

DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.153

УДК 616.72-007.24+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-06:616-008:575.113.2

ЗМІНИ ЛІПІДНОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД BSM1 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR

І.І. Соколова, О.І. Федів

Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, м. Чернівці, Україна
ORCID: 0000-0001-9372-7951, e-mail: sokolova.postbox@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0108-2565, e-mail: o.fediv@gmail.com

Резюме. Поліморфний варіант гена VDR має схильність до остеохондральних захворювань. Однак, його участь у патогенетичних механізмах розвитку та прогресуванні ОстеоАртрозу (ОА) залишається суперечливими, тому **мета** нашого дослідження – дослідити особливості впливу коморбідної патології на вуглеводний, ліпідний обмін та стан судинної стінки у хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфного варіанта гена VDR (BsmI (rs1544410)).

Матеріали та методи: Обстежено 100 пацієнтів та поділено їх на групи: I група – хворі на ОА; II – ОА з Артеріальною Гіпертензією (АГ); III – ОА, АГ та Цукровий Діабет 2 типу (ЦД2), було виконано забір крові та залежно від віку, коморбідності, наявності поліморфного варіанту BsmI (rs1544410) гена VDR вивчено показники вуглеводного, ліпідного обмінів, рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1 та оцінено вплив на рентгенологічні зміни і функціональний стан колінних суглобів.

Результати. Встановлено, що ОА притаманний особам працездатного віку. Зі зростанням віку властиве обтяження коморбідними патологіями з погіршенням перебігу основного захворювання. Очікувано порушення вуглеводного обміну спостерігалось у III групі пацієнтів, хоча динамічні вірогідні зміни також були в II групі ($p < 0,05$). Ліпідний обмін в I групі був вірогідно вищим щодо групи практично здорових осіб (ПЗО), однак знаходився у межах фізіологічної норми, водночас групи II та III мали достовірні патологічні зміни ($p < 0,05$) щодо показників I групи та ПЗО. Гіперхолестеринемія стала тригером для зниження сумарного рівня стабільних метаболітів NO та підвищення ендотеліну-1, що формує ендотеліальну дисфункцію та призводить до прогресування АГ і погіршення перебігу ОА. Після проведеного генотипування та поділу на генотипи поліморфного варіанту BsmI гена VDR отримали висновки про несприятливий алель А в обмінних процесах вищезазначених показників.

Висновки. Особливості порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, стану ендотелію на тлі коморбідності та за наявності несприятливого алелю А поліморфного варіанта BsmI гена VDR доцільно враховувати в комплексному діагностично-лікувальному процесі хворих на остеоартроз.

Ключові слова: поліморбідність, дисліпідемія, холестерин, порушення обміну речовин, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, симптоми, інтенсивність болю, ризик, VDR, генотипи.

Вступ. ОстеоАртроз (ОА) – хронічне захворювання суглобів, що досить поширене у всьому світі, яке викликає біль, інвалідність, втрату функцій [1]. Захворюваність зросла на 28% з 2010 по 2019 рік, уразивши понад 500 мільйонів людей [2]. Вважається, що ОА – це хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, яке супроводжується ураженням та стійкою деформацією хрящів, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а також ураження всіх суглобових структур, а саме: м'язів, зв'язкового апарату, менісків тощо [3].

Додатковою складністю є той факт, що ОА супроводжується найбільшою коморбідністю серед ревматологічних захворювань і створює труднощі, пов'язані з лікуванням цих багатьох супутніх нозологій. Найпоширенішою поліморбідністю серед жінок і чоловіків є поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань, прикладом яких є дуже поширене поєднання Цукрового Діабету 2 типу (ЦД2) та ОА. У період з 2009 по 2016 роки приблизно кожен третій дорослий у США з переддіабетом страждав на артроз [4]. Причинами може бути значна поширеність

захворювань, спільні фактори ризику (на кшталт, ожиріння, вік), прямі причинно-наслідкові зв'язки – хронічний біль, депресія, тощо [5].

Обґрунтування дослідження. Оцінка значених клінічних досліджень свідчить, що ОА часто пов'язаний з компонентами метаболічного синдрому, до якого належить – ожиріння, інсулінорезистентність, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності на тлі підвищених ліпопротеїдів низької щільності та супутніми захворюваннями, такими як ЦД2, Артеріальна Гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця, які сприяють швидшому прогресуванню та погіршенню перебігу ОА [6, 7]. Результати досліджень свідчать про значний вплив порушеного ліпідного обміну на розвиток патологічних змін у стінках судин та суглобовому хрящі. Спільний патогенетичний механізм призводить до прогресування АГ та ОА. На тлі дисліпідемії знижується активність ендотеліальної NO-синтази та створює умови для ефективної біодоступності монооксиду нітрогену [7]. Дослідження типу «випадок-контроль» із використанням британського Clinical Practice

Research Datalink також показало, що гіперліпідемія може стати тригером прояву ОА рук [8]. Мета-аналіз свідчить, що пацієнти з ОА демонструють проатерогенний ліпідний і глікемічний профіль, включаючи гіперглікемію натще, підвищення рівня Загального Холестерину (ЗХС) та Загального Холестерину Ліпо-Протеїдів Низької Щільності (ЗХ ЛПНЦ), а також високий індекс маси тіла. Ці зміни свідчать про підвищений серцево-судинний ризик у пацієнтів з ОА [9].

