

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОКОЛОВА ІНЕСА ІЛЛІВНА

УДК 616.72-007.24-07-092:616.12-008.331.1:616.379-008.64]--8-035.76

ДИСЕРТАЦІЯ


**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПОЄДНАННІ З
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З
УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 І.І. Соколова

Науковий керівник: Федів Олександр Іванович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2024

АНОТАЦІЯ

Соколова І.І. Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, 2024.

У дисертаційному науковому дослідженні проведено теоретичне обґрунтування етіології та патогенезу. З огляду на нові наукові дані про генетичні та клініко-патогенетичні особливості, здійснено оптимізацію діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у хворих на остеоартроз колінних суглобів, що обтяжений коморбідністю.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у світі, станом на 2019 рік зареєстровано близько 528 мільйонів осіб хворих на остеоартроз. Ураження колінного суглоба – 3,8% та очікується приріст даної патології в країнах з низьким і середнім рівнем достатку. Проблематика патології набула особливого значення, актуальності та потребує подальшого вивчення, що обумовлено істотною поширеністю захворювання, швидким розвитком функціональних порушень та інвалідизації осіб різного віку.

Керуючись чіткими критеріями включення та виключення до нашого дослідження було відібрано 110 хворих та розділено на групи: I група – пацієнти з остеоартрозом (n=30), II група – з остеоартрозом та артеріальною гіпертензією (n=40) та III група – з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (n=40). До групи контролю було включено 30 практично здорових осіб.

У рамках дисертаційної роботи використано наступні методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментний аналіз, молекулярно-генетичні,

інструментальні та статистичні.

Отже, оцінка результатів опитувальника KOOS була незадовільною (0-49 балів) в II та III групах із коморбідністю. Бали категорії «Біль», що свідчать про посилення больового синдрому та збільшення його частоти, демонстрували вірогідно нижче показники груп II та III – у 1,3 та 1,6 рази до I групи ($52,63 \pm 2,31$, $p < 0,05$) та III групи вірогідно в 1,3 рази нижче до II ($41,90 \pm 2,31$, $p < 0,05$); бали категорії «Симптоми» також мали вірогідно нижче показники груп з коморбідністю у 1,1 та 1,5 рази до I групи ($54,13 \pm 2,83$, $p < 0,05$) та III групи вірогідно у 1,3 рази нижче до II групи ($47,50 \pm 3,21$, $p < 0,05$), що свідчить про збільшення частоти скарг і симптомів та призводить до вірогідно у 1,2 та 1,4 рази нижче показника категорії «Щоденне функціонування» в групах II та III до ізолюваного ОА ($54,63 \pm 2,31$, $p < 0,05$), що свідчить про значний вплив на функціональну активність до активного пересування та самообслуговування тощо. Відповідно, погіршення загального самопочуття та обмеженість у фізичній активності призвело до погіршення якості життя. Для чіткого розуміння стану фізичного та психологічного компонентів здоров'я, що формують загальне розуміння якості життя за умов коморбідного перебігу остеоартрозу, пацієнтам було запропоновано пройти анкетування опитувальника MOS SF-36. У процесі дослідження було виявлено вірогідно нижче бали фізичного функціонування (здатність хворих до самообслуговування, ходьби, руху сходами тощо) та загального стану здоров'я: у 1,6 і у 1,8; 2,8 і у 2,2; у 3,7 та 2,5 рази (I, II, III групах) відповідно порівняно з групою практично здорових осіб ($100,00 \pm 0,00$, $p < 0,05$ та $99,17 \pm 0,83$). Погіршення стану фізичних компонентів здоров'я звісно знайшло своє віддзеркалення в психоемоційній сфері пацієнтів та суттєво відобразилося на показнику соціального функціонування (об'єднує в собі фізичний і емоційний стан респондентів) та рольове функціонування, яке обумовлене власне емоційним станом і демонструють в I, II та III групах вірогідно у 2 і 1,6; у 2,3 та 2,8 рази нижчі показники до групи практично здорових осіб ($100,00 \pm 0,00$, $p < 0,05$). Відповідно, пацієнти потребують більше часу для виконання роботи та зменшення її обсягу, погіршення якості виконання, через порушений емоційний

стан, що має суттєвий вплив у повсякденній діяльності.

При вивченні концентрації біохімічних показників в сироватці крові, було встановлено, що рівень вітаміну D вірогідно у 1,6, у 1,8 та 1,9 рази нижче у I, II та III групі, відповідно до показників практично здорових осіб ($45,8 \pm 2,23$, $p < 0,05$). На тлі недостатності вітаміну D спостерігали вірогідно нижче концентрацію загального кальцію, іонізованого кальцію та фосфору у пацієнтів з остеоартрозом, особливо за наявності коморбідної патології до показників практично здорових осіб ($p < 0,05$). Відповідно (компенсаторно) вірогідно вище концентрація рівня паратиреоїдного гормону на 43,31%, 47,49%, 54,05% (в I, II, III групі) до показників групи практично здорових осіб ($39,76 \pm 3,55$, $p < 0,05$), що свідчить про формування вторинного гіперпаратиреозу. Очікувано отримано вірогідно вище показники глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну в III групі до показників I та II групи ($p < 0,05$) та вірогідно вище показник індексу інсулінорезистентності у 5,6 рази до групи практично здорових осіб ($1,45 \pm 0,16$, $p < 0,05$) та у II групі у 2,7 рази вище до групи практично здорових осіб ($1,45 \pm 0,16$, $p < 0,05$), що свідчить про формування інсулінорезистентності та предіабету у пацієнтів з остеоартрозом та артеріальною гіпертензією. Показники ліпідного спектру крові демонструють дисліпідемію із вірогідно вище показниками загального холестерину, тригліцеридів, загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності та вірогідно нижче рівнем загального холестерину ліпопротеїдів високої щільності з негативною динамікою при приєднанні супутньої патології. Відзначається вірогідно вище індекс атерогенності в групах II та III на 70% і 75,64% відповідно до групи практично здорових осіб ($2,50 \pm 0,22$, $p < 0,05$). Оцінка стану судинної стінки наступна: вірогідно на 69,82% та 75,64% вище концентрація ендотеліну-1 в II та III групі до групи практично здорових осіб ($2,94 \pm 0,13$, $p < 0,05$) та нижче показники монооксиду нітрогену на 27,18% і 36,52% до групи практично здорових осіб ($19,14 \pm 0,81$, $p < 0,05$). Прозапальний інтерлейкін-6 вірогідно вище у 2,2, 3,1 та у 5 раз до показників групи практично здорових осіб ($6,89 \pm 0,49$, $p < 0,05$). При вивченні показників перекисного окиснення ліпідів було виявлено, що рівень малонового альдегіду плазми

вірогідно у 1,4, 1,6 та 2,1 рази вище у I, II та III групах відповідно до показників групи практично здорових осіб ($2,45 \pm 0,12$, $p < 0,05$); малонового альдегіду еритроцитів вірогідно у 1,3, 1,5 та 1,6 рази вище у вищезазначених групах до групи практично здорових осіб ($6,95 \pm 0,15$, $p < 0,05$). Дослідження системи антиоксидантного захисту продемонструвало наступне: концентрація глутатіону відновленого вірогідно у 1,2, 1,4, 1,7 рази (I, II та III група) нижче порівняно з практично здоровими ($0,99 \pm 0,04$, $p < 0,05$), а концентрація ферментів глутатіон-пероксидази та глутатіон-S-трансферази вірогідно у 1,2, 1,5, 1,9 та 1,2, 1,4, 1,7 рази вище (I, II та III групах) до показників групи практично здорових осіб ($68,40 \pm 0,61$, $p < 0,05$; $138,49 \pm 2,63$, $p < 0,05$).

Після проведення вищезазначених заходів групи хворих було розподілено на підгрупи. I група складалася з підгрупи 1 ($n=20$) та 2 ($n=10$), II група – з підгрупи 3 ($n=20$) та 4 ($n=20$) та III група – з підгрупи 5 ($n=15$) та 6 ($n=15$). Пацієнтам підгруп 1, 3, 5 було проведене генетичне тестування та генотипування поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR і визначено його частоту. Серед 60 обстежених пацієнтів, генотип GG визначався у 16 (26,7%) пацієнтів, а у 44 хворих зустрічався несприятливий алель A: у 23 (38,3%) – генотип GA та у 21 (35%) – генотип AA. У I групі переважали генотипи GG та GA, III групі був притаманний генотип AA – 13 (65%).

Поліморфізм BsmI гена VDR асоціюється з вірогідно нижче рівнем вітаміну D у 1,6-1,8 рази з генотипами GG, GA та AA (до показників групи практично здорових осіб - $47,62 \pm 3,11$, $p < 0,05$), загального кальцію, іонізованого кальцію, фосфору, кальцитоніну ($p < 0,05$) та вірогідно вище показником паратиреоїдного гормону у 2,4-3,1 рази у пацієнтів з генотипом GG, GA та AA (до показників контролю - $26,86 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$); підвищенням індексу інсулінорезистентності, особливо у групі із несприятливим алелем A, який був вірогідно у 5,6 рази вище (до показників групи практично здорових осіб - $1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до показників генотипу GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$); дисліпідемією (вірогідно вище показники загального холестерину у 1,4-1,5 рази з генотипами GG, GA та AA до показників групи практично здорових

осіб - $4,24 \pm 0,19$, $p < 0,05$, тригліцериди у 1,6-1,7 рази (GG, GA, AA) до показників групи практично здорових осіб - $1,33 \pm 0,13$, $p < 0,05$, загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності у 1,7-2 рази (GG, GA, AA) до показників групи практично здорових осіб - $2,05 \pm 0,13$, $p < 0,05$, ІА у 1,7-2,2 рази (GG, GA, AA) до групи практично здорових осіб - $2,68 \pm 0,32$, $p < 0,05$, на тлі знижених показників загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності у 1,1-1,4 рази (GG, GA, AA) до групи практично здорових осіб - $1,36 \pm 0,14$, $p < 0,05$); стану ендотелію (вірогідно нижче показники ендотеліну-1 у 2,8-3,7 рази (GG, GA, AA) до показників групи практично здорових осіб - $3,00 \pm 0,18$, $p < 0,05$ та вище NO у 1,1-1,3 (GG, GA, AA) до показників групи практично здорових осіб - $19,2 \pm 0,99$, $p < 0,05$); прозапальний інтерлейкін-6 у 3-4,5 рази вище (GG, GA, AA) до показників практично здорових осіб - $6,88 \pm 0,57$, $p < 0,05$; показники малонового альдегіду плазми та еритроцитів вірогідно у 1,5-1,7 рази та 1,5-2 рази вище (GG, GA, AA) до показників практично здорових осіб - $2,52 \pm 0,15$ та $6,68 \pm 0,17$, $p < 0,05$ та глутатіону відновленого вірогідно у 1,2-1,5 рази нижче (GG, GA, AA) до показників практично здорових осіб $0,95 \pm 0,04$, $p < 0,05$.

Пацієнти підгрупи 1, 3, 5 до базового лікування приймали холекальциферол у дозі 6000 МО 1 раз на добу, тривалістю 3 місяці. Підгрупи 2, 4, 6 не отримували додаткового лікування та стали групою порівняння та продовжували базисну терапію.

Під впливом комбінованого лікування у підгрупі 1, 3 та 5 спостерігалось зменшення інтенсивності та частоти прояву больового синдрому, симптомів та покращення фізичної активності за даними опитувальника KOOS, підвищення якості життя за даними анкети MOS SF-36. Було досягнуто динамічних позитивних, статистично значущих змін в концентрації вітаміну D, показників мінерального обміну, зниження індексу інсулінорезистентності та індексу атерогенності, прозапальних показників, зокрема інтерлейкіну-6 та перикисного окислення ліпідів із підвищенням глутатіону відновленого та вірогідно нижче показниками глутатіон-пероксидази та глутатіон-S-трансферази ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено

комплексне визначення рівня вітаміну D, стану мінерального, вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові та показників стану ендотелію, прозапальних цитокінів, показників перикисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту та відстежено патогенетичні взаємозв'язки між цими показниками при остеоартрозі із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

Доповнено знання про особливості клінічного перебігу (симптомів, скарг, фізичного функціонування) та впливу їх на якість життя в умовах коморбідності остеоартрозу. Проведені нами вищезазначена дослідження дали можливість зрозуміти патогенетичні механізми, удосконалити діагностику та дозволило виокремити показники, що допоможуть у ранньому виявленні остеоартрозу чи артеріальної гіпертензії, цукрового діабету типу 2 та обґрунтувати алгоритм лікування, профілактики, з урахуванням коморбідності та поліморфізму BsmI гена VDR.

Практичне значення отриманих результатів. Впровадження результатів дослідження із використанням опитувальників KOOS та MOS SF-36 у клінічну практику дозволило покращити діагностичний процес та визначати ефективність лікування. З метою зниження больового синдрому, інтенсивності симптомів та скарг, покращення фізичної активності, зменшення терміну перебування хворого в стаціонарі, покращення функціональної здатності ураженого колінного суглоба та якість життя пацієнтів з коморбідним остеоартрозом запропоновано використання холекальциферолу до базового лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальну роботу ревматологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецької обласної клінічної лікарні», комунального некомерційного підприємства «Сторожинецької багатoproфільної лікарні інтенсивного лікування» Чернівецької області, комунального некомерційного підприємства «Снятинської багатoproфільної лікарні» Івано-Франківської області, комунального некомерційного підприємства «Дунаєвецької багатoproфільної лікарні», комунального некомерційного підприємства

«Городоцької міської багатoproфільної лікарні» Хмельницької області, а також у освітній процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, вітамін D, паратиреоїдний гормон, маркери запалення, поліморбідність, коморбідність, холекальциферол, поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR, якість життя.

ANNOTATION

Sokolova I.I. Clinical and pathogenetic features and differentiated treatment of osteoarthritis in combination with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 with regard to genetic markers – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 22 – Health Care; 222 – Medicine (14.01.02 – Internal Medicine). – Bukovina State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

In the dissertation research, a theoretical justification of the etiology and pathogenesis was carried out. Taking into account new scientific data on genetic and clinical-pathogenetic features, the optimization of diagnostic and therapeutic and preventive measures in patients with osteoarthritis of the knee joints, burdened by comorbidity, was carried out.

According to the World Health Organization, as of 2019, about 528 million people with osteoarthritis were registered in the world. The incidence of the knee joint is 3.8% and an increase in this pathology is expected in countries with low and medium levels of prosperity. The issue of pathology has acquired special importance, relevance and requires further study, which is due to the significant prevalence of the disease, the rapid development of functional disorders and disability of people of different ages.

Guided by clear inclusion and exclusion criteria, 110 patients were selected for our study and divided into groups: Group I - patients with osteoarthritis (n=30), Group

II - with osteoarthritis and arterial hypertension (n=40) and Group III - with osteoarthritis, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (n=40). The control group included 30 practically healthy individuals.

The following research methods were used in the framework of the dissertation work: general clinical, biochemical, immunoenzymatic analysis, molecular genetic, instrumental and statistical.

Thus, the assessment of the results of the KOOS questionnaire was unsatisfactory (0-49 points) in groups II and III with comorbidity. The scores of the "Pain" category, indicating an increase in pain syndrome and an increase in its frequency, demonstrated significantly lower indicators in groups II and III - 1.3 and 1.6 times lower than in group I (52.63 ± 2.31 , $p < 0.05$) and in group III significantly 1.3 times lower than in group II (41.90 ± 2.31 , $p < 0.05$); The scores of the "Symptoms" category were also significantly lower than the indicators of the groups with comorbidity by 1.1 and 1.5 times to group I (54.13 ± 2.83 , $p < 0.05$) and group III were significantly lower than group II (47.50 ± 3.21 , $p < 0.05$), which indicates an increase in the frequency of complaints and symptoms and leads to significantly lower than the indicators of the "Daily functioning" category in groups II and III to isolated OA (54.63 ± 2.31 , $p < 0.05$), which indicates a significant impact on functional activity to active movement and self-care, etc. Accordingly, the deterioration of general well-being and limitations in physical activity led to a deterioration in the quality of life. To clearly understand the state of physical and psychological health components that form a general understanding of the quality of life in conditions of comorbid osteoarthritis, patients were asked to complete the MOS SF-36 questionnaire. The study revealed significantly lower scores for physical functioning (patients' ability to self-service, walk, climb stairs, etc.) and general health: 1.6 and 1.8 times; 2.8 and 2.2 times; 3.7 and 2.5 times (groups I, II, III), respectively, compared to the group of practically healthy individuals (100.00 ± 00 , $p < 0.05$ and 99.17 ± 0.83). The deterioration of the physical components of health was certainly reflected in the psycho-emotional sphere of patients and significantly affected the indicator of social functioning (combining the physical and emotional state of the respondents) and role functioning, which is

determined by the emotional state itself and demonstrates in groups I, II and III probably 2 and 1.6; 2.3 and 2.8 times lower indicators than the group of practically healthy individuals (100.00 ± 00 , $p < 0.05$). Accordingly, patients need more time to perform work and reduce its volume, deterioration in the quality of performance, due to a disturbed emotional state, which has a significant impact on everyday activities.

When studying the concentration of biochemical indicators in blood serum, it was found that the level of vitamin D was significantly 1.6, 1.8 and 1.9 times lower in groups I, II and III, respectively, compared to the indicators of practically healthy individuals (45.8 ± 2.23 , $p < 0.05$). Against the background of vitamin D deficiency, significantly lower concentrations of total calcium, ionized calcium and phosphorus were observed in patients with osteoarthritis, especially in the presence of comorbid pathology compared to the indicators of practically healthy individuals ($p < 0.05$). Accordingly (compensatory) significantly higher concentration of parathyroid hormone by 43.31%, 47.49%, 54.05% (in groups I, II, III) compared to the indicators of the group of practically healthy individuals (39.76 ± 3.55 , $p < 0.05$), which indicates the formation of secondary hyperparathyroidism. As expected, significantly higher values of glucose, glycosylated hemoglobin, insulin were obtained in group III compared to those of group I and group II ($p < 0.05$) and significantly higher insulin resistance index by 5.6 times compared to the group of practically healthy individuals (1.45 ± 0.16 , $p < 0.05$) and in group II by 2.7 times compared to the group of practically healthy individuals (1.45 ± 0.16 , $p < 0.05$), which indicates the formation of insulin resistance and prediabetes in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. Blood lipid spectrum indicators demonstrate dyslipidemia with significantly higher values of total cholesterol, triglycerides, total low-density lipoprotein cholesterol and significantly lower levels of total high-density lipoprotein cholesterol with negative dynamics when concomitant pathology is added. There is a significantly higher atherogenic index in groups II and III by 70% and 75.64%, respectively, compared to the group of practically healthy individuals (2.50 ± 0.22 , $p < 0.05$). The assessment of the state of the vascular wall is as follows: the concentration of endothelin-1 in groups II and III is significantly higher by 69.82% and 75.64% compared to the group of

practically healthy individuals (2.94 ± 0.13 , $p < 0.05$) and the nitrogen monoxide index is lower by 27.18% and 36.52% compared to the group of practically healthy individuals (19.14 ± 0.81 , $p < 0.05$). Pro-inflammatory interleukin-6 is significantly higher by 2.2, 3.1 and 5 times compared to the group of practically healthy individuals (6.89 ± 0.49 , $p < 0.05$). When studying lipid peroxidation indicators, it was found that the level of plasma malonaldehyde was significantly 1.4, 1.6 and 2.1 times higher in groups I, II and III, respectively, compared to the group of practically healthy individuals (2.45 ± 0.12 , $p < 0.05$); erythrocyte malonaldehyde was significantly 1.3, 1.5 and 1.6 times higher in the above groups compared to the group of practically healthy individuals (6.95 ± 0.15 , $p < 0.05$). The study of the antioxidant defense system demonstrated the following: the concentration of reduced glutathione was significantly 1.2, 1.4, 1.7 times (groups I, II and III) lower compared to practically healthy individuals (0.99 ± 0.04 , $p < 0.05$), and the concentration of glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase enzymes was significantly 1.2, 1.5, 1.9 and 1.2, 1.4, 1.7 times higher (groups I, II and III) than the group of practically healthy individuals (68.40 ± 0.61 , $p < 0.05$; 138.49 ± 2.63 , $p < 0.05$).

