0403465101

16. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008;31(5):619-26.

17. Алёшина ОК. Кардиометаболические эффекты грелина у детей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2014; 16(2):154-7.

18. Хухліна ОС, Каньовська ЛВ, Танас ОВ. Роль оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у патогенезі остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та ожиріння за їх коморбідного перебігу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2014;1:132-4.

19. 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

20. 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 66(7):916-20. doi: 10.1136/ard.2005.045724

21. Терещина ЕВ. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. *Гипотеза. Успехи геронтологии.* 2007;20(1):59-65.

22. Катеренчук ІІ, Тесленко ЮВ. Ішемічна хвороба серця та остеоартроз: особливості терапії поєданого перебігу (огляд літератури). *Практикуючий лікар.* 2013;3:73-7.

23. Олюнин ЮА. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонализированной терапии. *Современная ревматология.* 2016;10(3):81-6. doi:

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86>

24. 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;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282

25. Головач ІЮ. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. *Травма.* 2015;16(4):70-8.

26. Коломиєць ВВ, Рогачева ТА. Значення дисліпідемії в патогенезі остеоартрозу в поєднанні з есенціальною гіпертензією. *Український ревматологічний журнал.* 2013;1:83-9.

27. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* [Internet]. 2016[cited 2019 Jan 17];6:39672. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep39672> doi: 10.1038/srep39672

28. Гречко ММ, Чубірко КА, Чопей ІВ, Маршалік КВ, Гречко ХА. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря: метод. реком. *Ужгород;* 2013. 24 с.

29. Швець НВ. Взаємозв'язок добового ритму артеріального тиску з надлишковою масою тіла у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2015;(2-3):153-6. doi: 10.11603/1811-2471.2015.v23.i2-3.5274

30. Дорогой АП. Мелатонін - основний гормон передньої долі епіфізу (шишковидної залози). Біологічне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці. *Український кардіологічний журнал.* 2006;2:96-102.

31. Hong Y, Kim H, Lee S, Jin Y, Choi J, Lee SR, et al. Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. *Oncotarget.* 2017;8(57):97633-47. doi: 10.18632/oncotarget.19276

32. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з абераційними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну. *Український ревматологічний журнал.* 2018;2:26-31.

References

1. Kovalenko VM, Kornats'kyi VM, redaktory. *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsial'na i suspil'no-politychna problema* [Diseases of the circulatory system as a medical and social and socio-political problem]: analit.-stat. posib. Kiev; 2014. 279 p. (in Ukrainian).

2. Ilyash MH, Bazyka OYe, Dovganych NV, Yarinkina OA, Starshova OS. Arterial'na hipertenzii ta tsukrovyy diabet: suchasni aspekty likuvannia [Arterial hypertension and diabetes mellitus: the modern aspects of treatment]. *Praktykuiuchy likar.* 2016;5(2):5-9. (in Ukrainian).

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2018[cited 2019 Jan 11];39(33):3021-3104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119> doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

4. Lashkul ZV. Osoblyvosti epidemiologii arterial'noi hipertenzii ta yii uskladnen' na rehional'nomu rivni z 1999 po 2013 roky [Features epidemiology of hypertension and its complications at the regional level in 1999-2013]. *Modern Medical Technology.* 2014;2:134-41. (in Ukrainian).

5. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi rehabilitatsii pry osteoartrizi [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation with osteoarthritis] [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2016 [tsytovano 2019 Sich 15]. Dostupno: <http://www.webmedfamily.org/index.php/normativnaya-baza/mediko-tehnologicheskaya-dokumentatsiya/882-unifikovaniy-klinichnij-protokol-medichnoji-dopomogi-pri-osteoartrizi> (in Ukrainian).

6. Hall AJB, Stubbs MA, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663

7. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Kлінічна та експериментальна патологія.* 2019. T.18, №1 (67)

Opin Rheumatol. 2011;23(5):471-78. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1

8. Thanas EV, Huhlina OS. Dynamika pokaznykiv arterial'noho tysku u patsientiv z osteoartrozom, esentsial'noiu arterial'noiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam [Performance indicators of blood pressure in patients with osteoarthritis, essential hypertension and obesity]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny. 2017;17(1):195-8. (in Ukrainian).

9. Zaitseva EM, Alexeeva LI. Faktory riska bystrogo progressirovaniya osteoartroza kolennykh sustavov [Knee joint osteoarthritis: risk factors of rapid progression]. Therapeutic archive. 2012;84(5):42-5. (in Russian).

10. Fediv AI, Serdulets YuI, Havrysh LO. Patohenetychni osoblyvosti rozvytku ta prohresuvannia osteoartrozu, poiednanoho z tsukrovym diabetom typu 2, u khvorykh z ozhyrinniam ta arterial'noiu hipertenziieiu [Clinical-pathogenetic features and treatment of osteoarthritis, combined with diabetes type 2, of patients with obesity and arterial hypertension]. Clinical and Experimental Pathology. 2017;16(2):103-9. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.21> (in Ukrainian).

11. Moroz AV. Vplyv arterial'noi hipertenzii ta ozhyrinnia na klinichni proiavy osteoartrozu [The influence of arterial hypertension and obesity on the clinical manifestations of osteoarthritis]. Bukovinian Medical Herald. 2013;17(3 Ch 2):57-61. (in Ukrainian).

12. Koval S, Starchenko T, Pershyna K, Shkapo V. Patohenetychni mekhanizmy hipertoničnoi khvoroby na tli tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Pathogenetic mechanisms of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2]. Ukrains'kyi medychnyi al'manakh. 2011;14(4):61-5. (in Ukrainian).