ЦД 2 чинить значний вплив на перебіг ОА, адже гіперглікемія в суглобі призводить до змін тканини хряща, збільшення вмісту кінцевих продуктів гліколізу, що стимулює вироблення хондроцитами й синовіоцитами прозапальних цитокинів та змінює структуру субхондральної кістки. До того ж, підвищений рівень глюкози призводить до порушення метаболічних процесів сполучної тканини, обмін гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату, гальмує синтез мукополісахаридів, призводить до деградації суглобового хряща. Тривале підвищення рівня глюкози спричиняє ад'ювантне системне запалення, що посилює прояви ОА [10].

Поєднання вищеназваних захворювань призводить до значного навантаження на медико-соціальну ланку навіть в економічно розвинених країнах, тому вивчення нових клініко-патогенетичних особливостей коморбідних патологій залишається актуальним та перспективним. Крім того, зважаючи на збільшення населення похилого віку у світі та поширеність цих виснажливих хронічних патологій, потребуємо детального розуміння перебігу, діагностики, прогнозу, шляхи корекції. Важливим є розуміння наявності спільного генетичного походження.

Оцінка мета-аналізу, до якого входить 18 досліджень, свідчить, що на метаболізм хрящової тканини суглобів може безпосередньо впливати вітамін Д, шляхом синтезу протеогліканів *in vitro*. Участь вітаміну Д у розвитку кісток і природу остеопорозу, аномалії в гені VDR були ідентифіковані як потенційні фактори ОА. Поліморфізм VDR – ApaI, BsmI, TaqI та FokI, найчастіше вивчається у зв'язку з ОА. Однак асоціація поліморфізму гена VDR з ОА залишається суперечливою [11]. Оцінка проспективного аналізу серед чоловіків у США виявили переконливі докази зворотного зв'язку між рівнем вітаміну Д і ризиком гіпертонії та зв'язок між поліморфізмами VDR BsmI і FokI з ризиком розвитку АГ [12].

Відзначимо, що в майбутньому нові дослідження ролі генного поліморфізму та епігенетичних модифікацій у статусі вітаміну Д можуть відкрити нові методи клінічного застосування персоналізованого підходу. Генетичні зміни справді можуть дозволити лікарям ідентифікувати пацієнтів із низькою, середньою чи високою реакцією на вітамін Д і, отже, тих, хто найбільше потребує добавок холекальциферолу.

Мета дослідження. Дослідити особливості впливу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 на ліпідний, вуглеводний обмін та стан судинної стінки у хворих на остеоартроз.

Провести аналіз асоціації BsmI (rs1544410) поліморфізму гена рецептора вітаміну Д у пацієнтів з коморбідністю.

Матеріали та методи. Дослідження виконувалося на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри на тему: «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційного лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» №0122U002209 від 01.04.2022 року. Було вивчено стан здоров'я 100 пацієнтів з діагнозом ОА у поєднанні з АГ та ЦД2, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні «Міської клінічної лікарні» №3, м. Чернівці.

При виконанні досліджень дотримувалися та керувалися загальноприйнятими нормативно-правовими документами про порядок проведення клінічних досліджень за участю людини: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, 1996); Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2013 pp.); Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997); Міжнародними етичними рекомендаціями щодо досліджень, пов'язаних зі здоров'ям, за участю людей, що розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Карта обстеження пацієнта та формуляр біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Критерії включення у дослідження: вік від 18 років, діагноз первинний ОА I–III рентгенологічної стадії за Kellgren-Lawrence [13], наявність супутньої патології, а саме: АГ I–II стадії, I–III ступеня [14], ЦД2 легкого та середнього ступеня тяжкості, компенсований та субкомпенсований [15]. Критерії виключення: вторинний ОА, в анамнезі перенесений гострий інфаркт міокарда упродовж останніх 3 місяців або нещодавня госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності; гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність II–IV класів за New York Heart Association ((NYHA) Нью-Йоркської Асоціації Серця; цукровий діабет інсулінозалежний; ЦД 2 важкого ступеня у стадії декомпенсації; АГ III стадії, зловживання неконтрольована АГ; хронічна печінкова недостатність; хронічна ниркова недостатність; дихальна недостатність II–III ступеня; онкологічні захворювання; наявність психічних розладів; в анамнезі проведено оперативне втручання упродовж останніх 4-х тижнів; зловживання наркотиками та алкоголем в анамнезі; ВІЛ-інфіковані; вагітність та лактація; відмова брати участь у дослідженні.

Було виконано забір крові для визначення біохімічних показників у день поступлення до стаціонарного відділення, після 12-годинного голодування, з ліктьової вени вранці натще, об'ємом 20 мл. Дослідження проведено у 100 пацієнтів, яких розділили на три групи. I групу склали 30 хворих на ОА, II групу – 40 хворих на ОА та АГ та III групу – 30 хворих на ОА, АГ та ЦД2. Група Практично Здорових Осіб (ПЗО), кількістю 30 осіб була відібрана в Обласній консультативній поліклініці у м. Чернівці.