After the above measures, the group of patients was divided into subgroups. Group I consisted of subgroups 1 ($n=20$) and 2 ($n=10$), group II consisted of subgroups 3 ($n=20$) and 4 ($n=20$), and group III consisted of subgroups 5 ($n=15$) and 6 ($n=15$). Patients in subgroups 1, 3, and 5 underwent genetic testing and genotyping of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene and its frequency was determined. Among the 60 patients examined, the GG genotype was determined in 16 (26.7%) patients, and 44 patients had the unfavorable allele A: in 23 (38.3%) - the GA genotype and in 21 (35%) - the AA genotype. In group I, the GG and GA genotypes prevailed, group III was characterized by the AA genotype - 13 (65%). The BsmI polymorphism of the VDR gene is associated with a significantly lower level of vitamin D by 1.6-1.8 times in patients with the GG, GA and AA genotypes (compared to the group of practically healthy individuals - 47.62 ± 3.11 , $p < 0.05$), total calcium, ionized calcium, phosphorus, calcitonin ($p < 0.05$) and a significantly higher level of parathyroid hormone by 2.4-3.1 times in patients with the GG, GA and AA genotypes (compared

to the control group - 26.86 ± 1.6 pg/ml, $p < 0.05$); an increase in the insulin resistance index, especially in the group with the unfavorable A allele, which was significantly 5.6 times higher (compared to the indicators of the group of practically healthy individuals - 1.28 ± 0.14 , $p < 0.05$) and 2.6 times higher than the indicators of the GG genotype (2.84 ± 0.36 , $p < 0.05$); dyslipidemia (total cholesterol levels are significantly higher by 1.4-1.5 times with genotypes GG, GA and AA compared to the group of practically healthy individuals - 4.24 ± 0.19 , $p < 0.05$, triglycerides by 1.6-1.7 times (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 1.33 ± 0.13 , $p < 0.05$, total low-density lipoprotein cholesterol by 1.7-2 times (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 2.05 ± 0.13 , $p < 0.05$, IA by 1.7-2.2 times (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 2.68 ± 0.32 , $p < 0.05$, against the background of reduced total low-density lipoprotein cholesterol levels by 1.1-1.4 times (GG, GA, AA) compared to group of practically healthy individuals - 1.36 ± 0.14 , $p < 0.05$); endothelial status (endothelin-1 indicators are significantly lower by 2.8-3.7 times (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 3.00 ± 0.18 , $p < 0.05$ and NO is higher by 1.1-1.3 (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 19.2 ± 0.99 , $p < 0.05$); pro-inflammatory interleukin-6 is 3-4.5 times higher (GG, GA, AA) compared to the group of practically healthy individuals - 6.88 ± 0.57 , $p < 0.05$; The levels of malonaldehyde in plasma and erythrocytes were significantly 1.5-1.7 times and 1.5-2 times higher (GG, GA, AA) than those in practically healthy individuals - 2.52 ± 0.15 and 6.68 ± 0.17 , $p < 0.05$, and the levels of reduced glutathione were significantly 1.2-1.5 times lower (GG, GA, AA) than those in practically healthy individuals - 0.95 ± 0.04 , $p < 0.05$.

Patients in subgroups 1, 3, 5 received cholecalciferol at a dose of 6000 IU once a day for 3 months before the basic treatment. Subgroups 2, 4, 6 did not receive additional treatment and became the comparison group and continued basic therapy. Under the influence of combined treatment in subgroups 1, 3 and 5, there was a decrease in the intensity and frequency of pain syndrome, symptoms and improvement in physical activity according to the KOOS questionnaire, and an increase in the quality

of life according to the MOS SF-36 questionnaire. Dynamic positive, statistically significant changes were achieved in the concentration of vitamin D, indicators of mineral metabolism, a decrease in the insulin resistance index and the atherogenic index, pro-inflammatory indicators, in particular interleukin-6 and lipid peroxidation with an increase in reduced glutathione and significantly lower indicators of glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, a comprehensive determination of the level of vitamin D, the state of mineral and carbohydrate metabolism, the blood lipid spectrum and indicators of the state of the endothelium, pro-inflammatory cytokines, indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection was carried out and the pathogenetic relationships between these indicators in osteoarthritis with comorbid arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus were traced, taking into account the BsmI polymorphism of the VDR gene.

Knowledge about the features of the clinical course (symptoms, complaints, physical functioning) and their impact on the quality of life in conditions of osteoarthritis comorbidity was supplemented. The above-mentioned studies we conducted made it possible to understand pathogenetic mechanisms, improve diagnostics, and identify indicators that will help in the early detection of osteoarthritis or arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and substantiate the algorithm for treatment and prevention, taking into account comorbidity and BsmI polymorphism of the VDR gene.

Practical significance of the results. The implementation of the results of the study using the KOOS and MOS SF-36 questionnaires into clinical practice allowed to improve the diagnostic process and determine the effectiveness of treatment. In order to reduce pain syndrome, the intensity of symptoms and complaints, improve physical activity, reduce the duration of the patient's stay in the hospital, improve the functional ability of the affected knee joint and the quality of life of patients with comorbid osteoarthritis, the use of cholecalciferol in addition to basic treatment is proposed.

The results of the dissertation research were implemented in the medical work of the rheumatology department of the regional municipal non-profit enterprise

"Chernivtsi Regional Clinical Hospital", the municipal non-profit enterprise "Storozhynsk Multidisciplinary Hospital of Intensive Care" of the Chernivtsi region, the municipal non-profit enterprise "Sniatynsk Multidisciplinary Hospital" of the Ivano-Frankivsk region, the municipal non-profit enterprise "Dunayevets Multidisciplinary Hospital", the municipal non-profit enterprise "Horodok City Multidisciplinary Hospital" of the Khmelnytskyi region, as well as in the educational process of the Department of Internal Medicine of the Bukovina State Medical University.

Keywords: osteoarthritis, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, vitamin D, parathyroid hormone, markers of inflammation, polymorbidity, comorbidity, cholecalciferol, BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та комбінована патологія: особливості патогенезу (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(6):26-32. **(Фахове видання України)**. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.026> *(Здобувачка опрацювала огляд літератури та підготувала статтю до друку)*.

2. Соколова П. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(2):27-33. **(Фахове видання України)**. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2.sok>

3. Соколова П, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи і інновації науки. 2024;8(42):1147-61. **(Фахове видання України)**. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161) *(Здобувачка виконала дослідження, провела аналіз та статистично опрацювала дані, здійснила аналіз отриманих результатів, узагальнила та підготувала статтю до друку)*.

4. Соколова П, Федів ОІ. Рівень вітаміну Д та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи і інновації науки. 2024;9(43):877-89. **(Фахове видання України)**. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889) *(Здобувачка виконала дослідження, опрацювала статистично, узагальнила отримані результати та підготувала статтю до друку)*.

5. Соколова П, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine. 2024;3:153-61. **(Фахове видання України)**. DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.153 *(Здобувачка*

проводила відбір та обстеження пацієнтів, провела аналіз та статистичну обробку даних, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та коморбідність: особливості метаболізму кісткової тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни. Чернівці, 15-16 квітня 2021:134-5 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

2. Соколова П, Федів ОІ. Показники про- та антиоксидантної системи в крові та ліпідний обмін у хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. 99 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 12, 14, 19 лютого 2018:115-20 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

3. Соколова П. Взаємозв'язок порушень стану ендотелію на розвиток та прогресування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією. 101 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 8, 10, 15 лютого 2021: 159-60

4. Соколова П, Федів ОІ. Вплив дисліпідемії на перебіг остеоартрозу. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. Харків, 19 квітня 2019: 63-4 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

5. Соколова П, Федів ОІ. Зміни ендотелію у хворих на остеоартроз.

Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Львів, 26-27 квітня 2019: 45-9 (*Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез*).

6. Соколова ІІ. Показники про- та антиоксидантної систем в крові хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання медичної теорії та практики». Дніпро, 7-8 грудня 2018: 76-9

7. Соколова ІІ. Вплив комплексної терапії остеоартрозу та артеріальної гіпертензії на показники цитокінового статусу. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоритичної, експериментальної та практичної медицини». Одеса, 14-15 грудня 2018: 56-8

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Sokolova II. Features vascular-thrombocytic hemostasis in the patients of osteoarthritis in combination with arterial hypertension. International independent scientific journal. 2019;3(1):18-21. DOI: https://www.iis-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/IISJ_3_1.pdf

2. Sokolova II. State of lipid exchange, pro - and antioxidant systems in blood in the patients of osteoarthritis in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Danish Scientific Journal. 2019;23(1):40-3. DOI: https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_23_1.pdf

3. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Пат. 139480 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № и 2019 06035, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1 (*Здобувачка виконала дослідження, опрацювала отримані дані статистично, здійснила аналіз та узагальнення, підготувала патент*).

4. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики тромбоцитарного гемостазу у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 139479

Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № u 2019 06034, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1 *(Здобувачка виконала дослідження, опрацювала отримані дані статистично, здійснила аналіз та узагальнення, підготувала патент).*

5. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №34/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

6. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №35/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

7. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики структурно-функціональних змін периферичних артерій у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Раціоналізаторська пропозиція №37/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ, АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2	
ІЗ УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНОГО МАРКЕРА (Огляд літератури)	31
1.1. Коморбідність, як виклик для діагнозу остеоартроз	31
1.2. Сучасні уявлення про роль артеріальної гіпертензії, цукрового діабету типу 2 у розвитку та прогресуванні остеоартрозу	33
1.3. Клініко-патогенетична роль порушень ліпідного, вуглеводного обмінів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, прозапальних цитокінів при остеоартрозі в комбінації з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2	36
1.4. Роль мінерального обміну у патогенезі ОА з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2	41
1.5. Молекулярно-генетичні аспекти впливу на розвиток та прогресування остеоартрозу за наявності коморбідних патологій	42
1.6. Якість життя пацієнтів з остеоартрозом ускладненим коморбідністю	47
1.7. Сучасні підходи до лікування остеоартрозу, який обтяжений коморбідністю	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1. Вимоги біоетики та дизайн дослідження	55
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих	58
2.3. Методи дослідження:	67
2.3.1. Методи оцінки якості життя	69
2.3.2. Методи визначення вуглеводного обміну	71
2.3.3. Методи визначення ліпідного обміну	72
2.3.4. Методи визначення мінерального обміну	74
2.3.5. Методи визначення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу	76
2.3.6. Методи визначення прозапальних показників	77
2.3.7. Методи визначення функціонального стану ендотелію	78

	20
2.3.8. Методи визначення поліморфного варіанту BsmI гена VDR	79
2.4. Спосіб лікування остеоартрозу із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2	82
2.5. Статистичний аналіз результатів	85
РОЗДІЛ 3. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2. СТАН КОЛІННИХ СУГЛОБІВ З ОБТЯЖЛИВОЮ КОМОРБІДНІСТЮ.	87
РОЗДІЛ 4. КОНЦЕНТРАЦІЯ ВІТАМІНУ D ТА СТАН МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ КОМОРБІДНИМИ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2.	94
РОЗДІЛ 5. ЛІПІДНИЙ ОБМІН, ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2	99
5.1. Порушення ліпідного обміну та стан ендотелію у пацієнтів з остеоартрозом залежно від наявності супутніх патологій	99
5.2. Порушення прозапальних показників у пацієнтів на остеоартроз залежно від наявності супутніх патологій	102
5.3. Порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у пацієнтів з остеоартрозом залежно від наявності супутніх патологій	104
РОЗДІЛ 6. ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ BSMI ГЕНУ VDR	111
РОЗДІЛ 7. ДИНАМІКА ЕФЕКТИВНОСТІ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ	123
7.1. Вплив лікування на клінічний перебіг, якість життя та функціональний стан колінного суглобу хворих з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2	125
7.2. Вплив лікування на концентрацію вітаміну D в сироватці крові, кальцій-фосфорний гомеостаз, паратиреоїдний гормон та кальцитонін з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR	132
7.3. Вплив лікування на концентрацію показників вуглеводного обміну з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR	136

7.4. Вплив лікування на ліпідний спектр крові та показники стану ендотелію з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR	138
7.5. Вплив лікування на показники запального процесу з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR	141
7.6. Вплив лікування на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR	142
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ	149
ВИСНОВКИ	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТОК А	207
ДОДАТОК Б	211
ДОДАТОК В	216
ДОДАТОК Г	221

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ- артеріальний тиск

АОЗ – антиоксидантна система захисту

ГВ – відновлений глутатіон

Г-S-T – глутатіон-S-трансфераза

ГП – глутатіон пероксидаза

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ - електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін -1

ЗХС – загальний холестерин

ЗХ ЛПВЩ – загальний холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ЗХ ЛПНЩ – загальний холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ІА – індекс атерогенності

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

ІР – інсулінорезистентність

МА пл./ер. – малоновий альдегід плазми/еритроцитів

МС – метаболічний синдром

ОА - остеоатроз

ОС – оксидативний стрес

ПЗО – практично здорові особи

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ПТГ – паратиреоїдний гормон

СРБ – С-реактивний білок

ТГ - тригліцериди

ЦД 2 – цукровий діабет типу 2

ЯЖ – якість життя

ACR (American College of Rheumatology) – Американський коледж ревматологів

НОМА-IR, % – гомеостатична модель (homeostasis model assessment)

ЯЖ – якість життя

Са – загальний кальцій

iCa – іонізований кальцій

F – фосфор

HbA1c – глікозильований гемоглобін

MOS SF-36 – Medical Outcome Study Short Form-36, коротка форма-36 визначення якості життя

NO – монооксид нітрогену

KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, травма коліна та результат остеоартрозу

ВСТУП

Актуальність теми. Найчастішим захворюванням суглобів у багатьох популяціях та однією із основних причин непрацездатності громадян є остеоартроз (ОА), який зазвичай маніфестує в осіб старше 40 років. Тому проблема ОА набула особливого значення та актуальності, що обумовлено істотною поширеністю захворювання, швидким розвитком функціональних порушень та інвалідизації осіб різного віку [5, 254].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) станом на 2019 рік зареєстровано близько 528 мільйонів осіб у світі. Зберігається схильність до зростання частоти даного захворювання [1, 247]. ОА колінного суглоба вражає 3,8% населення та очікується приріст даної патології в країнах з низьким і середнім рівнем достатку [2].

Оцінка даних державної статистики в Україні свідчить, що поширеність ОА становила 3,14 тис. на 10 тис. населення, захворюваність – 460 на 100 тис. населення, і офіційно в Україні зареєстровано більше 500 тис. хворих на ОА [3, 246]. Показник первинної інвалідизації дорослого населення внаслідок ОА становить 0,6 на 10 тис. осіб, працездатного населення – 0,7 на 10 тис. осіб [4, 5].

Проблематика ОА зростає ще й у зв'язку з його високим рівнем коморбідності. У 69,0–98,0% пацієнтів захворювання кістково-м'язового апарату супроводжуються супутніми захворюваннями інших органів, що впливає на клінічну картину, погіршує важкість стану хворого та прогноз. Вищезазначені зміни супроводжуються зниженням якості життя (ЯЖ), вищими ризиками інвалідності та високого рівня смертності. В клінічній практиці дані пацієнти потребують персоніфікованого підходу до вибору медикаментозної терапії, тому вивчення нових етіопатогенетичних чинників на сьогодні є важливим та своєчасним [3, 5, 6].

Оцінка світових наукових досліджень свідчать про більшу поширеність ОА колінних суглобів та підвищений ризик прогресування захворювання у пацієнтів з дефіцитом чи недостатністю вітаміну D [7].

Сучасні дослідження свідчать про значну поширеність в світі дефіциту вітаміну D. За даними літературних джерел, його частота становить приблизно 37% серед усього населення. Інтенсивність дефіцитного стану відрізняється залежно від країни, пори року, віку і статі, наявності коморбідності. Найнижчий показник дефіциту вітаміну D фіксується в Сполучених Штатах Америки (США) – 18% від усього населення, на відміну від країн Європейського Союзу, де дана патологія відмічається у 40% мешканців, та Африки – 34% [8]. До 2021 року в Україні також відмічалось значне поширення дефіциту вітаміну D, незалежно від віку, статі й регіону проживання [9].

На сьогодні встановлена його участь в численних біологічних процесах, а саме: обмін кальцію та фосфору, мінералізації кісток, проліферації та диференціації клітин у різних органах і системах; геномні та негеномні механізми впливу, які відповідальні за реалізацію скелетних і позаскелетних ефектів. Рецептори до вітаміну D (VDR) виявлено в ядрах і клітинних мембранах майже всіх органів і тканин людини [10]. Локалізується як у класичних органах-мішенях – кістки, нирки, кишечник, так і в понад 30-ти органах і тканинах всього організму, до прикладу: в серці, підшлунковій залозі, легенях, мозку, жировій тканині тощо [11].

Ген VDR розташований на 12 хромосомі (12q13.11) та володіє численними генотипами. На сьогодні найкраще досліджено такі поліморфізми, як: ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) і FokI (rs10735810). ApaI, TaqI і BsmI є «мовчазними» генетичними варіантами, які підвищують стабільність мРНК. Генотип BsmI (rs 1544410) локалізується в інтроні 8 і науковці пов'язують цей генотип з ОА, раком молочної залози, меланомою, системним червоним вовчаком тощо. Наукові результати щодо його зв'язку з рівнями вітаміну D у сироватці все ще суперечливі та потребують подальших досліджень [5, 12-14].

Отож, стрімке поширення ОА, обтяження його супутніми патологіями та сучасні дані щодо патогенезу розвитку зазначають необхідність пошуку нових діагностично-лікувальних підходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України за темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації – 01.12U003546 від 01.01.2012 – 31.12.2016рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації – 0117U002353 від 01.01.2017 – 31.12.2021рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації – 0122U002209 від 01.01.2022 – 31.12.2026рр.). Дисертант є співвиконавцем одного із фрагментів зазначених тем.