13. Barter P, McPherson YR, Song K, Kesäniemi YA, Mahley R, Waeber G, et al. Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2041-5. doi: 10.1210/jc.2006-2219

14. Supriya R, Yung BY, Yu AP, Lee PH, Lai CW, Cheng KK, et al. Adipokine Profiling in Adult Women With Central Obesity and Hypertension. Front Physiol [Internet]. 2018[cited 2019 Jan 17];9:294. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00294/full> doi: 10.3389/fphys.2018.00294

15. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2004;101(28):10434-9. doi: 10.1073/pnas.0403465101

16. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. Sleep. 2008;31(5):619-26.

17. Alyoshina OK. Kardiometabolicheskie efekty grelina u detey [Cardiometabolical ghrelin effects in children]. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2014;16(2):154-7. (in Russian).

18. Khukhlina OS, Kaniovska LV, Tanas OV. Rol' oksydantno-protyoksydantnoho homeostazu u patohenezii osteoartrozu, arterial'noi hipertenzii ta ozhyrinnia za yikh komorbidnoho perebihu [Role of oxidative and antioxidative homeostasis in the pathogenesis of osteoarthritis, hypertension and obesity for their comorbid course]. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2014;1:132-4. (in Ukrainian).

19. 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

20. 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

66(7):916-20. doi: 10.1136/ard.2005.045724

21. Tereshina HV. Rol' zhirnykh kislot v razvitii vozrastnogo oksislitel'nogo stressa. Gipoteza [A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis]. Advances in Gerontology. 2007;20(1):59-65. (in Russian).

22. Katerenchuk IP, Teslenko YV. Ishemichna khvoroba sertsia ta osteoartroz: osoblyvosti terapii poiednanoho perebihu (ohliad literatury) [Principles of treatment of coronary heart disease and osteoarthritis combination (review)]. Praktikuichy likar. 2013;3:73-7. (in Ukrainian).

23. Olyunin YuA. Osteoartroz: sovremennye printsipy lecheniya i predposylki dlya razrabotki personifiyrovannoy terapii [Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy]. Modern Rheumatology. 2016;10(3):81-6. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86> (in Russian).

24. 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;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282

25. Golovach IYu. Osteoartryt, indukovanyi ozhyrinniam: mul'tyfaktorial'ni asotsiatsii ta providna rol' adypokininiv, dyslipidemii y mekhanichnoho navantazhennia [Obesity-Induced Osteoarthritis: the Multifactorial Association and Leading Role of Adipokines, Dyslipidemia and Mechanical Loading]. Trauma. 2015;16(4):70-8. (in Ukrainian).

26. Kolomiyets VV, Rogachova TA. Znachenie dislipidemii v patogeneze osteoartroza v sochetanii s esentsial'noiu gipertenziieiu [Significance of dyslipidemia in pathogenesis of osteoarthritis with concomitant essential hypertension]. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2013;1:83-9. (in Russian).

27. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. Sci Rep [Internet]. 2016[cited 2019 Jan 17];6:39672. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep39672> doi: 10.1038/srep39672

28. Hrechko MM, Chubirko KA, Chopei IV, Marshalyk KV, Hrechko KhA. Znachenia dobovoho monitorynhu arterial'noho tysku u praktytsi simeinoho likaria [The value of day-to-day monitoring of blood pressure in the practice of a family doctor]: metod. rekom. Uzhhorod; 2013. 24 p. (in Ukrainian).

29. Shvets NV. Vzaiemoz'v'iazok dobovoho rytmu arterial'noho tysku z nadlyshkovoiu masoiu tila u patsientiv z arterial'noiu hipertenziieiu ta osteoartrozom [Interconnection circadian rhythm of blood pressure in overweight patients with hypertension and osteoarthritis]. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2015;(2-3):153-6. doi: 10.11603/1811-2471.2015.v23.i2-3.5274 (in Ukrainian).

30. Dorogoy AP. Melatonin - osnovnyi hormon perednoi doli epifizu (shyshkovydnoi zalozy). Biologichne i klinichne znachennia hormonu v kardiologichnii praktytsi [Melatonin - main hormone of anterior lobe of the epiphysis (pineal glandular). Its biological and clinical significance in cardiological practice]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2006;2:96-102. (in Ukrainian).

31. Hong Y, Kim H, Lee S, Jin Y, Choi J, Lee SR, et al. Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. Oncotarget. 2017;8(57):97633-47. doi: 10.18632/oncotarget.19276

32. Humeniuk OV, Stanislavchuk MA. Efektyvnist' farmakoterapii u khvorykh na osteoartroz kolinnnykh suhloviv z aberantnymi rivniamy ekskretsii 6-sul'fatoksymelatoninu [The efficacy of pharmacotherapy in patients with osteoarthritis of the knee joints with aberrant 6-sulfatexmelatonin excretion profile]. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2018;2:26-31. (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Лашук Т. О. - д. мед. наук, проф., завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Собко Д. І. - аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Сведения об авторах:

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

Илашук Т. А. - д. мед. наук, проф., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина
Собко Д. И. - аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Information about the authors:

Ilaşchuk T. O. - MD, Professor, Head of the Department of propaedeutics of internal diseases. of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi. Ukraine

Sobko D. I.- PhD student (postgraduate student) of the Department of propaedeutics of internal diseases of Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 15.01.2019

Рецензент – проф. В.К. Тащук

© Т. О. Ілашук, Д. І. Собко, 2019