Встановлення діагнозів, обстеження, лікування здійснювалося відповідно до Наказів МОЗ України. Діагноз ОА встановлювався згідно з Наказом МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», критерій ACR (American College of Rheumatology, Американський коледж ревматології, 2015) та рекомендацій EULAR (European alliance of associations for rheumatology, Європейський альянс ревматологічних асоціацій). Діагноз АГ – згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та рекомендацій Української асоціації кардіологів, Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC). Діагноз ЦД 2 – згідно з Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» та посилаючись на рекомендації Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету.

Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глюкози натще глюкозооксидазним методом використовуючи стандартний набір реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна); глікозилований гемоглобін (HbA1c) методом взаємодії антиген-антитіла із використанням діагностичного набору ACCENT-200 HbA1C (Польща); інсулін – імунохемилюмінесцентним аналізом *in vitro* з використанням автоматизованого аналізатора серії MAGLUMI, "сендвіч"-методом із застосуванням діагностичного набору SNIBE Co., Ltd. (Китай). Для розрахунку індексу інсулінорезистентності – використовували формулу: $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)}) / 22,5$, де 22,5 – коефіцієнт, на який ділять показники у числівнику. Нормою вважали: 2,27-2,77.

Для оцінки ліпідного обміну (загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ)) використовували колориметричний метод за допомогою діагностичного стандартного набору Konelab (Фінляндія). Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою Клімова А.Н.: $\text{ІА} = \text{ЗХ} - \text{ЗХ ЛПВЩ} / \text{ЗХ ЛПВЩ}$.

Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали кінцеві стабільні метаболіти оксиду азоту, використовуючи реакцію з реактивом Грісса (1982), на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК). Ендотелін-1 (ЕТ-1) визначали за допомогою використання набору «Biomedica» (Австрія).

Виділення ДНК із цільної венозної крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) згідно з протоколу «Biological Fluids & Cells». Для визначення поліморфного варіанта *BsmI A/G (rs1544410)* гена *VDR* проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з додаванням специфічних олігонуклеотидних послідовностей (Metabion, Німеччина).

Статистична обробка отриманих результатів анкетування проводилася за допомогою програми Microsoft Excel 2016 (США), де застосовували метод варіаційної статистики. Кількісні дані описували з використанням середнього значення та його похибки ($M \pm m$), якісні дані – за допомогою абсолютних та відносних кількостей ($n, \%$). Закон розподілу випадкової величини перевіряли на нормальність з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння даних, що мали нормальний розподіл, використовували критерій Стьюдента (парний – для залежних вибірок та непарний – для незалежних). Статистичні результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Сформовані групи пацієнтів віком від 37 до 83 років (у середньому $65,72 \pm 2,2$). Середній вік обстежених I групи – $58,9 \pm 2,2$ років, пацієнтів II групи – $68,1 \pm 1,5$ та III групи – $69,0 \pm 1,8$. Серед респондентів були пацієнти чоловічої статі – 24 особи та жіночої – 76. На момент включення у дослідження тривалість захворювання на ОА становила від 1 до 25 років, для I групи – $6,2 \pm 0,9$ роки, II групи – $9,3 \pm 0,9$ та III групи – $9,0 \pm 0,9$.

У нашому дослідженні було відібрано пацієнтів з ураженням колінних суглобів, рентгенологічне дослідження було одним із методів загальної характеристики артрозного процесу. На рис. 1 представлено розподіл хворих на ОА у поєднанні з АГ і ЦД2 з урахуванням Рентгенологічної Стадії (РС) і Функціональної Недостатності Суглобів (ФНС).

Оцінка даних свідчить, що зі зростанням суглобової патології вірогідно поглиблюються рентгенологічні зміни в колінних суглобах. РС II переважала у II групі (65,00%), РС III у III групі пацієнтів (36,70%). ФНС I домінувала у II групі (70,00%) та ФНС II – III групі хворих (50,00%).

На рис. 2 представлені клінічні симптоми, які характерні для формування діагнозу ОА та продемонстрована негативна тенденція до посилення проявів за наявності коморбідної патології. Пацієнти III групи у 100% скаржилися на біль та скутість у колінних суглобах, обмеженість в рухах була у 1,75 нижчою щодо групи I; у 3 рази частіше виявлялася крепітація та у 2,1 рази частіше був діагностований синовіт.