Мета дослідження: на підставі виявлених нових наукових даних про клініко-патогенетичні та генетичні особливості остеоартрозу, поєднаного з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу оптимізувати діагностику та розробити нові підходи до лікування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити якість життя та особливості клінічної картини у пацієнтів з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
2. Визначити рівень вітаміну D в крові пацієнтів хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 проаналізувати показники мінерального обміну.
3. Дослідити особливості вуглеводного, ліпідного, мінерального обмінів, стан про- та антиоксидантної системи, ендотелію, прозапальних показників пацієнтів з остеоартрозом обтяженим артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
4. Дослідити асоціацію та частоту поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR із перебігом коморбідного остеоартрозу.

5. З'ясувати зміни у вуглеводному, ліпідному, мінеральному обмінах, стані про- та антиоксидантної системи, ендотелію, прозапальних показників при коморбідному остеоартрозі та враховуючи поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR.

6. Патогенетично обґрунтувати та дослідити ефективність застосування холекальциферолу в комплексному лікуванні остеоартрозу із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Об'єкт дослідження: остеоартроз, поєднаний з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Предмет дослідження: якість життя хворих, особливості клінічного стану, зміни концентрації вітаміну D, вуглеводного, ліпідного спектру крові, параметри оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, прозапальних цитокінів, вміст електролітів в сироватці крові, поліморфізм гену.

Методи дослідження: загальноклінічні для вивчення анамнезу та дослідження об'єктивних даних, анкетування для оцінки функціонального стану колінних суглобів та впливу хронічних патологій на якість життя, клініко-лабораторні для визначення клінічного загального аналізу крові та сечі, біохімічні (визначення показників антиоксидантного захисту), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (інтерлейкін-6, ендотелін-1, рівень вітаміну D та паратиреоїдного гормону), імунохемілюмінесцентний метод (вуглеводний обмін, кальцитонін) молекулярно-генетичні для визначення поліморфізму BsmI гена VDR, інструментальні (рентгенологічного дослідження колінних суглобів у двох проекціях, електрокардіографія та вимірювання артеріального тиску), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів: Доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу коморбідного ОА та оцінено показники фізичного та психічного компонентів ЯЖ.

Доповнено знання про зміни у вуглеводному, ліпідному обмінах, функціональному стані ендотелію та порушень оксидантно-протиоксидантного

гомеостазу, системного запалення у прогресуванні ОА на тлі коморбідності та з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

З'ясовано роль вітаміну D у розвитку та прогресуванні ОА та оцінено стан мінерального обміну враховуючи коморбідність та поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

На підставі оцінки клініко-лабораторних даних встановлена ефективність застосування до базового лікування ОА, препарат холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці з урахуванням коморбідних патологій (артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2) та залежно від генотипу поліморфізму вказаного гена.

Практичне значення отриманих результатів. Проведене дослідження дозволило розширити розуміння про особливості формування коморбідних процесів у хворих з ОА та їх негативний вплив на прогресування, атипівість клінічного перебігу, зниження ефективності стандартизованого протокольного методу лікування, вимушена поліпрагмазія, яка часто призводить до побічних ефектів та ускладнень.

Розроблено та впроваджено в практичну медицину нові діагностичні підходи та лікування коморбідного ОА, з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальну роботу ревматологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецької обласної клінічної лікарні», комунального некомерційного підприємства «Сторожинецької багатопрофільної лікарні інтенсивного лікування» Чернівецької області, комунального некомерційного підприємства «Снятинської багатопрофільної лікарні» Івано-Франківської області, комунального некомерційного підприємства «Дунаєвецької багатопрофільної лікарні», комунального некомерційного підприємства «Городоцької міської багатопрофільної лікарні» Хмельницької області, а також у освітній процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного

медичного університету про що засвідчують акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею. Разом з науковим керівником було сформовано тему, визначено мету, завдання та методи дослідження. Самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, патентний пошук по темі дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно проведено підбір хворих згідно критеріїв включення та виключення, опитування, обстеження, лабораторна діагностика, контроль у лікувальному процесі та диспансерне спостереження після виписки із стаціонару. Самостійно провела статистичне опрацювання отриманих результатів та їх аналіз. Написала та оформила всі розділи наукової роботи. Разом з науковим керівником сформувавши практичні рекомендації і висновки. У написанні наукових праць не використовувалися дослідження, ідеї співавторів. Спільно зі співавторами здійснювали збір додаткової інформації, статистична обробка даних. Результати дослідження впроваджувалися в клінічну практику охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було представлено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни (Чернівці, 2021); 99 – ій підсумковій науково-практичній з міжнародною участю конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2018); 101 – ій підсумковій науково-практичній з міжнародною участю конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2021); в матеріалах III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 2019); III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 2019); на міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання медичної

теорії та практики» (Дніпро, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоритичної, експериментальної та практичної медицини» (Одеса, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з яких 5 статей у науковому фаховому виданні України; 2 статті у науковому виданні держав, що входять до Європейського Союзу; 7 тез у матеріалах конференцій; 2 патенти на корисну модель, 3 раціоналізаторські впровадження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 230 сторінках машинописного тексту та складається з анотацій, вступу, 8 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу ілюстровано – 30 таблиці та 24 рисунки. Список використаної літератури складається з 273 джерел, з яких 215 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ, АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ІЗ УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНОГО МАРКЕРА

1.1 Коморбідність, як виклик для діагнозу остеоартроз.

Активне старіння населення в світі, очікувано призвело до погіршення якості здоров'я та життя, адже зростає поширеність пацієнтів із множинними хронічними нозологіями [15]. Очевидно, що поєднані патології призводять до ускладнення перебігу, як основного захворювання, так і кожної патології зокрема, змінюючи класичні прояви та симптоми, подовжуючи час госпіталізації, є чинниками інвалідизації і передчасної смерті населення працездатного віку, що несе значні витрати системі охорони здоров'я [16, 17, 262]. При оцінці літературних джерел зустрічаються різні синонімічні терміни поєднання декількох патологій, а саме: «коморбідність», «поліморбідність», «мультиморбідність», «мультифакторні захворювання», «поліпатія» тощо [18-20, 261].

Частіше можна зустрітися з терміном, що увів видатний американський лікар-епідеміолог Alvan R. Feinstein – «коморбідність», що з латині трактується, як «со» – разом і «morbus» – хвороба. Науковець вважав, що поєднання двох чи більше супутніх діагнозів передбачає формування нових механізмів розвитку захворювань, атипової клінічної картини, перебігу та ускладнень, які не властиві основній патології, а також суттєвий вплив на якість і тривалість життя [16].

Коморбідні захворювання демонструють гірші показники фізичного, психічного здоров'я та вищий рівень смертності. Чинять серйозний вплив на використання медичних послуг та витрат, адже ці хворі потребують комплексного та структурованого діагностичного пошуку і терапевтичного підходу, взамін звичного ізольованого, вузькоспеціалізованого, який використовується для лікування окремого захворювання [22, 261].

Таким чином, коморбідність є викликом для науковців та лікарів, адже це

не лише поєднання декількох патологічних станів, а виокремлення спільних факторів виникнення, розуміння нових патофізіологічних механізмів розвитку захворювань, поява додаткових клінічних симптомів та синдромів, а також суттєвий вплив на якість і тривалість життя. Медичній спільноті доводиться «зрозуміти захворювання», яке обтяжене коморбідним статусом [23-25].

Поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань є найпоширенішою коморбідністю серед жінок і чоловіків [26]. У пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язового апарату частота супутніх захворювань виявляється – у 69,0–98,0% пацієнтів. Серед них, лідером з високим рівнем коморбідності є ОА [3, 6, 27-29].

ОА – найпоширеніша форма артриту і провідна кістково-суглобова патологія в усьому світі [30, 250, 255]. Згідно даних Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology – ACR) станом на 2019 рік у світі, ОА був виявлений у близько 302 млн. осіб [31, 32, 249, 252, 258].

За даними літератури, лише в 1% хворих на ОА відсутня супутня патологія. У 50% пацієнтів можуть діагностувати 3-6 супутніх діагнози, у 27% хворих – 6-9 патологій, у 19% – 1-2 захворювання та 2% – більше 9 [25, 33].

Оцінка даних свідчить, що у 57,3% випадках ОА поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ). Ці захворювання володіють тотожними етіопатогенетичними ланками, що призводять до ураження судин та суглобів. На долю цукрового діабету типу 2 (ЦД2) припадає 16,1%. Негативний вплив відбувається через індукцію окислювального стресу (ОС), надмірної стимуляції та виділення прозапальних цитокінів, активування процесу глікування та глікованих залишків у суглобовій порожнині внаслідок тривалого підвищення рівня глюкози, стимулюючи інсулінрезистентне запалення суглобів [34]. В той же час, виражений больовий синдром, обмежена здатність до фізичного навантаження, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при ОА суттєво обмежує фізіотерапевтичні дії та медикаментозну корекцію АГ та ЦД2. Унеможливорює класичну схему «діагноз – лікування» та призводить до поліпрагмазії [35].

1.2. Сучасні уявлення про роль артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу у розвитку та прогресуванні остеоартрозу

Дані Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України свідчать, що захворюваність на ОА в період з 2014 по 2017 роки становила $229,84 \pm 5,60$ випадків на 100000 населення, поширеність – $1836,23 \pm 229,19$ на 100000 населення [36]. Згідно результатів дослідження глобального тягаря захворювання (Global Burden of Disease Study 2019), поширеність ОА в світі зросла на 113,25% за 10-річний період. У 1991 році було зафіксовано – 247,51 млн., до 2019 року показник становив – 527,81 млн [37].

Статистичні показники США свідчать, що кількість хворих ОА становить близько 21 млн. осіб та відповідає 7% населення країни. Показники Англії з 1997 по 2017 роки становили 494 716 випадків клінічного ОА, що відповідає 6,8 (95% довірчий інтервал (ДІ) 6,7–6,9) на 1000 людино-роки [38].

Серед населення в Україні поширеність ОА є нижча, порівняно з світовими показниками, однак не варто виключати фактор пізнього звернення пацієнтів та недостатню діагностику серед дорослого населення.

Із старінням населення світу та негативною тенденцією до набору надмірної ваги, ОА колінного суглоба становить майже чотири п'ятих тягаря ОА [39]. В США 32,5 мільйонів дорослих страждає ОА колінних суглобів. Показники Великої Британії демонструють – 315 на 10 000 людино-років (95 % ДІ, 42–824). Дослідження С. Айюнг та ін. свідчить, що глобальна поширеність сягає 16·0%, а частота – 203 на 10 000 людино-років [95 % довірчий інтервал (ДІ), 106– 331] [40, 41].

Водночас зростання активності процесів урбанізації суспільства, що чинить передумови для розвитку тригерів, а саме: стрес, зниження рухливості, ожиріння, шкідливі звички, забруднення довкілля, підвищує актуальність проблематики АГ.

За оцінкою ВООЗ, АГ досі є одним із найважливіших модифікованих чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та першопричиною

передчасної смерті пацієнтів різного віку [42-44]. Результати статистичних показників у світі свідчать про наявність близько 600 млн хворих на АГ. В розвинених країнах світу поширеність серед дорослого населення коливається від 20 до 40% та збільшується зі зростанням віку [43, 44]. За статистичними даними МОЗ України АГ вражає 30% людей, що живуть у містах і 36% жителів сільської місцевості. В 2020 році на обліку в закладах охорони здоров'я знаходилось 11,8 млн. хворих АГ [46, 263].

Глобальною кризою охорони здоров'я двадцять першого століття залишається ЦД2. Поширеність і захворюваність показали швидке зростання діабету серед дорослого населення, однак ЦД2 все частіше зустрічається у дітей і підлітків [47, 239]. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7% від загальної популяції, після 65-ти років досягає 10-15%. Сьогодні у світі нараховується 371 млн. хворих, а до 2025 року очікується приріст показника близько 552 млн. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих [48-50].

ОА – поліетіологічна патологія, що виникає під дією механічних, травматичних, метаболічних чинників в поєднанні з генетичними, які порушують цілісність клітин хрящової тканини, субхондральної кістки, відповідно з розвитком персистуючого запалення у суглобі. Внаслідок цього виникають деструктивні зміни в суглобовому хрящі та субхондральній кістці, залучаючи суглобові (м'язи, зв'язковий апарат) та внутрішньосуглобові структури [51-56, 256].

Тривалий час, ОА вважали хворобою «зношування». Однак, станом на сьогодні, оцінка літературних даних свідчить про складну патофізіологію з ураженням кількох суглобів і суглобових структур. Твердження Міжнародного товариства дослідження ОА свідчить: «Хвороба спочатку проявляється як молекулярний розлад (порушення процесів обміну в суглобових тканинах), що супроводжується анатомічними та/чи фізіологічними розладами (деградація хряща, ремоделювання кісток, утворення остеофітів, запалення суглобів і втратою нормальної функції суглоба), які можуть завершитися хворобою» [32,

57-60].

Результати численних наукових досліджень останніх років підтверджують взаємозв'язок між ОА колінних та кульшових суглобів і високим ризиком виникнення ССЗ та подальшим розвитком гострих коронарних подій і смерті внаслідок кардіоваскулярних патологій [61]. Підвищений АТ є ключовим модифікованим фактором ризику серцево-судинних подій, що часто зустрічається у пацієнтів з ОА [62]. Наявність патофізіологічного зв'язку між АГ і ОА є ваговою причиною для детального вивчення та розуміння ролі судинної системи в розвитку патологічних змін суглобів. Наукові дослідження зазначають вплив підвищеного АТ, що обумовлений АГ, на зміни хрящової тканини колінних суглобів. Відомо, що діастолічний АТ є показником опору периферичних судин та важливим чинником збереження фізіологічної структури стінок та їх просвіту. Значні зміни структури хрящової тканини відбуваються за високих показників діастолічного АТ, порівняно з підвищеним систолічним АТ. Відповідно, ремоделювання мікроциркуляторного русла, порушення та зниження інтенсивності кровотоку субхондральної кістки призводить до порушення обміну поживних речовин і обмежує насичення клітин киснем в суглобовому хрящі. Крім того, АГ спричинює протромботичний стан, тромботична блокада мікроциркуляторного русла ще більше потенціює негативні ефекти порушення субхондральної перфузії, змінюючи субхондральну структуру кісток, стоншуючи гіаліновий хрящ, що призводить до поверхневого руйнування суглобових поверхонь [63].

Патогенетичний вплив ЦД2 на ОА здійснюється під дією хронічної гіперглікемії та інсулінорезистентності (ІР). Тривалий підвищений рівень глюкози індукує ОС, гіперпродукцію прозапальних цитокінів і кінцевих продуктів глікації у суглобових тканинах [64-66, 240]. ІР впливає як на місцевому рівні, так і системно, викликаючи запальний стан низького ступеня важкості [51, 54]. Відомо, що в хондроцитах розташовані функціональні рецептори інсуліну, які реагують на концентрацію гормону. При ОА кількість цих рецепторів зменшується. Припускається, що надлишок інсуліну, який спостерігається у

пацієнтів з ЦД2, може пошкоджувати хрящ [51, 67, 241].

Субхондральна кістка має кілька артеріальних входів та венозних виходів. Зокрема, субхондральні ділянки довгих кісток значно васкуляризовані, що свідчить про високі потреби в поживних речовинах. Однак, за наявності ЦД2 присутні суттєві патологічні зміни в судинній стінці, що призводить до значних мікроциркуляторних порушень в кістково-суглобовому апараті [64].

Хрящова тканина, на відміну від кісткової, позбавлена кровопостачання та іннервації. Тому здатність отримувати поживні речовини реалізуються субхондральною кісткою та синовіальною рідиною через порожнину суглоба. Хрящова тканина формується з гліколітичних клітин, хондроцитів, які експресують транспортери глюкози (GLUT), особливо – GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-9. Високочутливі до концентрації глюкози в середовищі та здатні адаптувати експресію GLUT за нормальних умов. Однак, при ОА адаптивні властивості хондроцитів до місцевого рівня глюкози втрачаються, що призводить до надмірного поглинання глюкози, піддаючись впливу її токсичності [51, 64].

1.3. Клініко-патогенетична роль порушень ліпідного, вуглеводного обмінів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, прозапальних цитокінів при остеоартрозі в комбінації з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

На сьогодні ОА розглядають не просто як вікова патологія, а скоріше кульмінація багатьох метаболічних і запальних детермінованих станів, які корелюються і посилюються з віком [74].

Метаболічні фактори, такі як ожиріння, ІР, дисліпідемія, ранній атеросклероз, схильність до гіперкоагуляції тощо, значно впливають на гомеостаз суглобів, сприяючи деградації хряща, змінам субхондральної кістки та синовіальному запаленню [75].

Як зазначалося в розділі 1.2, підвищення рівня діастолічного АТ при АГ та гіперглікемія, ІР при ЦД2 призводять до змін периферійного кровотоку,

порушень мікроциркуляції, що призводить до субхондральної ішемії та руйнації остеоцитів [68].

На сьогодні, активно зростає поширеність АГ, ЦД2 та дисліпідемії [69, 264]. Варто зазначити, що аномальний ліпідний обмін з ектопічним відкладанням ліпідів може слугувати тригером в розвитку та прогресуванні ОА [68]. Гіперглікемія та порушена функція інсуліну у хворих з ЦД2 впливає на зміну рівнів ліпопротеїнів та призводить до порушення атерогенезу, провокуючи вазоконстрикцію, запалення і тромбоз. Численне атеросклеротичне ураження за присутності ІР визначається частіше, ніж за нормальної чутливості до інсуліну [66, 70, 71].

Оцінка результатів систематичного огляду підтверджує припущення ролі судинної патології у виникненні та прогресуванні ОА кисті та коліна. Крім того, більшість досліджень контролювали ожиріння, дисліпідемію, АГ та ЦД2, як тригерні фактори у статистичному аналізі [76, 242].

Дисліпідемія, АГ, цукровий діабет, куріння, менопауза, похилий вік, мутація генів NO-синтази чітко асоціюється з порушенням ендотелійзалежної вазодилатації. За умов зростання рівня загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ), знижується активність ендотеліальної NO-синтази, біодоступність монооксиду нітрогену (NO), що забезпечує протизапальні, антиадгезивні, антипроліферативні властивості ендотелію та зниження рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) і призводить до формування ендотеліальної дисфункції з порушенням регуляції судинного тонуусу [71]. Патологічні зміни ліпідного обміну з проявами гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, зниження загального холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ) та підвищення атерогенних ліпопротеїдів низької щільності, впливаючи на гомеостаз внутрішнього середовища організму людини, викликає власну імунну регуляцію та призводить до хронічного запалення низької інтенсивності, ОС, що ймовірно збільшує ризик розвитку ОА та ускладнення його перебігу [66, 72].

Оцінка мета-аналізу свідчить про підвищений ризик дисліпідемії на 1,98 рази з ОА, ніж без ОА, з переважанням ОА колінного суглоба та кисті. Для ОА

колінного суглоба середня поширеність дисліпідемії становила $27,6\% \pm 1,4\%$, а зв'язок між ОА колінного суглоба та дисліпідемією був підтверджений підвищеним ризиком дисліпідемії (OR 2,27, 95% ДІ від 1,33 до 3,89) [77].

Оскільки ОА асоціюється з підвищеним артеріальним тиском (АТ) при АГ, порушенням ліпідного обміну, що призводить до розвитку атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції (ЕД). Ці патогенетичні чинники порушують кровотік, шляхом зниження артеріального притоку (наприклад, ішемія) та обструкцією венозного відтоку, порушують васкуляризацію субхондральної кістки та відповідно стають тригерами загострення ОА [78].

Вагома роль в фізіологічних та патофізіологічних процесах надається перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) та їх продукції високотоксичної субстанції – малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів. При взаємодії МА з фосфоліпідами, холестерином, білками призводить до атерогенних ефектів [73]. МА вступаючи у взаємозв'язок з ДНК, утворюючи ДНК-аддукти, взаємодіючи з N-кінцевими амінокислотами, NH_2 - фосфоліпідами, лізином, глікозамінами порушує структурно-функціональний стан молекул. Окислюючи білки хрящового матриксу призводить до біохімічних та біофізичних змін у хрящовій тканині суглобу. Крім того, підвищення рівня активних форм кисню (АФК), МА плазми та еритроцитів на тлі зниженого глутатіону відновленого (ГВ) призводить до пригнічення ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ), таких як: глутатіон-S-трансфераза (Г-S-T), глутатіон-пероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза, каталаза тощо [79-81].

АФК – це вільні радикали, до вмісту яких входять молекули кисню, гідроксильний радикал (OH^-), перекис водню (H_2O_2), супероксид-аніон (O_2^-), оксид азоту (NO^-) та гіпохлорит-іон (OCl^-). Продукування яких здійснюється мітохондріями шляхом окисного фосфорилування. Цей протиоксидантний захист поділяється на ферментативні та неферментативні антиоксиданти, а саме: супероксиддисмутаза, каталаза, ГП, ГВ, Г-S-T, параоксанази, аскорбінова кислота тощо [82, 83].

Вільний радикал монооксиду нітрогену (NO) є продуктом окислення L-

аргініну до L-цитруліну, що каталізується ферментом синтазою оксиду азоту (NOS) до трьох основних ізоформ: нейрональний NOS, ендотеліальний NOS та індукцибельна NOS, яка експресується малою концентрацією кальцію. Тригером продукування NO є відповідь на прозапальні цитокіни, ліпополісахариди, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- α , інтерферон- γ і своєю окислювальною токсичністю володіє протекторним ефектом. Завдяки своїм хімічним властивостям вільні радикали є чудовими посередниками для посилення необхідної послідовності дегенерації суглобів у всіх уражених тканинах. АФК є значущим факторами в патогенезі розвитку та порушення компенсації ОА [84].

Наявність підвищеної концентрації продуктів ПОЛ, таких як: ЗХ ЛПНЩ, NO, АФК в біологічних рідинах на тлі знижених рівнів антиоксидантних ферментів, підтверджується роль ОС в патогенезі ОА [82, 84].

В свою чергу ОС стимулює продукцію прозапальних цитокінів, впливає на нормальний процес мікроциркуляції, руйнує структуру колагену, що призводить до запуску чи подальшого прогресування руйнівного процесу в структурах суглобу [85, 245].

Запальні процеси та вплив імунної системи виявилися вагомими чинниками в патогенезі ОА, заперечуючи початкову теорію простого розладу зносу. Синовіальне запалення, що характеризується підвищеною продукцією прозапальних цитокінів і інфільтрацією імунних клітин, увічнює пошкодження тканин суглобів і сенсibiliзацію болю [85]. Крім того, хронічний запальний процес низького ступеня, що локалізується в системному кровообігу та в мікрооточенні суглоба, сприяє розвитку продегенеративного середовища, що створює сприятливі умови для прогресування ОА [87]. Медіатори запалення не тільки посилюють ерозію хряща, але й викликають взаємодію з метаболічними шляхами, постійно посилюючи патологічний каскад, що лежить в основі прогресування ОА [88, 89].

Запальні клітини крові активно стимулюють виділення запальних цитокінів. Наукові дослідження найчастіше зосереджуються на ІЛ-1 β та TNF- α , однак інтерлейкін-6 (ІЛ-6) відіграє не менш важливу роль в патогенезі ОА [90].

ІЛ-6 є цитокином, чий ефект має здатність активувати імунну систему, посилюючи запальну відповідь. Прозапальний глікопротеїн, що продукується в уражених тканинах суглобу макрофагами та імунними клітинами з клітин синовіальної оболонки, хондроцитів, остеобластів, у відповідь на ІЛ-1 β і TNF α . Складається з 184 амінокислотних залишків, який у процесі хімічна модифікація білка шляхом трансляції стає взаємопов'язаною структурою з чотирьох α -спіралей. Підвищена концентрація цитокіну буде виявлятися і в синовіальній рідині, і в сироватці крові та позитивно корелює з інтенсивністю рентгенологічних змін. У поєднанні з іншими прозапальними цитокинами, призводить до зниження продукування колагену II типу та підвищення синтезу ферментів групи матричних металопротеїназ. ІЛ-6 вважається ключовим цитокином у розвитку змін субхондрального шару кістки. ІЛ-1 β , TNF- α та ІЛ-6, стимулюючи остеобласти, здатні виробляти матричну металопротеїназу, негативно впливати на хрящ, посилювати поступову руйнацію хрящової матриці та призводити до незворотного пошкодження суглобової структури, таким чином прискорювати прогресування пошкодження суглобового хряща, що проявляється у вигляді відповідних клінічних симптомів [90-92, 253].

Гіперпродукція ІЛ-6 в патогенезі ОА індукує системне запалення та ендотеліальну дисфункцію, стимулюючи екстенсивну секрецію медіаторів запалення імунними клітинами, активуючи компоненти комплементу, посилюючи ОС і пригнічуючи експресію ендотеліальної синтази NO, що призводить до пошкодження судин, серця, нирок тощо [91, 243, 244].

Надмірне виділення прозапальних цитокінів, продуктів пероксидації, дисліпідемія формують умови для порушення рівноваги ET-1 та кінцевих метаболітів NO, що призводить до пошкодження ендотелію судин, їх спазму, підвищення загального периферійного опору, що призводить до підвищення АТ. Перерваний кровотік при АГ, порушення мікроциркуляції внаслідок впливу гіперглікемії у субхондральній кістці спричинює порушення кісткового метаболізму. Можна зробити висновок, що у пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2 за їх

коморбідності стимулюється, ускладнюється та підсилюється важкість перебігу одне одного [51].

1.4. Роль мінерального обміну у патогенезі остеоартрозу з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

Досі патогенез ОА залишається дискутабельним та суперечливим, адже остаточно не сформовано кінцевої думки щодо його шляхів виникнення та тригерних механізмів прогресування і розвитку ускладнень, що утруднює вибір діагностично-лікувального підходу та профілактичних заходів.

Раніше ОА вважався хворобою «зношування», однак на сьогодні крім старості та механічного стресу, доведено мультифакторність патології, включаючи структуру суглобів, незмінні фактори (вік, стать тощо), а також модифіковані чинники, такі як ожиріння та статус вітаміну D. До прикладу, науковці стверджують, більша кісткова маса, яка поєднана з адекватним статусом вітаміну D, може бути позитивно пов'язана з ініціацією, розвитком та прогресуванням ОА [93, 94, 96].

Оцінка світових наукових досліджень свідчить про поширеність ОА колінних суглобів та підвищений ризик прогресування захворювання у пацієнтів з дефіцитом чи недостатністю вітаміну D [95, 96, 251].

Сучасні світові показники свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D та частота становить приблизно 37% серед усього населення. Інтенсивність дефіцитного стану відрізняється залежно від країни, пори року, віку і статі, наявності коморбідності. Найнижчий показник дефіциту вітаміну D фіксується в Сполучених Штатах Америки – 18% від усього населення, на відміну від країн Європейського Союзу, де дана патологія відмічається у 40% мешканців, та Африки – 34% [8].

В Україні, станом до 2021 року відмічалось значне поширення дефіциту вітаміну D, незалежно від віку, статі й регіону проживання. Показники вірогідно зросли за час пандемії COVID-19 у 2020-2021 роки, що було обумовлено схемою лікування із активним застосуванням холекальциферолу. Однак, наразі, через

російське вторгнення в Україну, ми не можемо ґрунтовно оцінити стан дефіциту вітаміну D через зменшення кількості тестувань [9].

Вітамін D було відкрито понад 100 років тому [9]. Відомо, що в активованому стані вітамін D є метаболічно активним стероїдним жиророзчинним гормоном, що діє на клітинні рецептори, володіє різноманітними біологічними ефектами на цільові тканини. Беззаперечною є його роль у метаболізмі кальцію та фосфору в кістках, що важливо враховувати при профілактиці та лікуванні ОА. Крім того, результати досліджень свідчать, що вітамін D має переваги при багатьох несkeletalних захворюваннях, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет і рак, завдяки зменшенню запалення, антипроліферативній та антиоксидантній активності тощо [5, 97, 98].

Наукові дослідження свідчать про негативний вплив дефіциту 25(OH)D у сироватці крові на розвиток хвороб опорно-рухового апарату, ССЗ, АГ, аутоімунних захворювань, ожиріння, ЦД2, хронічну хворобу нирок, депресію тощо [99, 266]. Низькі рівні сироваткового 25(OH)D асоціюються з вираженим болем у колінних суглобах та динамічним прогресуванням рентгенологічних змін при ОА [100-102].

Висновки науковців вказують на те, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із ригідністю артерій, АГ, гіпертрофією лівого шлуночка та ЕД у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, а також у здорових людей. Вагомим чинником для розгляду участі вітаміну D у патогенезі ССЗ був зв'язок між високим АТ і рівнем 25(OH)D [103].

Вважається, що дефіцит вітаміну D може відігравати значну роль у контролі глікемії та розвитку ускладнень діабету у пацієнтів із ЦД2 [104-106]. Оцінка численних досліджень свідчить про взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і мікросудинними ускладненнями, а саме: діабетична ретинопатія, нейропатія, нефропатія та діабетичні виразки на стопі [103].

При проведенні аналізу вітчизняних та наукових праць бачимо вплив дефіциту чи недостатності вітаміну D на стан психічного здоров'я із зниженням ЯЖ, на перебіг ЦД2 (з макроваскулярними та мікросудинними ускладненнями),

метаболический синдром, повышенный риск ожирения, повышения АТ, дислипидемии, негативный гликемический контроль, заболевания опорно-двигательного аппарата [107-111].

Витамин D играет основную роль в гомеостазе кальция и фосфора, и его концентрация регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) [112]. Кроме того, несколько авторов описали концепцию функционального дефицита витамина D, что характеризуется вторичным гиперпаратиреозом, который относится к повышенным уровням ПТГ в сочетании с низкими уровнями витамина D [113].

Отсюда, в случае недостаточности или дефицита витамина D происходит компенсаторное повышение секреции ПТГ для сохранения уровня кальция в пределах физиологической нормы. Однако, на фоне длительного снижения концентрации витамина D развивается относительная резистентность к ПТГ, снижается концентрация кальция и развивается гиперфосфатемия. С увеличением дефицита витамина D интенсивность секреции ПТГ возрастает, формируется резистентность к оптимизации кальциемии, а также развитием гипофосфатемии и соответственно снижению уровня кальцитонина [114].

1.5. Молекулярно-генетические аспекты влияния на развитие и прогрессирование остеоартроза в присутствии коморбидных патологий.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что витамин D оказывает положительный эффект на синтез протеогликанов в структуре суставного хряща, влияя на его метаболизм и функции костей, мышц. Соответственно при поражении суставного хряща, кости и мышц вокруг сустава при ОА, возникает потребность в восполнении дефицита витамина D [128, 131, 132].

В ядрах и клеточных мембранах почти всех органов и тканей человека выявлены рецепторы VDR к витамину D [115]. Остеоциты также содержат на себе рецепторы VDR [116, 117], что обеспечивает прямое влияние витамина D на костный метаболизм. Экспрессия рецепторов VDR в остеобластах может регулироваться не только витамином D, а также: ПТГ, глюкокортикоидами, трансформирующим фактором роста β , эпидермальным фактором роста,

кальцитоніном тощо [118].

Важливу роль у метаболізмі кальцію та фосфору, а також мінеральному гомеостазі відіграють вітамін D, рецептори VDR та ген VDR. Увага зростає щоразу, коли з'ясовується їх причетність до розвитку, прогресування та ускладнення цукрового діабету, ССЗ, хвороб кісткової системи, раку тощо [119].

Ген, що кодує VDR на хромосомі 12q13.11, охоплює приблизно 75 кб і містить 14 екзонів. Відомо понад 470 генетичних мутацій або одонуклеотидних поліморфізмів (SNP). Найбільш значущими та широко вивченими SNP VDR є TaqI (rs731236, екзон 9, +65058 T > C), ApaI (rs7975232, інтрон 8, +64978 C > A), FokI (rs2228570, екзон 2, +30920 C > T), і BsmI (rs1544410, інтрон 8, + 63980 G > A), які тим чи іншим чином пов'язані з ризиком ОА, АГ та ЦД2. Відповідно до свого розташування генетичні варіанти VDR можуть впливати як на стабільність мРНК, так і на швидкість транскрипції гена VDR [120, 268].

Вважається, що гени, які контролюють рівень вітаміну D, у 30-50% відповідають за коливання АГ [121]. Оцінка наукових досліджень свідчить, що сироватковий рівень 25-гідроксивітаміну D у пацієнтів з АГ ($20,36 \pm 1,06$ нг/мл) значно нижчий, ніж у групі контролю ($45,26 \pm 3,801$ нг/мл) ($p < 0,001$), що корелює з попередніми даними. Відповідно можемо припускати, що зниження рівня фізіологічної норми 25-гідроксивітаміну D у крові може слугувати фактором ризику АГ у населення [122].

В проведеному дослідженні серед населення Індії, було виділено два поліморфізми, що впливають на молекулярну передачу сигналів VDR: Fok I (C > T, rs2228750) у першому кодуєчому екзоні, який підвищував транскрипційну активність білка VDR та BsmI (A > G, rs1544410) в останньому інтроні, впливав на стабільність мРНК VDR. Крім того, науковці зробили висновки про вплив генетичних змін VDR на ефективність дії вітаміну D та створення сприяючих умов для розвитку ССЗ. Зокрема, алель BsmI B тісно асоціювали з АГ [123, 124].

Ряд клініко-експериментальних праць підтверджують взаємозв'язок поліморфізмів гена VDR із високим ризиком виникнення АГ. Дослідження, що було проведено в Іспанії у хворих чоловічої статі з АГ виявляли вищий САТ з

генотипом СС поліморфізму BsmI (rs1544410), ніж генотипи ТС або ТТ. Пацієнти корейської популяції з алелем Т поліморфізму BsmI мали вищі показники САТ і ДАТ та підвищений ризик АГ, порівняно з генотиповими варіантами СС. Також зазначається зв'язок поліморфізмів BsmI та FokI з гіпертензією серед американських чоловіків. Загалом усі ці дані свідчать про участь поліморфізму гена VDR у АГ [121, 122, 125].

Генотип BsmI (rs 1544410) гена VDR локалізується в інtronі 8, нуклеотидна заміна від А до G, володіє впливом на стабільність транскрипту. З іншими поліморфізмами знаходиться в нерівноважному зв'язку. Науковці пов'язують цей генотип з ОА, раком молочної залози, меланою, системним червоним вовчаком тощо та швидше за все, це є результатом цього явища [124, 126-128].

Крім того, наукові дослідження надають докази, потенційного генетичного фактора (асоціації поліморфізмів VDR) із підвищеним ризиком розвитку ЦД2. Ген VDR експресується в клітинах підшлункової залози, порушення його сигнального шляху може вплинути на секрецію інсуліну [129, 130]. Оскільки вітамін D регулює гени, пов'язані з метаболізмом глюкози, за його недостатності виявляється зниження регуляції її метаболізму і порушення вуглеводного обміну, та є одним із тригерних механізмів розвитку ЦД2, тому забезпечення нормального рівня вітаміну D є важливим завданням [122, 123].

При проведенні перехресного дослідження здорових дітей та підлітків Ірану, вивчали поліморфізм BsmI гена VDR та метаболічні компоненти, індекс резистентності до інсуліну. Результати продемонстрували послідовний зв'язок між поліморфізмом VDR-BsmI та індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) і співвідношенням інсуліну до глюкози та індексом резистентності до інсуліну [134]. В проспективному дослідженні випадок-контроль було зроблено висновки, що зниження рівня вітаміну D і генетичні поліморфізми гена VDR були пов'язані з ризиком ЦД2. Частота основного алеля G rs2228570 була вищою у пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж у контрольній групі [135-138].

Підтвердження попередніх висновків було в єгипетському дослідженні, де

також виявляли зв'язок між поліморфізмом BsmI гена VDR та генетичною схильністю до ЦД 2. Генотип Bb був вищим у групі ЦД2 (42,5%) порівняно до групи контролю (12,5%), а генотип bb був вищим у групі ЦД2 (7,5%), ніж у групі контролю (5%). Алель b була вищою в групі ЦД 2 типу (28,8%), ніж у контрольній групі (11,3%). Алель bb була несприятливою, порівнюючи з алеллю BB, на 2,475 (ДІ = 0,46–13,09). Алель b свідчила про високі ризики, ніж алель B на 3,18 (ДІ = 1,47–6,90) [129, 139, 267].

Оскільки вітамін D має важливу роль в підтриманні гомеостазу кальцію через зв'язування з його рецептором, більшість досліджень показали, що існує сильний зв'язок між поліморфізмом гена VDR та мінеральною щільністю кісткової тканини [128]. При ОА визначається підвищена експресія VDR в хрящі порівняно до здорового. Крім того активніше виявляється в гіпертрофованих і проліферуючих хондроцитах. Експресований хондроцитами рецептор вітаміну D приєднуються з високим вмістом матриксних металопротеїназ -1, -3 -9, сприяючи деградації колагену II, IX типу та призводячи до обширних ерозій та деградації субхондральної кістки. Тому, важливо дотримувати фізіологічний рівень вітаміну D для зв'язку з рецептором вітаміну D та запобігання руйнівного впливу на суглобовий хрящ [140].

За опублікованими результатами «випадок-контроль» було продемонстровано сильний зв'язок поліморфізму гена VDR (rs10735810, rs7975232, rs731236 і rs1544410) з виникненням ОА в популяції, що досліджувалася. Значну асоціацію поліморфізму гена виявляли також у населення Єгипту (rs7975232, rs731236 і rs1544410), Франція (rs10735810), Канада (rs10735810), Туніс (rs10735810) [141]. Однак у населення Китаю не повідомлялося про зв'язок між ОА та поліморфізмом гена VDR [142].