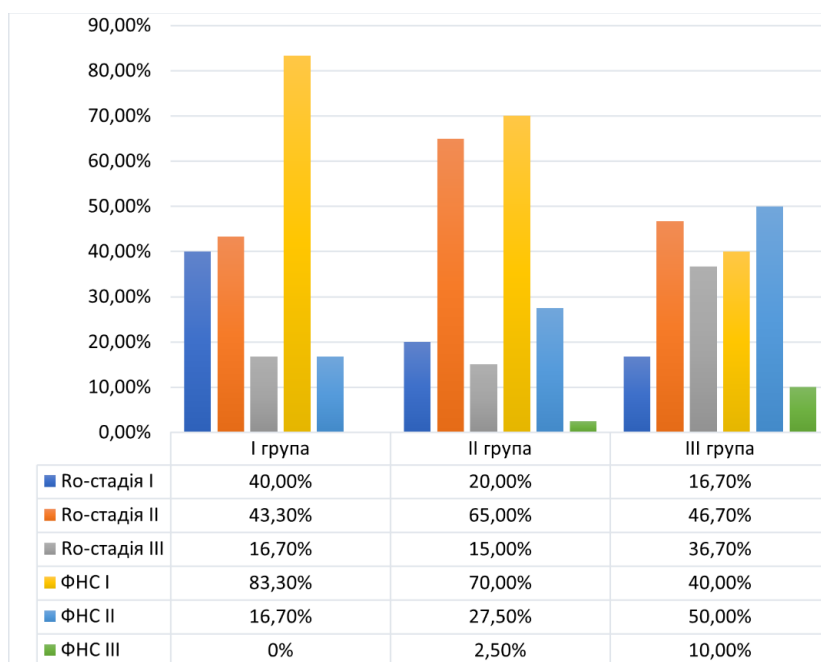


Рис. 1. Графік розподілу пацієнтів відповідно до рентгенологічних стадій та функціональної недостатності суглобів за трьома групами; достовірна різниця між показниками ($p < 0,05$).

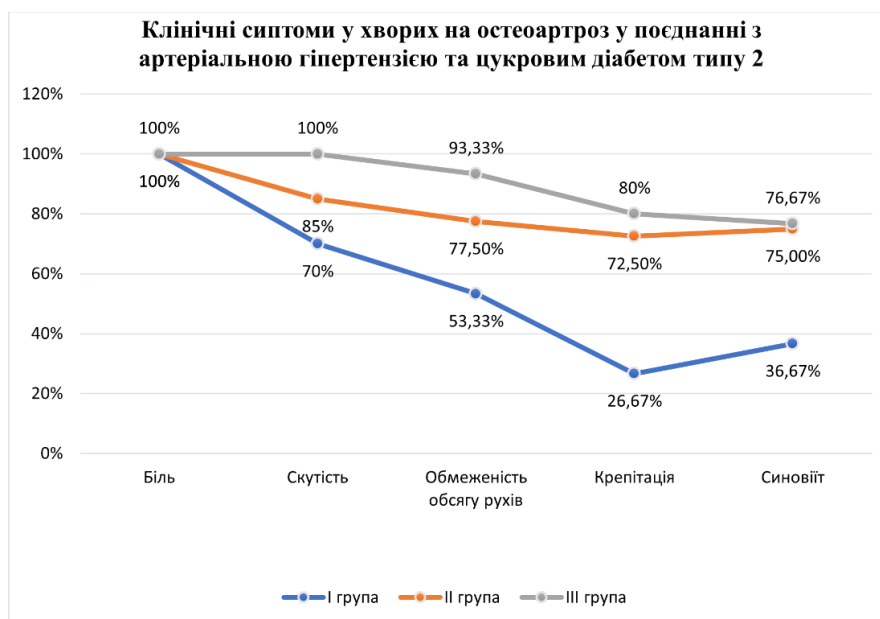


Рис. 2. Графік розподілу згідно з клінічними симптомами пацієнтів трьох груп обмеження; достовірна різниця між показниками ($p < 0,05$).

Наявність коморбідних захворювань, що формують комплекс метаболічного синдрому, викликає зацікавлення щодо оцінки показників вуглеводного, ліпідного обмінів та визначення стану кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO) та ендотеліну-1 (ET-1) для опосередкованого розуміння стану ендотеліальної функції. Середньостатистичні показники представлено в табл. 1. Згідно з представленими даними отримуємо очікувані результати підвищених показників вуглеводного обміну у групі III з наявним ЦД2. Однак, варто відзначити вище норми Індекс НОМА у групі II та у 2,7 рази вище щодо групи ПЗО.

Оцінка ліпідного обміну свідчить про вірогідне підвищення всіх показників на тлі приєднання супутніх нозологій та значне зниження рівня ЗХ ЛПВЩ у 1,5 разів щодо ПЗО та групи I і підвищення Індексу Атерогенності (ІА) у 2,74 рази та 2,13 разів відповідно ($p < 0,05$).

На тлі порушень обміну ліпідів зі зростанням патологічного ЗХ ЛПНЩ, відзначається вірогідне зниження рівня NO у 1,4 рази щодо ПЗО та у 1,3 рази щодо I групи та значне підвищення ET-1 у 4 рази щодо ПЗО та у 1,8 рази щодо ізольованого ОА.

Таблиця 1

Показники вуглеводного, ліпідного обмінів та кінцевих метаболітів оксиду азоту і ендотеліну-1 у крові хворих на остеоартроз залежно від рівня коморбідності

	ПЗО n=30	I група n=30	II група n=40	III група n=30
Глюкоза, ммоль/л	4,31±0,12	4,52±0,14	5,01±0,14*/**	7,23±0,12*/**/**
НbA1C, %	4,51±0,13	5,08±0,15*	5,42±0,11*/**	8,08±0,15*/**/**
Інсулін, мкМО/мл	7,59±0,80	10,46±0,70*	17,31±0,44*/**	24,99±0,45*/**/**
Індекс НОМА	1,45±0,16	2,1±0,17*	3,97±0,19*/**	8,15±0,26*/**/**
ЗХС, ммоль/л	4,45±0,14	4,95±0,06*	5,91±0,13*/**	6,64±0,13*/**/**
ТГ, ммоль/л	1,34±0,09	1,57±0,08*	1,95±0,14*/**	2,3±0,14*/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,10	1,30±0,07	1,01±0,04*/**	0,96±0,07*/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,11	2,71±0,08*	3,71±0,12*/**	4,12±0,12*/**/**
ІА, у.о.	2,50±0,22	3,21±0,30*	5,02±0,19*/**	6,85±0,52*/**/**
Сумарний рівень стабільних метаболітів NO, мкмоль/л	19,14±0,81	17,74±0,71	15,05±0,52*/**	14,02±0,40*/**
ЕТ-1, пмоль/л	2,94±0,13	6,90±0,13*	9,74±0,22*/**	12,07±0,35*/**/**

Примітки: * - вірогідність різниці між I, II та III групами з показниками групи ПЗО (p<0,05);

** - вірогідність різниці між показниками I групи пацієнтів та II і III групами (p<0,05);

*** - вірогідність різниці між групою II та III (p<0,001).

Згідно з даними генетичного тестування пацієнти були поділені на групи відповідно до визначених алелей поліморфного варіанта BsmI гена VDR

(rs1544410) на наступні генотипи: G/G, G/A, A/A (табл. 2):

Таблиця 2

Частота поліморфних варіантів гена VDR (rs1544410, BsmI) у хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	Контрольна група ПЗО, n=20 (%)	I група n=20 (%)	II група n=20 (%)	III група n=20 (%)
Генотипи, n (%)				
GG	8 (26,7%)	7 (23,3%)	7 (15,5%)	2 (6,7%)
GA	8 (26,7%)	10(33,3%)	9 (25,5%)	5 (16,7%)
AA	4 (13,3%)	3 (10,0%)	4 (10,0%)	13 (43,3%)

Примітки: - вірогідність різниці між групами (p<0,001).

Генотипування хворих на ОА у поєднанні з АГ та ЦД2 дало можливість дослідити частоту, з якою трапляються окремі варіанти гена VDR залежно від коморбідного навантаження, а також порівняти їх і відслідкувати певну залежність груп одна від одної. Серед власників сприятливого генотипу G/G було 16 пацієнтів всіх трьох груп. Найпоширеніша частота генотипу AA 43,3% у III групі пацієнтів. Носіями патологічного алелю А (AA та АG) виявилось 44 пацієнти.

Окрім того, дослідили взаємозв'язок та аналіз рентгенологічної стадії та функціональної недостатності суглобів у групах залежно від визначених алелей

поліморфного маркера rs1544410 гена G/A гена ядерного рецептора вітаміну D VDR, дані наведено в табл. 3. При генотипі GA домінувала РС II та ФНС I. Для генотипу AA притаманною в однаковій мірі була РС II та III, з переважанням ФНС II.

Цікаві результати було отримано при оцінці вуглеводного, ліпідного обмінів та показників стану ендотелію за присутності гена VDR (rs1544410 BsmI), які представлено на рис. 3. та демонструють порушення нормальних обмінних процесів за наявності несприятливого алелю А (AA, АG).

Таблиця 3

Розподіл поліморфних варіантів гена VDR (rs1544410, BsmI) у хворих з остеоартрозом залежно від рентгенологічної стадії та ступеня функціональних порушень суглобів.

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	Рентгенологічні стадії остеоартрозу		
	I стадія	II стадія	III стадія
GG	7 (11,7%)	6 (10,0%)	3 (5,0%)
GA	5 (8,3%)	16 (26,7%)	3 (5,0%)
AA	2 (1,7%)	10 (16,7%)	9 (15,0%)
Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	ФНС		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
GG	10 (16,7%)	5 (8,3%)	1 (1,7%)
GA	20 (33,3%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)
AA	4 (6,7%)	14 (23,3%)	2 (3,3%)

Примітки: - вірогідність різниці між групами (p<0,001).

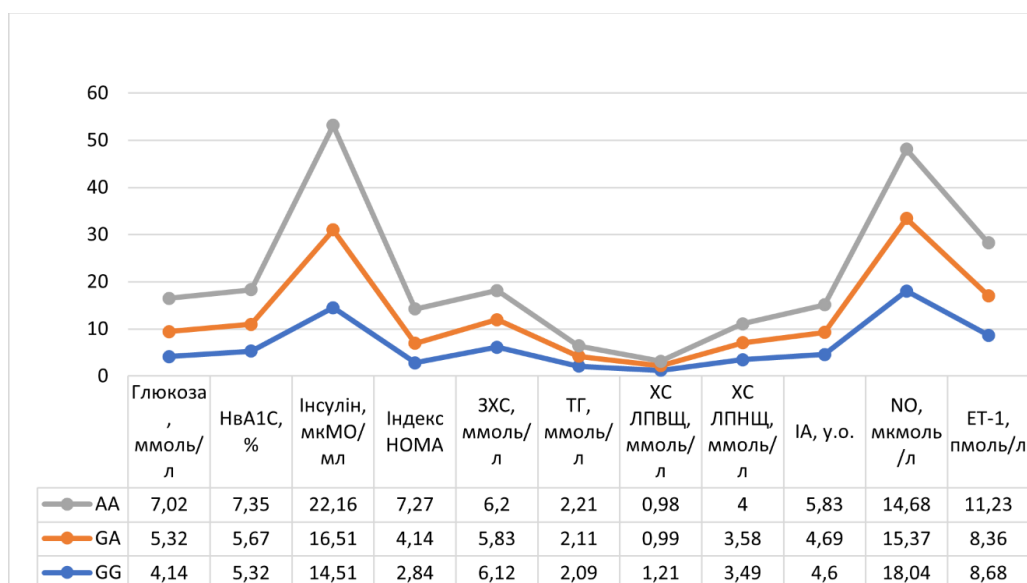


Рис.3. Графік розподілу показників вуглеводного, ліпідного обмінів та показників стану ендотелію залежно від генотипів GG, GA, AA поліморфного BsmI гена VDR.