У дослідженні в якому брали участь фінські жінки, з рентгенографічними змінами кистей 2-4 ступеню отримали висновки, що справді може існувати зв'язок між поліморфізмами VDR Apa I і Taq I та ризиком симетричного ОА. Генотип VDR aa, який асоціюється з високою кістковою масою мав майже удвічі більші шанси на розвиток ОА порівняно з генотипом AA, який асоціюється з

меншою кістковою масою [143].

Вітчизняне дослідження свідчить, що за наявності патологічного генотипу BB гена VDR у хворих на ОА молодого віку, обтяженим ожирінням обумовлює тяжкий перебіг захворювання та раннє формування остеопенічних станів [144].

Дослідження, що проводилося в Індії отримано висновки, що у пацієнтів з гонартрозом і поліморфізмом гена VDR TaqI (Tt і TT) на тлі недостатнього рівня вітаміну D (< 50 нмоль/л) після лікування інтенсивність больового синдрому знижувалася і покращувався загальний стан за оцінкою показників WOMAC [145].

Спільної думки щодо ролі гену VDR в патогенезі ОА досі не сформовано, адже вплив поліморфізмів відрізняється в популяціях. Оцінка літературного пошуку настановує на проведення подальших досліджень, аби зрозуміти роль гену в патогенезі серед населення України.

Сучасна медицина направлена на ідентифікацію персоніфікованих аспектів захворювань та вивчення генетичних особливостей розвитку і прогресування. Ці знання дадуть можливість розпізнавати ОА на ранніх стадіях і застосовувати своєчасні діагностично-терапевтичні заходи. Вивчення генетично-молекулярних аспектів перебігу ОА за його коморбідного перебігу дозволить покращити ранню діагностику, прогнозування тяжкості перебігу ОА з урахуванням метаболічних та імунологічних чинників, а також розглянути можливу залежність ефективності лікування від поліморфізму гена [146].

1.6. Якість життя пацієнтів з остеоартрозом ускладненим коморбідністю.

Проблематика ОА ускладнюється не лише больовим синдромом, структурними та функціональними обмеженнями, втратою рухливості, інвалідністю, а також впливом хвороби на соціальні зв'язки, стосунки, емоційне благополуччя та зниження ЯЖ. Вимірювання ЯЖ при ОА колінного суглобу збільшується в дослідженнях і клінічній практиці, але воно все ще не є рутинним [147].

ЯЖ стала важливою концепцією та ціллю для досліджень і практики в галузі охорони здоров'я та медицини. Проблеми, що виявляються при оцінці результатів показників ЯЖ пацієнтів, можуть сприяти модифікації та покращення лікування, догляду, профілактики та виявити методи лікування, які не приносять користі. Опитувальники ЯЖ сприяють визначенню кола проблем, які можуть вплинути на пацієнтів та все частіше використовується як кінцева точка в клінічних дослідженнях [148].

Оцінка великого перехресного когортного дослідження типу «випадок-контроль», яке проводилося у Швеції (BISCUITS – «Тягар хвороби та лікування хронічного болю в попереку та остеоартриту»), метою якого є опис багатовимірного тягара ОА та його тригерних механізмів свідчать, що пацієнти з вираженим больовим синдромом мають більше супутніх захворювань. Крім того, науковці зробили висновки, що хворі на ОА схильні до коморбідності та мають нижчу ЯЖ [149].

Методом скринінгу виявлено, що кожен другий хворий з хронічним захворюванням внутрішніх органів має ОА, тому увага науковців прикута до питань коморбідності та її впливу на перебіг захворювання та задоволення пацієнта ЯЖ [150]. Для оцінки цього показника створено численні опитувальники, однак найпоширенішим та зручним є MOS SF-36.

ЯЖ пацієнтів з ОА дуже важливий критерій та визначається, в першу чергу, наявністю та вираженістю клінічних скарг, функціональної активності. Часто ці критерії дуже складно виміряти. Для об'єктивного оцінювання стану ЯЖ пацієнтів з ОА колінних суглобів застосовують спеціалізований опитувальник KOOS (травма коліна та результат ОА), який широко використовується при даній нозології, зокрема для оцінки функціональної недостатності суглобів (ФНС) та ефективності терапевтичної корекції чи оперативного втручання.

У контексті старіння населення, збільшення тривалості життя та відповідно частки людей похилого віку, створюється підґрунтя для економічного та соціального тягара. Поліпшення ЯЖ стає пріоритетним за будь-яких втручань та лікування ОА старіючого населення. Тому важливим є рутинне застосування

опитувальників в клінічній практиці лікарів [149].

Беручи до уваги вищевикладене, можна зробити висновки, що науковцями ведеться активна робота над пошуком терапевтичних чинників, які матимуть спроможність впливати, як на антиоксидантні механізми, дисліпідемію, інсулінорезистентність, ендотеліальну дисфункцію, прозапальні показники, мінеральний обмін із урахуванням особливостей генетичних маркерів та коморбідності.

1.7. Сучасні підходи до лікування остеоартрозу, який обтяжений коморбідністю.

Вітамін D, який всебічно вивчають більше 30 років, залишається суперечливим та активно обговорюваним, адже розуміння його ролі в підтримці гомеостазу розширюється. Виявляється більше нозологій, патогенез яких супроводжується впливом його дефіциту, широким спектром проявів і суттєвим чинником занепокоєння світової наукової спільноти в галузі охорони здоров'я. На сьогоднішній день, часто зустрічається термін «пандемія дефіциту вітаміну D», що змушує знову повертати деталізований аналіз його впливу на здоров'я населення [151, 257, 259].

Природний шлях утворення вітаміну D здійснюється в кератиноцитах шкіри людини, де відбувається реакція перетворення 7-дегідрохолестерину (попередник холестерину) в превітамін D₃. Оскільки він є термодинамічно нестабільною молекулою, то неферментативною реакцією із залученням енергії УФ-В 290–315 нм випромінюванням, ізомеризується у вітамін D₃. Далі метаболізується в 1,25(OH)₂D₃ та діє як високоафінний ліганд для транскрипційного фактора VDR, тобто впливає на епігеном і транскриптом.

Однак, в осінньо-весняний період (орієнтовно з жовтня до квітня) УФ-В компонент сонячного світла, що досягає поверхні, є занадто низьким для синтезу вітаміну D₃. Переважна діяльність населення в приміщеннях призвела до потреби компенсації мікроелемента шляхом спеціалізованого дієтичного харчування або доповнювати таблетовано. В більшості випадків населення не

дотримується збалансованого харчування, з достатнім вмістом вітаміну D, тому для запобігання дефіциту рекомендується приймати профілактичну дозу 25 мкг (1000 МО) вітаміну D₃ в осінньо-зимовий період. Однак, слід лабораторно контролювати рівень сироваткового вітаміну D та мінеральний обмін, адже тривале передозування вітаміну D₃ чи його метаболітів може спричинити гіперкальціємію та кальцифікацію тканин [152].

Проаналізувавши та оцінивши літературні дані щодо впливу вітаміну D на суглобовий хрящ й патогенетичну роль у розвитку ОА та здатність до корекції структурних і функціональних порушень суглобів, полегшення клінічних проявів з'являється потреба в поглибленому вивченні проблематики [153, 260]. Адже вітамін D володіє здатністю регуляції мінерального, ліпідного обмінів, впливає на синтез білків, ферментів та гормонів, бере участь в процесах енергетичного обміну, проліферації та диференціації клітин, пригнічення ангиогенезу, впливає на синтез інсуліну, пригнічення реніну, входить до процесу синтезу кателіцидину та активно залучений в функції імунної, СС, нервової, м'язевої, кістково-скелетної систем тощо [154].

Для зручності та уникнення похибок підбору дози вітаміну D, доцільно представити окремо профілактичні та лікувальні дози вітаміну D:

Таблиця 1.1

Профілактичні дози вітаміну D [98, 155-157].

Вік пацієнта	Рекомендована добова доза (МО)	Рекомендована Інтермітуюча доза	Верхня допустима добова доза (МО)
Немовлята < 6 місяців	400-600	-	1000
Немовлята 6 -< 12 місяців	600-800	-	1000
Діти 1-10 років	600-1000	-	2000
Підлітки 11 -< 18 років	800-2000	25000 МО 2-5 тижнів	4000
Дорослі 18 -< 75 років	1000-2000	25000 МО 2-4 тижня	4000
Дорослі ≥75 років	2000-4000	25000 МО 1-2 тижня	4000

МО-Міжнародна одиниця

Таблиця 1.2

Терапевтичні дози вітаміну D [98, 155-157].

Вік пацієнта	Рекомендована добова доза та тривалість	Рекомендована інтермітуюча доза та тривалість
<i>Рівень 25ОН-D < 25 нмоль/л</i>		
Немовлята < 1 місяця	1000 МО/добу 3 місяця	-
Немовлята 1-< 12 місяців	2000 МО/добу 3 місяця	-
Діти 1-< 11 років	3000-6000 МО/добу 3 місяця	-
Діти 11-< 18 років	6000 МО/добу 3 місяця	50000 МО/добу 1,5-2 місяця
Дорослі	6000 МО/добу 3 місяця	50000 МО/добу 1,5-2 місяця
<i>25ОН-D рівні 25-75 нмоль/л</i>		
Немовлята < 1 місяця	При попередньому прийомі препаратів вітаміну D збільшити дозу в 1,5-2 рази	-
Діти 1-10 років	Відсутність попереднього прийому препаратів вітаміну D: найбільша профілактична доза для вікової групи	-
Діти 11-18 років	Тривалість 2 місяці	25000 МО/тиждень 2 місяця
Дорослі	Якщо раніше приймали препарати вітаміну D: збільшити дозу в 1,5-2 рази. Без попереднього прийому препаратів вітаміну D: найбільша профілактична доза для вікової групи 2-3 місяця	50000 МО/тиждень 2 місяця

МО-Міжнародна одиниця

У випадку передозування необхідно припинити або зменшити вдвічі дозу холекальциферолу. Інтоксикаційний синдром – надзвичайно рідкісний стан, однак за наявності гіперкальціємії застосування препарату слід припинити та розпочати лікування гіперкальціємії [155-157].

Епідеміологічно та на рівні втручання, вплив вітаміну D на ОА не зрозумілий і може відрізнятися залежно від важкості. Зв'язок між вітаміном D і ОА під час розвитку та прогресування досі суперечливий і піддається численним дискусіям. Рандомізовані контрольовані дослідження щодо впливу добавок вітаміну D на прогресування ОА колінного суглоба та пов'язаних з ним симптомів було узагальнено в кількох мета-аналізах. У дослідженні Гао та ін. (2017), до якого входили 1136 пацієнтів та приймали холекальциферол у дозі

800–2000 МО щодня або 50 000–60 000 МО щомісяця, спостерігалось зниження больового синдрому за шкалою WOMAC: бал – 1,65 (95% ДІ від – 2,16 до – 1,14) з 2000 МО/день та підвищувалася функція WOMAC: бал -1,87 (95% ДІ - 2,58 до - 1,17) з 2000 МО/день. Не виявлялося впливу на жорсткість за WOMAC та не було діагностовано впливу на об'єм хряща великогомілкової кістки [158].

Систематичний огляд та мета-аналіз Діао та ін. (2017) застосовуючи препарат холекальциферолу у дозі 800–2000 МО щодня або 50 000–60 000 МО щомісяця теж виявляли зниження больового синдрому за WOMAC: стандартизована середня різниця (SDM) -0,32 (95% ДІ від – 0,63 до – 0,02), але не виявляли змін в об'ємі хряща великогомілкової кістки чи ширину суглобової щілини, незалежно від базового рівня вітаміну D [159].

Beaudart та ін. (2020) застосовували препарат вітаміну D у тих самих дозах і виявляли зниження болю SDM -0,31 (95% ДІ від – 0,56 до – 0,06) та підвищення функції за WOMAC: SDM -0,30 (95% ДІ від – 0,49 до – 0,11) [160]. У дослідженнях Чжао та ін. (2021), 6 рандомізованих клінічних досліджень, (n = 1599), виявляли зниження болю SDM - 0,32 (95% ДІ від – 0,63 до – 0,02), підвищення функцій SDM -0,34 (95% ДІ від – 0,60 до – 0,08) та жорсткості за WOMAC SDM -0,13 (95% ДІ від – 0,26 до – 0,01), без впливу на об'єм та ширину суглобової щілини [161].

Мат'є та ін. (2022) пропонували 2000 МО щодня або 50000-60000 МО щомісяця і підтвердили вищеописані результати зі зниженням больового синдрому SDM -0,20 (95% ДІ від – 0,35 до – 0,04) та підвищенням функції SDM – 0,44 (95% ДІ від – 0,80 до – 0,09) [162].

За даними Інституту медицини, верхня межа безпеки прийому вітаміну D становить 4000 МО/день. Проблематика безпеки стосуються дози вітаміну D, результатів концентрації сироватки крові та виділення кальцію із сечею, графік введення та цільова популяція (наприклад, надлишок вітаміну D проти дефіциту, ожиріння, супутні захворювання). Оцінка дозування та ефективність продемонстрована в рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів похилого віку, яким було рекомендовано приймали високі дози вітаміну D3

3000–4000 порівняно з 400–1000 МО /день протягом 12 місяців і отримали зниження захворюваність на гострі респіраторні інфекції, профілактику падінь та зниження кількості переломів [163, 164].

Звісно, залишається ще багато питань щодо впливу вітаміну D на патогенез захворювань, зважаючи на складнощі медицини сьогодення у вигляді коморбідності та особливості генетичного контролю концентрації сироваткового вітаміну D. Все це вимагає подальшого вивчення та проведення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань для розроблення сучасних та досконалих схем діагностики та лікування з дозами та кратністю враховуючи генетичні маркери.

Отже, ОА є важливою проблемою серед захворювань опорно-рухового апарату, значно порушує ЯЖ та часто призводить до інвалідизації населення працездатного віку, що суттєво впливає на економічне навантаження держави та охорони здоров'я. Таким чином, провівши оцінку експериментальних та клінічних даних, які наведено в огляді літератури про наявність у вітаміну D не лише здатності регуляції обміну кальцію та фосфору, але й перспективний до дослідження антиоксидантний, метаболічний, імуномодулюючий, протизапальний ефекти, дає нам шанс зменшити важкість перебігу, сповільнити прогресування ОА у пацієнтів із коморбідністю та несприятливим генотипом поліморфізму BsmI гену VDR.

Висновки до розділу: Проблема ОА, незважаючи на активне її вивчення, залишається надзвичайно актуальною, що обумовлено старінням населення, збільшення тривалості життя та відповідно частки людей похилого віку. Крім того, ОА належить до захворювань із найбільшим ризиком коморбідності, що погіршує його перебіг та ускладнює терапевтичний підхід. Враховуючи особливості патогенезу даної патології (генетичних особливостей розвитку, оксидативний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності, порушення мінерального обміну тощо) препарат холекальциферолу у комбінації з основним

лікуванням є перспективним біохімічним агентом для досягнення терапевтичного ефекту.

Матеріали, що наведені у Розділі 1, відображені в публікації:

1. Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та комбінована патологія: особливості патогенезу (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6 №6 (34): 26-33. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.026>.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вимоги біоетики та дизайн дослідження.

Дисертаційна робота виконувалася на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та є фрагментом НДР кафедри. Для вирішення поставлених у роботі завдань дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення 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) [165]; Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2013 рр.) [166]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997) [167]; Міжнародними етичними рекомендаціями щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей, що розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) у співпраці з ВООЗ [168].

Карта обстеження пацієнта та формуляр інформованої згоди, як і саме дослідження були схвалені Комісією з біологічної та медичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

На першому етапі нашого дослідження було відібрано 110 хворих на ОА колінних суглобів I-III рентгенологічної стадії за Kellgren-Lawrence [169]. та були розподілені на такі групи: I група – 30 пацієнтів з ОА без супутньої патології; II група – 40 хворих на ОА та АГ; III група – 40 хворих на ОА, АГ та ЦД2, а також 30 практично здорових осіб (ПЗО), що формували групу контролю.

Встановлення діагнозу, обстеження, лікування здійснювалося згідно Наказу МОЗ України від 12.10.2006 року №676 «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).

Наказу МОЗ України від 12.09.2024 року № 1581 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» та рекомендацій Української асоціації кардіологів, Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC).

Наказу МОЗ України від 24.07.2024 року № 1300 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих» та посилаючись на рекомендації Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету.

Діагнози коморбідних патологій (АГ та ЦД2) були підтверджені профільними спеціалістами.

Зважаючи на мету та завдання наукового дослідження пацієнти долучалися згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення: вік пацієнта старше 18 років, яким виставлено діагноз первинний ОА рентгенологічної стадії I-III [169] із поєднаною патологією, а саме: АГ I-II стадії, 1-3 ступеня [170], ЦД2 легкого та середнього ступеня тяжкості, компенсований [170], отримання інформованої згоди перед початком участі в дослідженні.

Критерії виключення: вторинний ОА; перенесений в анамнезі гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців або нещодавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності; гостра серцева недостатність; хронічна серцева недостатність II-IV класів за NYHA; цукровий діабет інсулінозалежний; ЦД 2 важкого ступеня в стадії декомпенсації; АГ III стадії, зляквісна неконтрольована АГ; хронічна печінкова недостатність; хронічна ниркова недостатність; дихальна недостатність II-III ступеня; хворі з онкологічними захворюваннями; наявність психічних розладів; пацієнти, у яких було проведено оперативне втручання впродовж останніх 4-х тижнів; особи, що зловживали

наркотиками та алкоголем в анамнезі; ВІЛ-інфіковані пацієнти; вагітність та лактація; відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

На другому етапі дослідження пацієнтам було проведено наступні діагностичні методи:

1) огляд медичної документації, надання опитувальників MOS SF-36 (коротка форма-36 визначення якості життя) та KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, стан колінного суглоба та його вплив на якість життя і здатність до повсякденних функцій), збір анамнезу хвороби та життя, опитування скарг на момент госпіталізації;

2) об'єктивне обстеження: огляд та пальпація ураженого колінного суглобу; визначення недостатності функції за загальноприйнятою методикою; крепітації (поклавши долоню на суглоб, іншою рукою здійснювали на ньому пасивні рухи); оцінювали вираженість хрусту в колінних суглобах за трибальною системою; деформацію, де 1 – обмеження об'єму рухів, 2 – осьова деформація, 3 – порушення контакту суглобових поверхонь.

3) лабораторне визначення показників загального аналізу крові, групи крові та Rh-фактору, основні біохімічні показники, вуглеводний обмін (глюкоза, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін, НОМА-IR), ліпідний обмін (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), загальний холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ), загальний холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ), індекс атерогенності (ІА)), мінеральний обмін (кальцій загальний (Са), кальцій іонізований (iCa), фосфор (F), кальцитонін, паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін D); показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (малоновий альдегід плазми (МА пл.) та еритроцитів (МА ер.); глутатіон відновлений (ГВ); глутатіон пероксидаза (ГП); глутатіон-S-трансфераза; (Г-S-T)); ангиогенезу (оксид азоту (NO) та ендотелін-1 (ЕТ-1)); рівень цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), С-реактивний білок (СРБ), лейкоцити (Лей), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); визначення поліморфізму Bsm1 гена VDR.