Обговорення результатів. Оцінка даних дослідження глобального тягаря здоров'я свідчить про оголошення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2021–2030 років «десятиліттям здорового старіння» та акцентує не лише на продовженні тривалості життя, а й на покращенні його якості. ОА може проявлятися відносно рано в зрілому віці, в тому числі у людей до 50 років, що співпадало з результатами нашого дослідження, адже наймолодшому пацієнту було 37 років [16]. Відповідно до вікової класифікації ВООЗ: 25-44 років – молодий вік; 44-60 років – середній вік; 60-75 років – похилий вік; 75-90 років – старечий вік. Враховуючи хронічний процес ОА, отримані нами результати свідчать про обтяження якості життя осіб середнього, працездатного віку, його вплив на рухливість та щоденну активність, що потребує зосередження на тягарі цього захворювання у контексті здоров'я дорослих [16, 17]. Вік пацієнтів з наявною коморбідною патологією був на 15,62% (II група) та 17,15% (III група) відповідно вище щодо I групи, що підтверджує думку науковців про суттєве збільшення кічності супутніх захворювань з віком [18]. У всіх досліджуваних групах встановлено переважання жіночої статі, що підтверджує естрогензалежну теорію запуску патологічного процесу [19]. Хоча в дослідженні серед військовослужбовців США продемонстрували частоту ОА плечового та шийного відділів хребта вищою серед чоловіків [20].

Отримані нами результати, що представлені на рис. 1 та 2 свідчать, що зі зростанням віку хворих збільшується частота коморбідних патологій та вірогідно поглиблюються рентгенологічні зміни і функціональний стан колінних суглобів, що відповідно призводить до збільшення інтенсивності клінічних проявів ОА та підтверджується у статті вітчизняних науковців [21].

Згідно з представленими даними в табл.1 виявляємо очікувані значні порушення вуглеводного обміну в III групі пацієнтів за наявності ЦД2 ($p < 0,05$). Крім того, пацієнти II групи демонструють вірогідне підвищення показників щодо ПЗО та ОА без

коморбідності ($p < 0,05$). Отримані дані співпадають з недавнім дослідженням, яке демонструє несприятливий вплив гіперглікемії на прогресування ОА колінного суглоба та виявили, що запальний показник синовіальної оболонки пацієнтів з ОА у поєднанні з цукровим діабетом був набагато вищим, ніж за його відсутності [22], що вкотре підтверджує обтяжливий вплив супутніх патологій. Підвищений рівень інсуліну та індексу НОМА в II та III групах свідчать про участь інсулінорезистентності в патогенезі ОА, адже призводить до активації поліолового шляху обміну глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що пошкоджує м'язи та навколосуглобові тканини. Процес глікозилювання кінцевих продуктів та накопичення токсичних продуктів гліколізу посилюють руйнування хрящової тканини та прогресування ОА [7].

Оцінка даних табл.1 свідчить, що у пацієнтів I групи, без коморбідності, відзначається тенденція підвищення рівня компонентів ліпідного обміну щодо групи ПЗО ($p < 0,05$), однак вони знаходилися у межах нормального значення. У пацієнтів II та III групи, на тлі приєднання супутньої патології, виявлялося подальше достовірне підвищення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ та, відповідно, підвищення ІА ($p < 0,05$), що тотожне з науковим дослідженням Ni-roaki Hosokawa та ін. [23].

Гіперхолестеринемія на тлі вірогідного зниження сумарного рівня стабільних метаболітів NO у групах з коморбідністю та підвищенням рівня ЕТ-1 ($p < 0,05$) має патологічний вплив на стан судинної стінки та призводить до ендотеліальної дисфункції, що є сприятливим фактором підвищення артеріального тиску у хворих на ОА [7]. Крім того, ураження ендотелію судин, вазоспазм і підвищення загального периферійного опору призводить до мікроциркуляторних судинних змін в суглобах, порушуючи фізико-хімічні властивості хрящової тканини, знижуючи його резистентність до тригерних факторів, що погіршує перебіг ОА.

На сьогоднішній день науковці поглиблено шукають зв'язок генетичного впливу у патологічних

процесах. Отримані нами дані, що представлені в табл. 2 та 3 свідчать про наявність зв'язку між ОА та поліморфним варіантом BsmI гена VDR, демонструє погіршення рентгенологічної стадії і функціональної недостатності суглоба за наявності несприятливого алелю А (А/А та А/Г), що відгукується у мета-аналізі [Hui-Min Li](#) та ін. [24].