4) інструментальні методи дослідження: вимірювання АТ, рентгенографія, електрокардіографія (ЕКГ).

На третьому етапі дослідження було проведено розподіл пацієнтів на підгрупи та сформовано схему, кількість та кратність застосування холекальциферолу. I група була розділена на підгрупи 1 (n=20) та 2 (n=10); II група – на підгрупи 3 (n=20) та 4 (n=20); III група – на підгрупи 5 (n=20) та 6 (n=20). Пацієнти підгруп 1, 3, 5 – отримували до базового лікування препарат холекальциферолу; підгрупи 2, 4, 6 – отримували базове лікування.

Для створення групи контролю було відібрано 30 ПЗО, які репрезентативні за статтю.

Четвертий етап здійснили повторний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників та оцінили стан колінних суглобів та їх вплив на ЯЖ і повсякденне функціонування (за даними опитувальників MOS SF-36 та KOOS), проаналізували отримані результати через 3 місяці у всіх підгрупах, що приймали та не приймали препарат холекальциферолу до базового лікування.

Було здійснено статистичну обробку отриманих результатів. Оцінено отримані дані та обґрунтовано висновки і практичні рекомендації.

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Керуючись критеріями скринінгу, для дослідження було відібрано 110 хворих на ОА віком від 37 до 83 років (у середньому $65,72 \pm 2,2$). Опираючись на дані рекомендацій комітету експертів ВООЗ, де молодий вік – 25-44 роки, середній – 44-60 років, похилий – 60-75 років, старечий – 75-90 років, отримуємо наступний розподіл: у I групі було 3 пацієнтів молодого віку, 8 – середнього віку, 18 хворих – похилого віку та 1 хворий – старечого віку; у II групі було 11 хворих середнього віку, 20 хворих похилого віку та 9 хворих старечого віку; у III групі було 8 хворих віком 44-60 років, 19 хворих віком 60-75 років та 13 хворих віком 75-90 років.

Детальний розподіл обстежених хворих за віком наведено на рисунку 2.1.

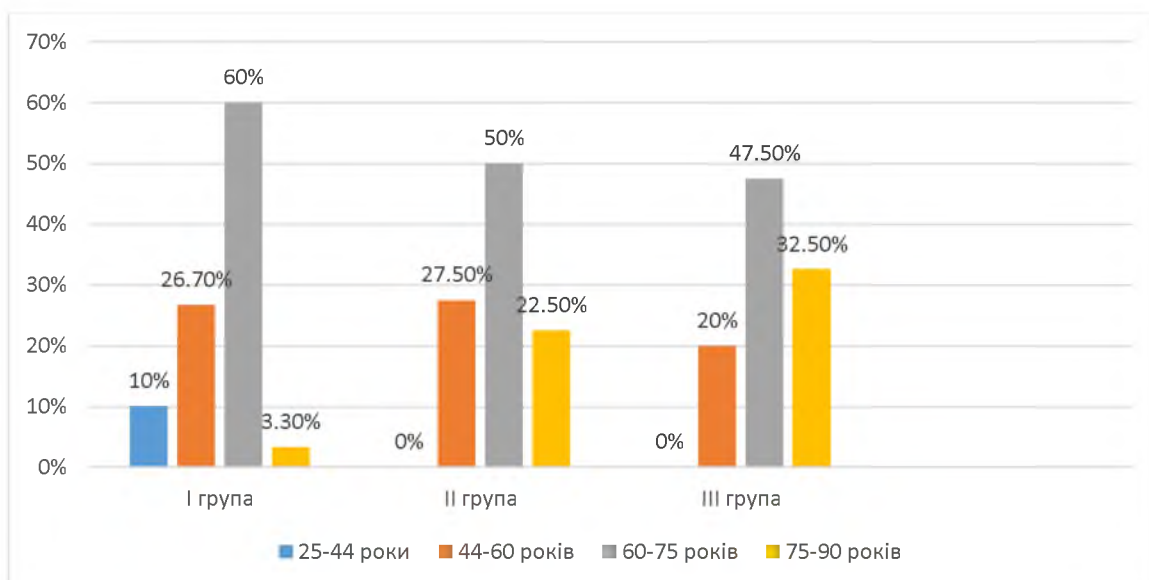


Рис. 2.1. Розподіл хворих на остеоартроз із коморбідністю за віком.

Серед обстежених частка пацієнтів молодого віку становила 2,73%, середнього – 24,55%, похилого – 51,82% та старечого – 20,9%. Згідно наведених даних бачимо переважання середнього та похилого віку.

Серед хворих було 27 чоловіків (24,55%) та 83 жінок (75,45%). Встановлено переважання похилого віку хворих на ОА серед жіночої статі 56,63% та середнього віку серед чоловіків 40,74%.

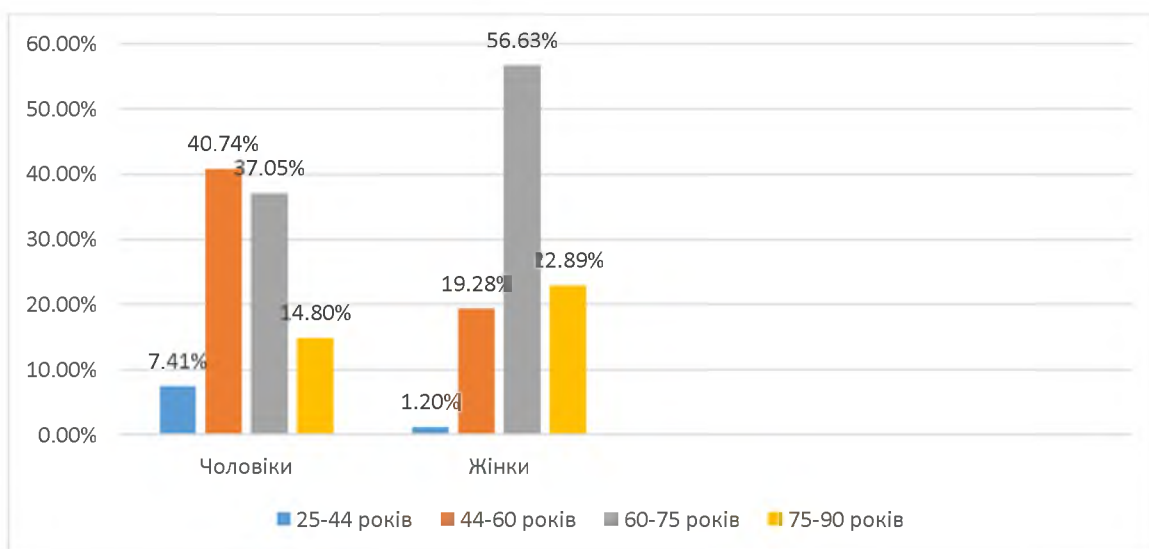


Рис. 2.2. Розподіл хворих на остеоартроз за віком та статтю.

Крім того, визначали середній вік пацієнтів та тривалість їхнього основного захворювання відповідно розподілених груп за наявної коморбідної патології та отримали наступні показники (табл. 2.1.):

Таблиця 2.1.

**Клінічно-демографічні показники хворих на ОА у поєднанні з
супутніми патологіями (n; %; M±m)**

Показники		I група (n=30)	II група (n=40)	III група (n=40)
Вік		58,9±2,2	68,1±1,5*	69,0±1,8*
Стать n (%)	Ж	22 (75,9%)	31 (77,5%)	30 (75%)
	Ч	8 (24,1%)	9 (22,5%)	10 (25%)
Тривалість захворювання, роки		6,2±0,9	9,3±0,9*	9,0±0,9*

Примітка. * вірогідність різниці параметрів відносно I групи без супутньої патології (p<0,05).

Згідно з представлених даних видно, що зі зростанням віку збільшуються ризики приєднання коморбідної патології. Для пацієнтів з ізольованим ОА I група був притаманний середній вік. Пацієнти із супутніми патологіями належали до категорії похилого віку. Показники тривалості захворювання переважали в групах II та III.

Оцінюючи результати загальних відомостей пацієнтів можемо відмітити, що на ОА хворіють люди середнього та похилого віку. Якщо звернути увагу на середню тривалість захворювання у всіх групах, то можна зробити висновки про дебют захворювання у період середнього, працездатного віку. Що черговий раз підтверджує стурбованість медичної та наукової спільноти про необхідність своєчасної діагностики та пошук модернізованих шляхів лікування. Від 2022 року в настановах National Institute for Health and Care Excellence зазначено про необхідність проведення діагностичного пошуку в осіб віком ≥ 45 років, що страждають на суглобовий біль та ознаками ранкової скутості. [172].

Щодо гендерного розподілу між групами, то він був майже однаковим з переважанням жіночої статі. Дані, що ми отримали співзвучні з численними дослідженнями та висновками літератури. Згідно висновків популяційного

дослідження захворюваність на ОА вдвічі вище серед жінок, що пояснюється анатомічними, кінематичними особливостями колінних суглобів та гормонального впливу [173, 248].

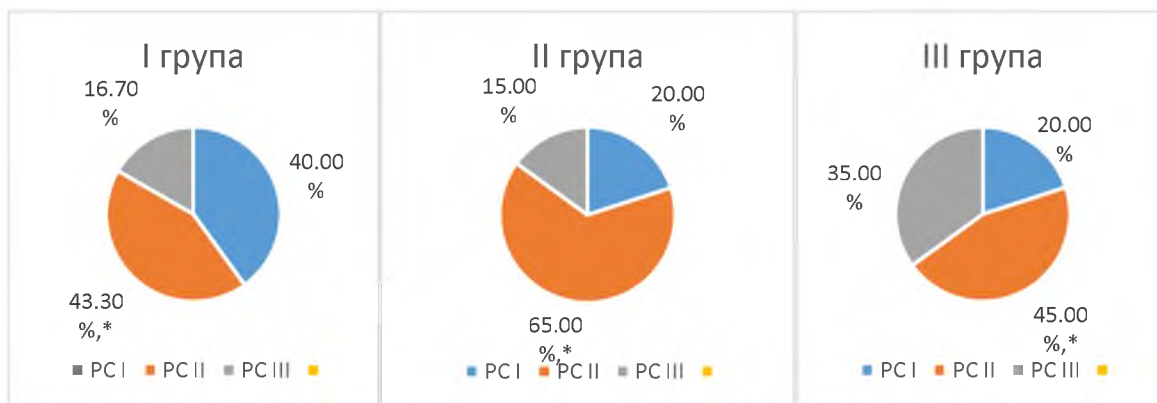


Рисунок 2.3. Порівняльна діаграма розподілу груп хворих з остеоартрозом залежно від рентгенологічної стадії (PC) ($p < 0,05$).

Зіставляючи отримані результати бачимо на рис. 2.3 та 2.4, що поєднання ОА з супутніми патологіями мають суттєвий вплив на прогресування рентгенологічних змін та посилення функціональної недостатності суглобів. Ro-стадія I переважала у I групі пацієнтів (40,0%) до показників II та III групи ($p < 0,05$). Ro-стадія II була притаманна для II (65,0%) та III груп (45,0%). Однак, в групі III було виявлено найбільшу кількість Ro-стадія III (35%) ($p < 0,05$) у порівнянні з I (16,70%) та II (15,00%) групами.

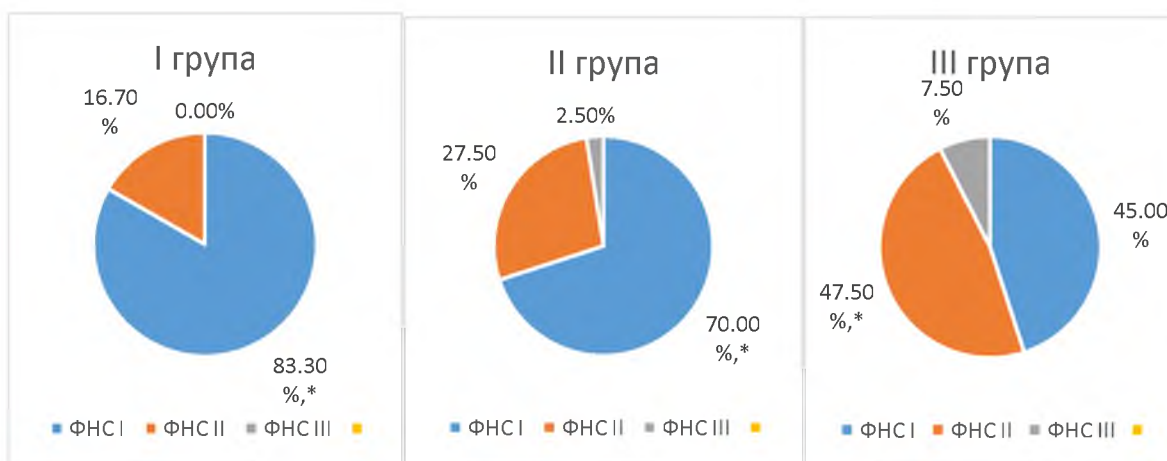


Рисунок 2.4. Порівняльна діаграма розподілу груп хворих з остеоартрозом залежно від функціональної недостатності суглобів (ФНС) ($p < 0,05$).

При аналізі ФНС бачимо, що в I (83,30%) та II (70,00%) групах переважала ФНС I. У пацієнтів III групи значна перевага була у ФНС II (47,50%), що є підтвердженням ускладнення перебігу ОА за наявності коморбідного процесу.

Аналізуючи анамнестичні дані, зі слів пацієнтів, найчастішими причинами виникнення захворювання були: спадкова схильність – у 56 пацієнтів (50,91%); 21 хворий припускав, що причиною стало значне, тривале фізичне навантаження вдома та/чи професійне – 21 (19,09%). Частина відмічала початок захворювання після набору надмірної ваги – 24 (21,82%), 9 (8,18%) не могли пояснити причину виникнення патології. Більше половини пацієток асоціювали початок чи посилення прогресування в період менопаузи. Третина жінок мали більше 2 вагітностей. У 63 пацієнтів (57,27%) виявлялися хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту та печінки. Половина пацієнтів переважно більшість часу проводить в приміщенні, у зв'язку з професією чи через суглобовий біль та малоактивний спосіб життя. Шляхом детального опитування з'ясувався факт про незбалансоване харчування, через фінансову неспроможність чи брак знань. У 86 респондентів (78,18%) виявлявся пригнічений настрій, у 67 (60,90%) були скарги на поганий сон та швидку втомлюваність, 61 (55,45%) скаржилися на невмотивовану слабкість в м'язах та в 34 (30,90%) відмічалася ламкість нігтів, надмірне випадіння волосся. Вищенаведені анамнестичні дані та скарги можуть характеризувати недостатність чи дефіцит вітаміну D. Крім того, відомий взаємозв'язок між хронічним болем та низьким рівнем вітаміну D у крові [174].

В останні роки в центрі уваги науки та медицини є розпізнання конкретних моделей супутніх патологій та прагнення до розуміння «захворювання», яке характеризується коморбідними розладами [175]. Встановивши чіткі критерії, можна допомогти у виявленні серйозних супутніх патологій або групові захворювань, які можуть бути мішенню для спеціального скринінгу або терапії. Зрештою, ці закономірності матимуть вирішальне значення для становлення пріоритетів здоров'я серед людей старшого віку [25].

Провівши аналіз інформації, щодо коморбідності, особливості вуглеводного обміну в обстежених групах хворих на ОА наведені в табл. 2.2.

Очікувано, в пацієнтів III групи з верифікованим діагнозом ЦД2, рівень глюкози натще перевищував фізіологічну норму та був достовірно вищим – на 59,96% до показників I групи ($p<0,05$), на 44,31% до показників II групи ($p<0,05$) і на 69,84% до показників ПЗО ($p<0,05$). В свою чергу, HbA1c підвищувався порівняно з хворими I групи – на 59,06% ($p<0,05$), II групи – на 49,08% ($p<0,05$) та ПЗО на 79,16% ($p<0,05$). Відповідно рівень інсуліну в групі III був вище до ПЗО – на 69,63% ($p<0,05$), до I групи – на 58,14% ($p<0,05$), до II групи – на 30,73% ($p<0,05$). Індекс НОМА – на 82,21% ($p<0,05$) до ПЗО, до групи I – на 74,23% ($p<0,05$), до групи II – на 51,29% ($p<0,05$).

Таблиця 2.2

Показники вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Групи	Глюкоза, ммоль/л	HbA1C, %	Інсулін, пг/мл	Індекс НОМА-IR
ПЗО n=30	4,31±0,12	4,51±0,13	7,59±0,8	1,45±0,16
I група n=30	4,52±0,14	5,08±0,15*	10,46±0,7*	2,1±0,17*
II група n=40	5,01±0,14 */**	5,42±0,11*/**	17,31±0,44*/**	3,97±0,19*/**
III група n=40	7,23±0,12 */**/**	8,08±0,15*/**/**	24,99±0,45 */**/**	8,15±0,26 */**/**

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

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

*** - вірогідність різниці між групою II та III ($p<0,05$).

У досліджуваних групах I та II дані показники не перевищували фізіологічну норму. Однак, середні значення показників вуглеводного обміну у II групі вищі до ПЗО та I групи, а саме: глюкоза натще вірогідно вище на 16,24% ($p<0,05$) та 10,84% ($p<0,05$) відповідно; HbA1c достовірно вище на 20,18%

($p < 0,05$) та 7% ($p < 0,05$). Привертає увагу негативна динаміка показників інсуліну та індексу НОМА-IR. У пацієнтів на ОА та АГ інсулін був вірогідно у 2,3 рази вищим до ПЗО ($p < 0,05$) та у 1,7 рази вище до I групи ($p < 0,05$). Індекс НОМА-IR перевищував фізіологічну норму ($n = < 2,7$) та був вірогідно у 2,7 рази вищим до ПЗО ($p < 0,05$) та у 2 рази вище до I групи ($p < 0,05$), що свідчить про формування інсулінорезистентності та предіабету у пацієнтів з ОА та АГ. На нашу думку, отримані дані є підтвердженням наукових висновків про спільні ланки метаболічного синдрому в патогенезі ОА, АГ та ЦД2 та те, що поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань є найпоширенішою коморбідністю серед жінок та чоловіків [176].

У 72,73% ($n = 80$) обстежених нами пацієнтів профільними спеціалістами було встановлено діагноз АГ. Відповідно, ми провели оцінку показників АТ (табл. 2.3.) залежно від наявності коморбідної патології. У пацієнтів I групи, без супутньої патології рівень систолічного артеріального тиску (САТ) був вірогідно на 28,14% нижче у порівнянні з хворими II групи ($p < 0,05$) та на 33,74% - III групи ($p < 0,05$). Щодо діастолічного артеріального тиску (ДАТ), був вірогідно вищий на 26,17% та 31,76% ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з I групою.

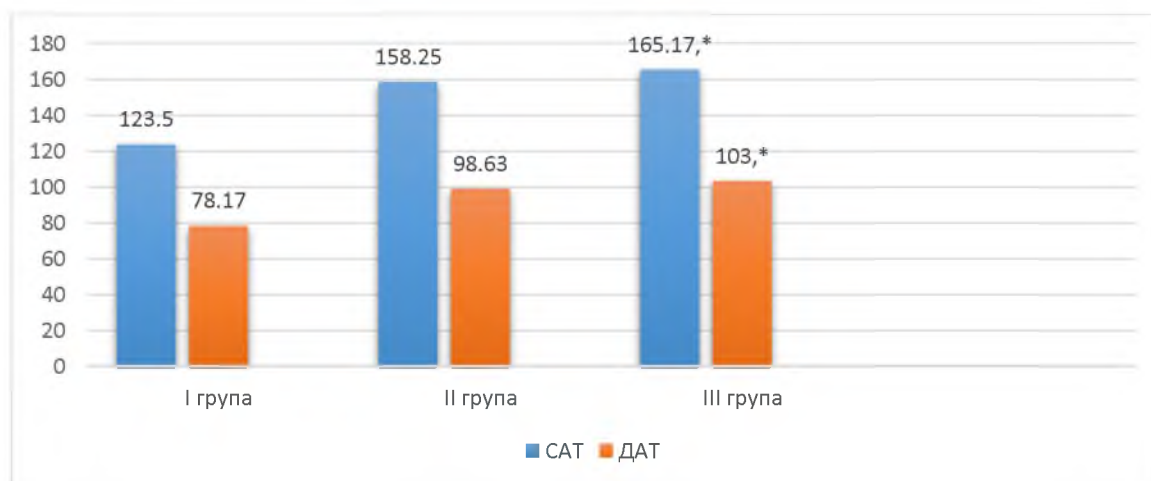


Рисунок 2.5. Порівняльна діаграма рівня САТ та ДАТ у хворих на остеоартроз із урахуванням коморбідної патології ($p < 0,05$).

Для розуміння кардіоваскулярного ризику провели оцінку результатів, які представлені на рис. 2.6, 2.7. У пацієнтів II групи переважала II стадія ГХ – у 19

хворих (62,50%), 2 ступінь – у 20 хворих (50,00%), СН I – у 19 пацієнтів (47,50%) та помірний ризик – у 20 пацієнтів (50,00%).

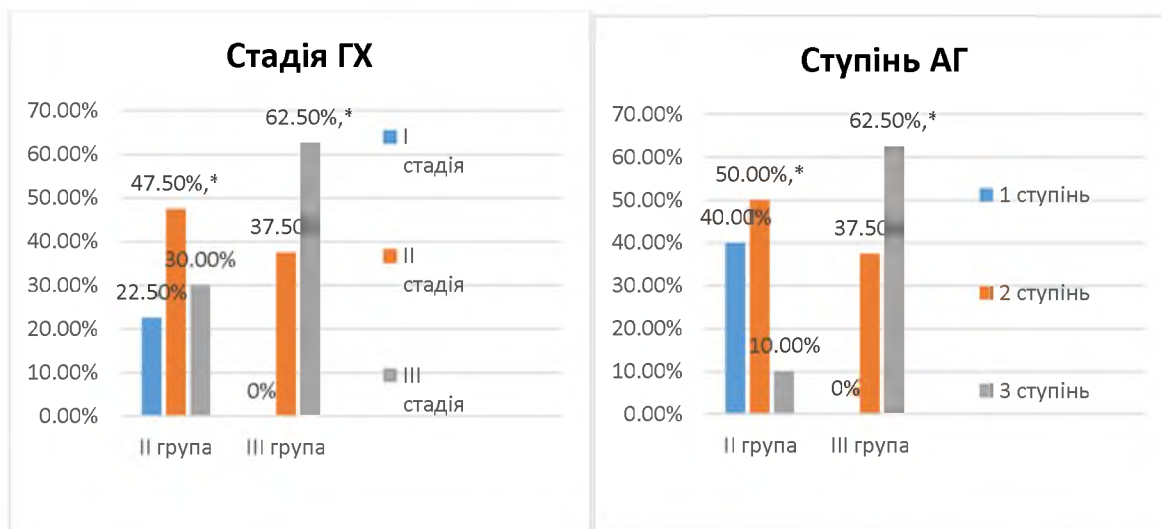


Рисунок 2.6. Розподіл хворих за стадією ГХ та ступенем АГ
(% - відносна кількість хворих у досліджуваних групах)

Для III групи – III стадія ГХ у 25 пацієнтів (62,50%), 3 ступінь у 25 хворих (62,50%), СН ІА– у 25 хворих (62,5%), ризик високий – у 25 пацієнтів (62,5%).

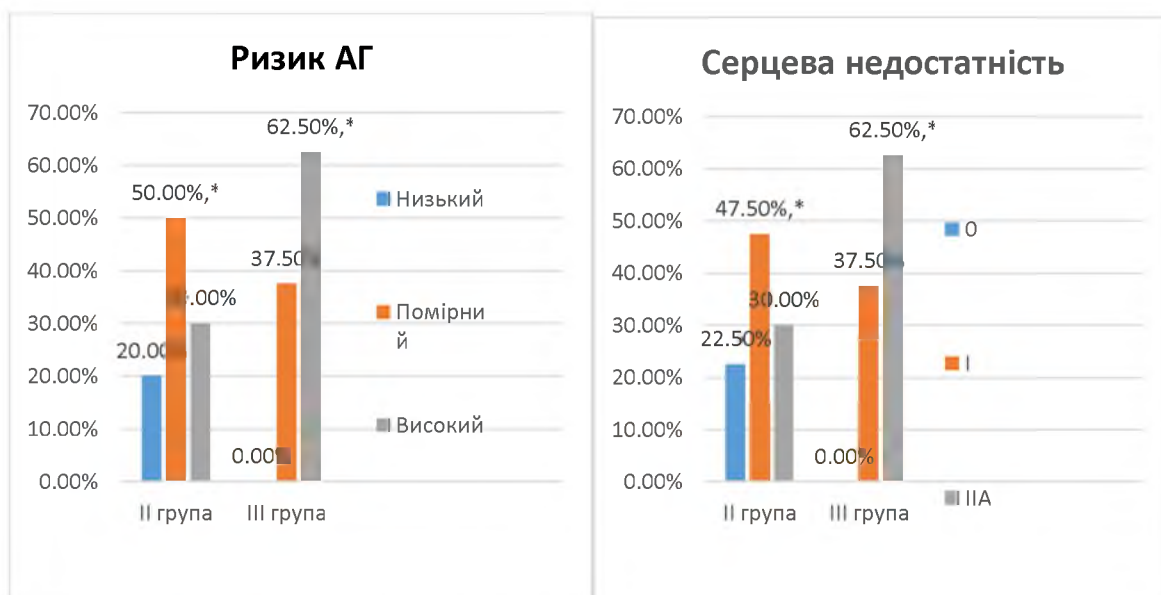


Рисунок 2.7. Рис. 2.7 Розподіл хворих за ризиком АГ та СН
(% - відносна кількість хворих у досліджуваних групах)

Таким чином, наші результати співпадають з оцінками світових науковців, які роблять висновки про взаємозв'язок між рентгенологічно підтвердженим ОА, з больовим синдромом у колінних суглобах та підвищеним ризиком розвитку і

поширеністю захворювань серцево-судинної системи, у тому числі гострих коронарних подій, смерті внаслідок кардіоваскулярних захворювань порівняно із групою осіб без рентгенологічно підтвердженого ОА та скарг на біль [177].

В лікуванні важливе місце посідають нестероїдні протизапальні препарати, які володіють побічними ефектами для серцево-судинної системи, підвищуючи кардіологічні ризики. Зниження чи повна відсутність фізичної активності через сильний біль теж є ланкою розвитку чи прогресування серцевої патології. В свою ж чергу потовщення артерій, жорсткість і атеросклероз, призводить до ішемії, погіршуючи чи зовсім унеможливорює живлення кісток і хрящів, що призводить до інфарктів кісток, що є ознакою прогресуючого ОА. Численні обсерваційні та інші дослідження демонструють, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом чи предіабетом, ОА колінного суглоба був поширенішим, ніж у людей з відсутність вищеназваних діагнозів [178].

Тривалий час ОА має безсимптомний перебіг при наявності патогістологічних та рентгенологічних змінах. Зазвичай хворий не може точно пригадати час та причину появи перших симптомів. Однак більшість з них говорить про больовий синдром, як початок хвороби. Не постійний, що з'являвся під час фізичного навантаження чи одразу після. У таблиці 2.3 бачимо, що у 100% пацієнтів біль був основною скаргою.

Таблиця 2.3.

Порівняльна характеристика скарг за наявності коморбідної патології

Показники	I група (n=30)	II група (n=40)	III група (n=40)
Біль	30 (100,00%)	40 (100,00%)	40 (100,00%)
Скутість менше 30 хвилин	21 (70,00%)	34 (85,00%)	40 (100,00%)*
Обмеженість обсягу рухів	16 (53,33%)	31 (77,50%)	38 (95,00%)*
Крепітація	8 (26,67%)	29 (72,50%)	36 (90,00%)*
Синовіт	11 (36,67%)	30 (75,00%)	34 (85,00%)*

Примітка: *достовірна різниця між показниками в хворих на ОА ($p < 0,05$).

Оцінка даних клінічних симптомів свідчать про погіршення перебігу ОА та значно виражені симптоматичні прояви у хворих на ОА із наявністю супутньої патології, що призводить до погіршення в емоційній сфері, фізичної чи соціальної активності пацієнта та відповідно ЯЖ.

2.3. Методи дослідження:

Дослідження проводилися на базі лабораторії кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб та навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету, міської клінічної лікарні №3, Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні та Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ.

У роботі використані такі методи дослідження: анкетно-опитувальні, загальноклінічні, інструментальні (рентгенографія), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), колориметричні (NO/нітрити/нітрати), імуноферментні (цитокіни, ET-1).

Опираючись на опитувальники оцінювали інтенсивність больового синдрому, наявність чи відсутність крепітації та скутості. Крім того, поклавши долоню на уражений суглоб, в той же час здійснюючи іншою рукою пасивні рухи даним суглобом здійснювали об'єктивну оцінку наявності крепітації. Оцінюючи об'єм обмеження рухів, осьову деформацію та порушення контакту суглобових поверхонь оцінювали деформацію суглобів.

Для визначення стадії ОА проводили рентгенологічне обстеження уражених суглобів у двох проекціях – передньозадній та боковій при згинанні коліна на 30° та визначали стадію керуючись класифікацією Келлгрена-Лоуренса, 1957 [169, 206]:

0 стадія – рентгенологічні ознаки відсутні;

I стадія – рентгенологічна міжсуглобова щілина відповідає нормі або дещо знижена; навколо суглобової щілини не значні крайові розростання, що не виходять за межі хрящової губи;

II стадія – значне звуження рентгенологічної суглобової щілини більше ніж 50 % та поширення крайових розростань навколо суглобової западини;

III стадія – тотальне пошкодження хрящів суглобу; розвиток субхондрального остеосклерозу в найнавантаженішій частині суглобу, остеофіти;

IV стадія – поява множинних великих остеофітів на бічних, передніх та задніх краях поверхні суглобу, критичне звуження суглобового простору, деформація епіфізів; вторинний синовіт із розвитком субпателлярної чи підколінної кістки Бейкера; підвивихи.

Рентгенографічні опис та оцінка стадії здійснювалася лікарями-радіологами, які не знали про відбір суб'єктів.

Функціональна недостатність суглобу:

0 — збережена працездатність;

I — працездатність тимчасово обмежена;

II — працездатність втрачена;

III — потребує сторонньої допомоги [179].

Для оцінки перебігу АГ проводили ЕКГ за загальноприйнятою методикою, вимірювали АТ. Вимірювання АТ проводилося в спокійній та комфортній обстановці, після мінімум 5-ти хвилинного відпочинку пацієнта. У разі емоційного чи фізичного навантаження проводили вимірювання через 30 хвилин відпочинку. За годину до визначення АТ було рекомендовано утриматися від куріння, вживання тонізуючих напоїв, алкоголю, кофеїну. Ноги повинні доторкатися підлоги, руки розігнуті і вільно розташовані на рівні серця. Плече не повинно здавлюватися одягом.

Для оцінки перебігу ЦД 2 проводили аналіз лабораторних показників крові.

Забір крові проводили з ліктьової вени, об'ємом 20 мл у перший чи другий день стаціонарного лікування та після закінчення курсу лікування.

Забір венозної крові здійснювали вранці, натще з 8:00 до 10:00, після 12-годинного голодування, двічі (на початку дослідження та через 3 місяці, після проведеного лікування) з ліктьової вени. Об'єм забраної крові становив 19 мл із використанням BD Vacutainer пластикових пробірок для дослідження сироватки з

червоною кришкою BD Hemogard, об'ємом 10мл (США) та пробірки К3 EDTA Vacutest з фіолетовою кришкою, об'ємом 9 мл (Італія).

2.3.1. Методи оцінки якості життя

Для оцінки ефективності надання медичної допомоги та визначення ЯЖ використовували створену та адаптовану за міжнародною процедурою українську версію опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) (Додаток А1).

Опитувальник сформовано з 8 шкал, які згруповані в два основні показники «Фізичний компонент здоров'я» та «Психологічний компонент здоров'я». До них входило 36 пунктів. Показники варіюють від 1 до 100, чим вище значення, тим краща оцінка.

I. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) включав:

1. фізичне функціонування (PF – Physical Functioning);
2. рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP – Role-Physical Functioning);
3. інтенсивність болю (BP – Bolily Poin);
4. загальний стан здоров'я (GH – General health).

II. Психічний компонент (Mental health – MH) здоров'я включав:

1. життєва активність (VT – Vitality);
2. соціальне функціонування (SF – Social Functioning);
3. рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE – Role Emotionale);
4. оцінка психічного здоров'я (MH – Mental Health) [180, 181].

Пацієнти повинні були відповідати на запитання орієнтуючись на власну думку стосовно запропонованих питань. При проханні роз'яснити конкретні пункти, перечитувалося дослівно запитання, але не наштовхували пацієнта на якусь із відповідей. Хворим пояснювали, що питання стосуються стану здоров'я в цілому. Наголошувалося про важливість відповіді на кожне з питань, не пропускаючи жодного. Опитувальник надавали пацієнту до початку опитування скарг та збору анамнезу[182].

Підраховували результати за допомогою онлайн калькулятора <https://orthotoolkit.com/sf-36/>.

Для оцінки різного ступеня ураження колінних суглобів та ефект після проведеного лікування використовували опитувальник KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (Roos E.M., Lohmander L.S., 2003)) (Додаток А2). На етапі створення даного опитувальника фундаментом були травми суглобів, що супроводжувалися ушкодженням зв'язок, хрящів, менісків, тощо, з подальшим розвитком ОА. Опитувальник було створено для контролю стану колінного суглоба, відмічати наявність прогресування симптомів, функцій протягом тривалого часу.

Метою анкети є можливість оцінити стан колінного суглобу. Дозволяє простежити відчуття пацієнта та здатність справлятися з повсякденними функціями.

Анкета KOOS сформована з 42 питань, які розподілені на 5 груп:

Біль – 9 питань;

Симптоми – 7 питань;

Обмеження повсякденної життєдіяльності – 17 питань;

Спорт та розваги – 5 питань;

Якість життя, що пов'язане з колінним суглобом – 4 питання.

Кожне запитання має 5 варіантів відповіді. Відповідаючи на питання потрібно відзначити лише один варіант. Якщо пацієнт не впевнений, то йому пропонується обрати відповідь яка на його думку найближче підходить. Кожна відповідь оцінюється від 0 до 4. Кожна шкала оцінюється окремо, де 100 – симптомів нема, 0 – симптоми виражені максимально.

Для підрахунку отриманих результатів користувалися наступними формулами:

1) визначення показника розділу *Біль*:

$$n=100 - \frac{p_1+p_2+\dots+p_9}{9} \times 100,$$

де n – середнє значення;

$p_1+p_2+\dots+p_9$ – сума отриманих балів з відповідей за розділ Біль;

2) визначення показника розділу Симптоми:

$$n=100 - \frac{\frac{s_1+s_2+\dots+s_7}{7} \times 100}{4},$$

де n – середнє значення;

$s_1+s_2+\dots+s_7$ – сума отриманих балів з відповідей за розділ Симптоми;

3) визначення показника розділу Обмеження повсякденної діяльності:

$$n=100 - \frac{\frac{a_1+a_2+\dots+a_{17}}{17} \times 100}{4},$$

де n – середнє значення;

$a_1+a_2+\dots+a_{17}$ – сума отриманих балів з відповідей за розділ Обмеження повсякденної діяльності;

4) визначення показника розділу Спорт та розваги:

$$n=100 - \frac{\frac{sp_1+sp_2+\dots+sp_5}{5} \times 100}{4},$$

де n – середнє значення;

$sp_1+sp_2+\dots+sp_5$ – сума отриманих балів з відповідей за розділ Спорт та розваги;

5) визначення показника розділу Якість життя, що пов'язане з колінним суглобом

$$n=100 - \frac{\frac{q_1+q_2+\dots+q_4}{4} \times 100}{4},$$

де n – середнє значення;

$q_1+q_2+\dots+q_5$ – сума отриманих балів з відповідей за розділ Якість життя, що пов'язане з колінним суглобом [183-185, 195].

2.3.2. Методи визначення вуглеводного обміну

Для визначення рівня *глюкози* натще глюкозооксидазним методом, використовували стандартний набір реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Принцип методу: за наявності глюкозооксидази, глюкоза окислюється до глюконової кислоти та перекису водню. В присутності пероксидази реагує з фенолом та 4-амінофеназоном утворюючи червоно-

фіолетового забарвлення хінонімін та визначається фотометрично.

Для визначення *HbA1c* використовували діагностичний набір ACCENT-200 HbA1c (Польща). Метод визначення ґрунтується на взаємодії антиген-антитіло для прямого визначення вмісту HbA1C в цільній крові. Принцип методу: додаючи моноклональні антитіла мишей до людського HbA1C, утворюється латекс-HbA1C-мишачі антитіла комплекс до HbA1C людини. Наступним етапом – аглютинація поліклональних антитіл кози IgG з моноклональними антитілами миші. Кількість аглютинації, що вимірюється, як абсорбція, пропорційна кількості HbA1C поглинутому на поверхні латексних часток. Використовуючи калібрувальну шкалу визначали HbA1C.

Для кількісного визначення *інсуліну* в сироватці крові використовували діагностичний набір SNIBE Co., Ltd. (Китай). Принцип методу: застосовували імунохемілюмінесцентний аналіз *in vitro* з використанням автоматизованого аналізатора серії MAGLUMI, "сендвіч"-методом. Пробу (або калібратор/контроль), буферний розчин, мікрочастинки з магнітними властивостями, на покритті яких є моноклональні антитіла до інсуліну та моноклональні антитіла до інсуліну, мічені ABEI, ретельно змішують та інкубують, утворюючи «сендвіч»-структури імунних комплексів. Надосадову рідину, після осадження в магнітному полі декантують та промивають. Для ініціації імунохемілюмінесцентної реакції додається Starter1+2. Світловий сигнал вимірюється фотоелектронним помножувачем. Аналізатор автоматично розраховує концентрацію інсуліну в кожній досліджуваній пробі, використовуючи калібрувальну функцію.