На рис. 3 графік розподілу показників вуглеводного, ліпідного обмінів та стану ендотелію демонструє вірогідну різницю ($p < 0,05$) за наявності несприятливого генотипу АА, що свідчить про участь гена VDR у патологічних процесах розвитку та прогресування ОА на тлі коморбідності [25, 26].

Встановити роль основного захворювання та супутніх патологій у формуванні обмінних змін важко, але їх необхідно враховувати як елементи ланки патогенезу, прогресування, формування ускладнень та враховувати при плануванні лікувально-профілактичних заходів.

Вищезазначені результати свідчать про необхідність у комплексному лікуванні хворих ОА здійснювати медикаментозну корекцію не тільки на АГ та ЦД2, але й враховувати порушення вуглеводного, ліпідного обмінів, стан ендотелію з урахуванням несприятливого алелю А гена VDR.

Висновки.

1. Зі збільшенням віку у пацієнтів на остеоартроз зростає схильність до коморбідності, що супроводжуються прогресуючим ускладненням рентгенологічної стадії та функціональної недостатності суглобів.

2. Виявлені особливості порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, сумарного рівня стабільних метаболітів NO та ендотеліну-1 у крові на тлі супутніх патологій можуть слугувати кращому розумінню патогенезу розвитку хронічних захворювань, їх взаємовпливу та враховувати при обґрунтуванні комплексного лікування.

3. У пацієнтів з ОА та коморбідністю виявлено асоціацію BsmI (rs1544410) поліморфізму гена VDR, що демонструє вірогідний зв'язок з вуглеводним, ліпідним обмінами та станом ендотелію у носіїв алелю А (генотип АА та АГ).

Перспективою подальших досліджень.

Визначення рівня вітаміну Д у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу для призначення шляхів корекції холекальциферолом у пацієнтів із недостатністю вітаміну Д та урахуванням генотипу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1172-83. DOI: 10.1002/art.42089. PMID: 35233975; PMCID: PMC9543105.
2. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwée D, Boyadzhieva V, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum*

Dis. 2024;83(6):730-40. DOI: 10.1136/ard-2023-225041. PMID: 38212040; PMCID: PMC11103326.

3. Dubkova AH, Krylova AS, Tsybaliuk TS. Suchasni aspekty likuvannia ta monitorynhu osteoartrozu kysteii. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2020;4(82):1-10 [in Ukrainian]. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16375.
4. Arruda AL, Hartley A, Katsoula G, Smith GD, Morris AP, Zeggini E. Genetic underpinning of the comorbidity between type 2 diabetes and osteoarthritis. *Am J Hum Genet.* 2023;110(8):1304-18. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.06.010. PMID: 37433298; PMCID: PMC10432145.
5. Nelson AE, Golightly YM. An approach to understand osteoarthritis, comorbidity and excess mortality in the population. *Rheumatology (Oxford).* 2023;2;62(11):3509-10. DOI: 10.1093/rheumatology/kead172. PMID: 37074927.
6. Calters P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):805-813. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016. PMID: 29157670.
7. Ilashchuk TO, Sobko DI. Arterialna hipertenzia ta osteoartroz: osoblyvosti poiednanoho perebihu (ohliad literatury). *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia.* 2019;1(67):113-20 [in Ukrainian]. DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.216.
8. Frey N, Hügle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Hyperlipidaemia and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(7):1040-5. DOI: 10.1016/j.joca.2017.01.014. PMID: 28189828.
9. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):679-84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013. PMID: 31323333.
10. Bortkevych OP. Osteoartroz: mozhlyvosti vplyvu na hiperurykemiiu ta porushennia vuhlevodnoho obminu. *Zdorovia Ukrainy.* 2021;21(514):18-9 [in Ukrainian]. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_21_2021/ZU_21_2021_st18-19.pdf.
11. Li HM, Liu Y, Zhang RJ, Ding JY, Shen CL. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):538-548. Doi: 10.1093/rheumatology/keaa644. PMID: 33147632.
12. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr.* 2013;52(7):1771-9. Doi: 10.1007/s00394-012-0480-8. PMID: 23262750; PMCID: PMC3609910.
13. Pai V, Knipe H, Rock P, et al. Kellgren and Lawrence system for classification of osteoarthritis. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 04 Jul 2024) DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-27111>.
14. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 24 travnia 2012 roku № 384.* Kyiv: MOZ Ukrainy. 2012; 15-16.

- [tsytovano 2024 liutoho 18] [in Ukrainian]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012_kn_ag.pdf.
15. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medykotekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tsukrovomu diabeti 2 typu. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 21 hrudnia 2012 roku № 1118. Kyiv: MOZ Ukrainy. 2012; 15-16. [tsytovano 2024 liutoho 18] [in Ukrainian]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf.
 16. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug 21;5(9):e508-e522. Doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7. PMID: 37675071; PMID: PMC10477960.
 17. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal.* 2017;4(6). <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>
 18. Kovalenko VM., Bortkevych OP. Komorbidnist: vyznachennia, mozhlyvi napriamky diahnozyky ta likuvannia. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2019;77(3):33-44 [in Ukrainian]. <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2019/10/1149.pdf?upload=>
 19. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160-7. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479. PMID: 29227353; PMID: PMC5832048.
 20. Williams VF, Clark LL, Oh GT. Update: Osteoarthritis and spondylosis, active component, U.S. Armed Forces, 2010-2015. *Msmr.* 2016;23:14-22.
 21. Voloshyna LO, Smiiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likovalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2016;4(66):51-7 [in Ukrainian]. <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2016/12/1023.pdf?upload=> .
 22. Li Q, Wen Y, Wang L, Chen B, Chen J, Wang H, Chen L. Hyperglycemia-induced accumulation of advanced glycosylation end products in fibroblast-like synovio-cytes promotes knee osteoarthritis. *Exp Mol Med.* 2021;53(11):1735-47. DOI: 10.1038/s12276-022-00788-y. PMID: 34759325; PMID: PMC8639977.
 23. Hosokawa H, Akagi R, Watanabe S, Horii M, Shinohara M, et al. Nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 in the pathology of obesity-induced osteoarthritis progression. *J Orthop Res.* 2023;41(5):930-41. DOI: 10.1002/jor.25440. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36102152.
 24. Li HM, Liu Y, Zhang RJ, Ding JY, Shen CL. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2): 538-48. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa644. PMID: 33147632.
 25. Al-Nbaheen MS. Genetic association between vitamin D receptor gene and Saudi patients confirmed with Familial Hypercholesterolemia. *Acta Biochim Pol.* 2023;70(4):829-34. DOI: 10.18388/abp.2020_6638. PMID: 38015195.
 26. Singh M, Valecha S, Khinda R, Kumar N, Singh S, et al. Multifactorial Landscape Parses to Reveal a Predictive Model for Knee Osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5933. DOI: 10.3390/ijerph18115933. PMID: 34073132; PMID: PMC8199148.
- UDC 616.72-007.24+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-06:616-008:575.113.2
- CHANGES IN LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS WITH ACCOMPANYING ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON BSMI VDR GENE POLYMORPHISM**
- I.I. Sokolova, O.I. Fediv
- Bukovyna State Medical University, Department of Internal Medicine, Chernivtsi, Ukraine*
ORCID: 0000-0001-9372-7951,
e-mail: sokolova.postbox@gmsil.com
ORCID: 0000-0003-0108-2565,
e-mail: o.fediv@gmail.com
- Abstract.** It is known that Osteoarthritis (OA) is a common chronic disease of the musculoskeletal system, which leads to a significant loss of working capacity and disability of people of working age, which worsens the quality of life of the population and causes economic burden and losses to all countries of the world. In addition, OA is known as a disease with an inherent high level of comorbidity. Scientists single out diseases of cardiovascular diseases, digestive systems and metabolic disorders as those that are most often combined with OA and complicate the course of each other in manifestations, diagnostic and treatment processes.
- Today, modern science needs to understand the presence of a common genetic origin. It is known that the polymorphic variant of the VDR vitamin D receptor gene has a predisposition to common osteochondral diseases. However, the issue of participation in pathogenetic mechanisms of development and progression remains controversial.
- A polymorphic variant of the VDR gene has a predisposition to osteochondral diseases. However, its involvement in the pathogenetic mechanisms of the development and progression of osteoarthritis remains controversial, therefore
- The aim of the study** is to investigate the specifics of the impact of comorbid pathology on carbohydrate and lipid metabolism and the state of the vascular wall in patients with osteoarthritis, taking into account the polymorphic variant of the VDR gene (Bsm1, rs1544410).
- Object and research methods.** 100 patients were examined and also divided into groups: I – patients with OA; II – OA with arterial hypertension; III – OA, arterial hypertension (AG) and type 2 diabetes mellitus, a blood sample was taken and, depending on age,

comorbidity, the presence of the polymorphic variant BsmI (rs1544410) of the VDR gene, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the level of end metabolites of nitric oxide and endothelin-1 were studied and the impact on radiological changes and the functional state of the knee joints was evaluated. Control – 30 people.

Results of the study and their discussion. It has been established that osteoarthritis is characteristic of persons of working age. With increasing age, it is characteristic to be burdened by comorbid pathologies with worsening of the course of the main disease. Expected violation of carbohydrate metabolism was observed in the III group of patients, although dynamic probable changes were also in the II group ($p < 0.05$). Lipid metabolism in the I group was probably higher than the group of control, but was within the physiological norm, while groups II and III had significant pathological changes compared to the indicators of the I group and practically healthy persons. Hypercholesterolemia became a trigger for a decrease in the total

level of stable total nitrogen monoxide metabolites and an increase in endothelin-1, which forms endothelial dysfunction and leads to the progression of AG and worsening of the course of OA. After the genotyping and division into genotypes of the polymorphic variant BsmI of the VDR gene, conclusions were obtained about the unfavorable allele A in the exchange processes of the above indicators.

Conclusions. Features of violations of carbohydrate and lipid metabolism, the condition of the endothelium, against the background of comorbidity and the presence of an unfavorable allele A of the BsmI polymorphic variant of the VDR gene should be taken into account in the complex diagnostic and treatment process of patients with OA.

Keywords: polymorbidity, dyslipidemia, cholesterol, metabolic disorders, metabolic syndrome, insulin resistance, symptoms, pain intensity, risk, VDR, genotypes.

Стаття надійшла в редакцію 14.08.2024 р.
Стаття прийнята до друку 17.09.2024 р.