Для розрахунку *Індексу НОМА-IR* [186], або *індексу інсулінорезистентності* – використовували для обчислення 2 показники, глюкозу та інсулін. Для цих показників забір крові відбувався вранці, натще та в одній порції крові. Аналіз на визначення індексу інсулінорезистентності входить до діабетичної панелі.

$$\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін ((мкОд/мл)/22,5}), \text{ де } 22,5 \text{ – коефіцієнт, на який ділять показники у числівнику.}$$

Нормою вважали показники: 2,27-2,77.

2.3.3. Методи визначення ліпідного обміну.

Ліпідний спектр крові досліджували за показниками ЗХ, ТГ, ЗХ ЛПВЩ, ЗХ ЛПНЩ використовуючи діагностичні стандартні набори Konelab (Фінляндія). Принцип методу для визначення ЗХ: колориметричний, ензиматичний з естеразою і оксидазою холестерину (CHOD/PAP). Складні ефіри холестеролу під дією холестеролестирази розщеплюється на холестерол та жирні кислоти з подальшим окисненням холестеролу під дією холестерол оксидази до 4-холестенону та H_2O_2 . Під впливом пероксидази 2 H_2O_2 , гідроксибензойна кислота та 4-аміноантипірин перетворюється на хінон рожевого кольору. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації холестерину.

Принцип методу для визначення ТГ: колориметричний, ензиматичний з гліцерофосфорною оксидазою, під дією ліпопротеїнази розщеплюється на гліцерол та вільних жирних кислоти. Гліцерол під дією гліцеролкінази утворює гліцерол-3-фосфат. Під дією гліцерол-3-фосфат-оксидази окиснюється до дигідроацетонфосфату та H_2O_2 . Далі 2 H_2O_2 , амінофеназон та 4-хлорфенол під дією пероксидази перетворюється до хіноніміну, HCl , H_2O . Інтенсивність забарвлення останнього прямо пропорційна концентрації ТГ.

Принцип методу для визначення ЗХ ЛПВЩ: гомогенний, з прямим вимірюванням концентрації холестерину ЛПВЩ в сироватці чи плазмі, без будь-яких етапів попередньої обробки або центрифугування. Перший етап полягає в генерації вільного холестерину частинками LDL, VLDL та хіломікронами, який через ферментативну реакцію утворює перекис водню. Пероксид за допомогою пероксидази з DSBmT дає безбарвний продукт. Другим етапом є розчинення HDL-холестерин специфічним детергентом. Далі під дією оксидази холестерину та естерази холестерину, пероксидаза та 4-ААР утворюють кольорову реакцію, при якій забарвлення пропорційне концентрації ЛПВЩ.

Принцип методу для визначення ЗХ ЛПНЩ: гомогенний, з прямим вимірюванням концентрації холестерину ЛПНЩ у сироватці крові або плазмі без

необхідності будь-яких етапів попередньої обробки або центрифугування. Для визначення використовується два реагенти і залежить від властивостей унікального детергенту. Цей детергент солюбілізує лише частинки ЛПНЩ. Вивільнений холестерин споживається холестериновою естеразою та холестерин оксидазою в реакції, що не утворює кольору. Другий детергент солюбілізує частинки ЛПНЩ, що залишилися, а хромогенний з'єднувач дозволяє формувати кольори. Ферментна реакція з холестерином ЛПНЩ у присутності з'єднувача утворює колір, пропорційний кількості холестерину ЛПНЩ.

Для визначення *індексу атерогенності* (ІА) використовували формулу Клімова А.Н.:

$$IA = XC - XC \text{ ЛПВЩ} / XC \text{ ЛПВЩ}.$$

2.3.4.Методи визначення мінерального обміну.

Для кількісного визначення концентрації *25-ОН загального вітаміну D* (9425-300, 25-OH Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) в сироватці крові використовували набір Monobind (США). Принцип методу: застосовувався твердофазний імуноферментний метод на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS. Імобілізовані антитіла та зразок цільної крові, що містить нативний антиген змішувався та отримували реакцію зв'язування між нативними антигенами за обмежену кількість сайтів зв'язування. Після того, як відбувалося видалення нативного антигена, що не вступив в реакцію під час промивки – ферментно-кон'югований антиген. Далі кон'югат реагує з антитілом, що не був захопленим нативним антигеном. Після короткої другої інкубації фракція з антитілом відділяється від не зв'язуваного антигена аспірацією. Ферментна активність пов'язаної з антитілом фракції обернено пропорційна до концентрації нативного антигена. Використовуючи кілька стандартів з відомим значенням концентрації антигену формується калібрувальна крива, на основі якої обчислюється концентрація в зразках.

Для кількісного визначення *PTH* (Parathyroid Hormone (PTH) Test System)

в сироватці крові використовували набір Monobind, Inc. (США). Принцип методу: за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізу; колориметричне. Застосовували високо афінні і специфічні антитіла, з різним та чітким розпізнаванням епітопів, що в надлишку та нативний антиген. Процес іммобілізації здійснюється під час аналізу на поверхні мікропланшетної лунки за допомогою С-термінального епітопа, яким лунки були покриті. Змішуючи міченим ферментом антитіло, N-кінцевий епітоп з сироваткою, що містить нативний антиген/антитіло, формується сендвіч-комплекс. Після певного часу антитіло-зв'язана фракція відокремлюється від незв'язаного антигену аспірацією. Активність ферменту у фракції, що пов'язана з антитілами, пропорційна концентрації нативного антигену. Концентрація невідомого зразку може бути встановлена із кривої залежності відомих концентрацій антигену. Використовуючи кілька різних контрольних сироваток з відомим значенням антигену.

Для кількісного визначення *кальцитоніну* в сироватці крові людини *in vitro* використовували набір Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд. (Китай). Принцип методу: використовується «сендвіч»-метод імунохемілюмінесцентного аналізу з використанням повністю автоматизованим аналізатором MAGLUMI. Пробу, моноклональні антитіла до кальцитоніну, мічені АВЕІ та мікрочастинки, що володіють магнітними властивостями та покриті моноклональними антитілами, змішуються та інкубуються при температурі 37°C. Імунні комплекси, що утворилися формують «сендвіч»-структуру. Надосадову рідину, яка осіла в магнітному полі декантують та промивають. Далі додають Starter1+2, та ініціюють хемілюмінесцентну реакцію. Вимірювання світлового сигналу здійснюється фотоелектронним помножувачем протягом 3 секунд. Результат в відносних одиницях люмінесценції є пропорційним концентрації кальцитоніну у пробі.

Для визначення *Ca* в сироватці крові використовували набір ACCENT-200, фірми «Согтау» (Польща). Принцип методу: використовували біохімічний метод. В лужному середовищі іони кальцію утворюють фіолетовий комплекс з

о-крезолфталеїнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення комплексу, вимірюється на довжині 570-580 нм, яка пропорційна концентрації кальцію в пробі.

Для кількісного визначення iCa використовувався апарат EasyLyte з застосуванням іонселективного методу та чутливістю – 0,1-6,0.

Для визначення F в сироватці крові використовували набір ACCENT-200, фірми «Cormay» (Польща). Принцип методу: використовували біохімічний метод. Застосовується пряма фосфомолібдатна реакція без депротейнізації. Фосфат-іони формують з молібдат-іонами в кислому розчині пропорційну кількість невідновлених фосфатмолібдатних комплексів. Концентрація визначається методом абсорбції.

2.3.5. Методи визначення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу

Для визначення $ГВ$ використовували метод О.В. Травіної (1955) в модифікації І.Ф. Мецишина та І.В. Петрової (1983). Принцип методу: в пробірку з гемолізатом додається 1 мл 0,25М розчину сульфосаліцилової кислоти (ССК), перемішується, центрифугується зі швидкістю 1500 об/хв 15 хвилин. Надосадова рідина (1 мл) переноситься у пеніцилінову ємність. Додається 0,5 мл 4% розчину ССК, 0,5 мл 5% розчину Іодид калію (КІ) та 2 краплі 1% розчину крохмалю. Титрують 0, 00005 н Калія іодат (КІО₃) до появи синього забарвлення. Паралельно титрується стандарт: 0,5 мл розчину $ГВ$ + 0,5 мл дистильованої води.

Розрахунок: $ГВ = (V_{\text{досл.}} \times 0,033 \times N_{\text{нв}}) : V_{\text{ст.}}$ (ммоль/л).

Для визначення активності $Г-S-T$ використовували метод І.Ф. Мецишина (1983). Принцип методу: одночасно ставлять дослідну та холосту пробу (відрізняється від дослідної додаванням 0,1 мл 96° етилового спирту). Змішується 1,6 мл фосфатного буферу, 0,1 мл $ГВ$ та 0,1 мл 2,4-динітрохлорбензолу, преінкубація при 37°C 10 хвилин. Додається 0,2 мл гемолізату та інкубується при 37°C 30 хвилин. Додається 1 мл 10% ССК, центрифугується зі швидкістю 1500 об/хв 15 хвилин. Надосадову рідину 2 мл переносимо до 8 мл дистильованої води. Перед титруванням в кожную колбу

додати 2,5 мл 4% ССК, 2,5 мл 5 % КІ, 2 краплі 1% розчину крохмалю. Струсити та титрувати 0,001 н КІО₃ до появи синього забарвлення.

Розрахунок: знайти різницю між кількістю 0,001 н КІО₃, яке пішло на титрування – дельта V. $G-S-T=(\text{дельта } V \times 81150):N_v$.

Для визначення активності ГП використовували метод І.Ф. Мещишина (1983). Принцип методу: одночасно ставлять дослідну та холосту пробу (відрізняється від дослідної додаванням 2 мл 10% ССК). В пробірках змішується 2,5 мл трис-буферу HCL, 0,1 мл 0,5 М розчину ЕДТА, 0,1 мл гемолізату, 0,1 мл натрію азиду. Преінкубація 5 хвилин при 37°C та додати 0,1 мл розчину ГВ і 0,1 мл H₂O₂, інкубація 15 хвилин при 37°C . Перемішати та додати в дослідну пробу 2 мл 10% ССК, центрифугувати зі швидкістю 1500 об/хв 10 хвилин. Надосадову рідину 5 мл переносимо до 5 мл дистильованої води. Перед титруванням в кожному колбу додати 2,5 мл 4% ССК, 2,5 мл 5 % КІ, 2 краплі 1% розчину крохмалю. Струсити та титрувати 0,001 н КІО₃ до появи синього забарвлення. Розрахунок: знайти різницю між кількістю 0,001 н КІО₃, яке пішло на титрування – дельта V. $ГП=(\text{дельта } V \times 1623409):N_v$.

Принцип методу визначення МА пл. та ер. До 1,3 мл дистильованої води додати 0,2 мл плазми чи еритроцитів та 5 хвилин перемішати. Далі додати 0,2 мл сульфату заліза, перемішати та через 10 хвилин додати 1,0 0,8% ТБК. Через 5 хвилин додати 0,3 мл 60% ТХОК, кип'ятити 10 хвилин, центрифугувати. Спектрофотометруємо при довжині хвилі 538 нм проти води.

Розрахунок: $MDA = E \times 10^6 : 1,56 \times 105 \times 0,2 = 96,15 \times E$ мкМ/л.

Норма для плазми: 2,0-3,0 мкМ/л; еритроцитів: 2,0-3,0 мкМ/л.

2.3.6. Методи визначення прозапальних показників

Для визначення кількості СРБ у сироватці крові використовували набір ТОВ «ГРАНУМ» (Україна). Принцип методу: латексної аглютинації. Антиген (антитіла проти С-реактивного білку), що адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в реакцію аглютинації з С-реактивним білком.

$СРБ, \text{ mg/l (мг/л)} = \text{чутливість} \times \text{титр}$, де титр - найбільше розведення зразка,

де присутня аглютинація латексних частинок. N: 6 mg/l (мг/л).

Для визначення *ІЛ-6* використовували набір "Bender MedSystems GmbH" (Австрія), методом твердофазного імуоферментного аналізу з посиленою чутливістю на планшетах. Принцип методу: калібратори та зразки інкубують із моноклональними антитілами (MAb 1), які знаходяться на поверхні лунок мікропланшета та з моноклональними антитілами (MAb 2), міченими пероксидазою хрому (HRP), утворюючи «сендвіч»-модель – MAb 1 - людський Іл-6 - MAb 2 – HRP. Незв'язані білки видаляють шляхом промивання з мікропланшета. До концентрації зв'язаних мічених антитіл додається розчин хромогенного субстрату ТМБ та вимірюється завдяки ферментативній реакції. Стоп-розчином зупиняють реакцію та вимірюють оптичну густину розчину, яка пропорційна концентрації Іл-6 у лунках мікропланшета. Будують калібрувальну криву, а концентрацію Іл-6 у зразках визначають шляхом інтерполяції з калібруванням.

2.3.7. Методи визначення функціонального стану ендотелію

Для визначення *NO* використовували реакцію з реактивом Грісса (1982). Принцип методу: оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК). Метод базується на діазотуванні сульфанілової кислоти нітритами та взаємодії одержаної солі з α - нафтаміном з утворенням червоно-фіолетового азобарвника. Протікання реакції у значній мірі залежить від *pH* середовища, оптимальне значення $pH=2,5-3$. Світлопоглинання вимірюють зі світлофільтрами близькими до $\lambda_{\max}= 520$ нм. Коефіцієнт молярного поглинання $E = 3,3 \cdot 10^4$.

Для визначення *ET-1* використовували набір «Biomedica» (Австрія). Принцип методу: до набору входить планшет для мікротитрації, попередньо покритий ET-1. Під час реакції ET-1 у зразку або стандарті конкурує з фіксованою кількістю ET-1. Надлишок кон'югату та незв'язаного зразка або стандарту змивають із планшета, а в кожен лунку мікропланшета додають HRP-стрептавідин (SABC) та інкубують. Потім у кожен лунку додають розчин

субстрату ТМБ. Реакцію фермент-субстрат припиняють додаванням розчину кислоти, а зміну кольору вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Концентрація ET-1 у зразках потім визначається шляхом порівняння OD зразків зі стандартною кривою. Концентрація цільової речовини була обернено пропорційна величині OD450.

2.3.8. Методи визначення поліморфізму BsmI гена VDR

Виділення ДНК з цільної венозної крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) згідно протоколу «Biological Fluids & Cells». В стерильні пробірки типу Eppendorf на 1,5 мл вносили по 200 мкл біологічного зразка, 200 мкл *BioFluid&Cell Buffer (Red)* та 20 мкл заздалегідь розведеної за інструкцією *Proteinase K*. Суміш піпетували та вортексували 10-15 секунд, інкубували в мікротермостаті TDB-120 (Biosan, Латвія) протягом 10 хвилин при 55°C. Після цього до пробірок додавали по 420 мкл *Genomic Binding Buffer* та ретельно вортексували. Отриману суміш переносили в колонки *Zymo-Spin IIC-XL* в колекторних пробірках. Колонки центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв за допомогою центрифуги Microspin 12 (Biosan, Латвія), використані колекторні пробірки утилізували, колонки переносили в чисті колекторні пробірки. Попередню відмивку проводили шляхом додавання до колонок 400 мкл *DNA Pre-Wash Buffer* та наступного центрифугування протягом 1 хвилини при 12 тис об/хв, колекторні пробірки утилізували. Подальшу відмивку здійснювали внесенням до колонок 700 мкл *g-DNA Wash Buffer*, центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв та змінювали колекторні пробірки. Повторно додавали *g-DNA Wash Buffer*, але по 200 мкл, центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв, колекторні пробірки утилізували. Колонки переносили в стерильні центрифужні пробірки на 1,5 мл. На фільтр колонок нашаровували по 60 мкл *DNA Elution Buffer* (не торкаючись його) та інкубували при кімнатній температурі 5 хвилин, центрифугували 1 хвилину при 14 тис об/хв. Використані колонки утилізували, ДНК містилася в елюенті на дні центрифужної пробірки. Готову ДНК зберігали

при -20°C.

Для визначення поліморфного варіанту *BsmI A/G (rs1544410)* гена *VDR* проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з додаванням специфічних олігонуклеотидних послідовностей (Metabion, Німеччина), (табл.1), після чого виконували полімеразну ланцюгову реакцію поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) з метою гідролітичного розщеплення фрагментів ампліфікації (1).

Таблиця 2.4

Олігонуклеотидні послідовності праймерів

Ген, поліморфізм	Послідовність праймерів (5' – 3')
<i>VDR BsmI A/G</i>	F: CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA
	R: AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG

Для постановки ПЛР використовували комерційний набір «ZymoTaq PreMix» (Zymo Research, США). В табл.2 наведено перелік компонентів ампліфікаційної суміші. Реакцію проводили за допомогою термоциклера TC-412, модель FTC41S5D (TECHNE, Велика Британія) для забезпечення оптимального температурного режиму (табл.3).

Таблиця 2.5

Склад ампліфікаційної суміші

Ген, поліморфізм	Реагенти	Кількість
<i>VDR BsmI A/G</i>	ZymoTaq PreMix	12,5 µl
	праймер F	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R	30 pmol (0,3 µl)
	DEPC-вільна H ₂ O	9,9 µl
	ДНК	2 µl
Загальний об'єм суміші		25 µl

Таблиця 2.6

Температурний режим

Ген, поліморфізм	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>VDR BsmI A/G</i>	Передплавлення	95°C	2 хв	x 35
	Плавлення	95°C	30 с	
	Відпал	63°C	30 с	
	Синтез	72°C	30 с	
	Пролонгація синтезу	72°C	2 хв	

Реакція ПЛР-ПДРФ проводилась з використанням ендонуклеази рестрикції «Mva1269I (BsmI)» (Thermo Scientific, США). Склад рестрикційної суміші і молекулярну масу рестрикційних фрагментів наведено в табл. 4.

Таблиця 2.7

Рестрикційна суміш з молекулярною масою фрагментів

Ген, поліморфізм	Компоненти рестрикційної суміші	Кількість	Очікувані фрагменти
<i>VDR BsmI A/G</i>	10x Буфер R	1 µl	Генотип GG:
	Рестриктаза Mva1269I (BsmI)	1 µl	644+179 пн
	DEPC-вільна H ₂ O	8 µl	Генотип GA: 823+644+179 пн
	Амплікони	5 µl	Генотип AA: 823 пн

Рестрикцію здійснювали із застосуванням мікротермостату TDB-120 (Biosan, Латвія), в якому прогрівали зразки при 37°C на протязі 16 годин.

Інактивацію ендонуклеази рестрикції проводили шляхом підвищення температури до 65°C протягом 20 хвилин.

Електрофоретичне розділення рестрикційних фрагментів здійснювали за допомогою електрофоретичної камери multi Sub Midi з джерелом живлення папо Pac-300 (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) в 2% агарозному гелі (агароза «TopVision Agarose», Thermo Scientific, США; буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням, в якості барвника, бромистого етидію. Для візуалізації фрагментів застосовували систему гель-документації Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Визначення генотипів проводили шляхом порівняння рестрикційних фрагментів з маркером молекулярної ваги «GeneRuler 50 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США). Результати зчитували відповідно до розміру фрагменту та його наявності.

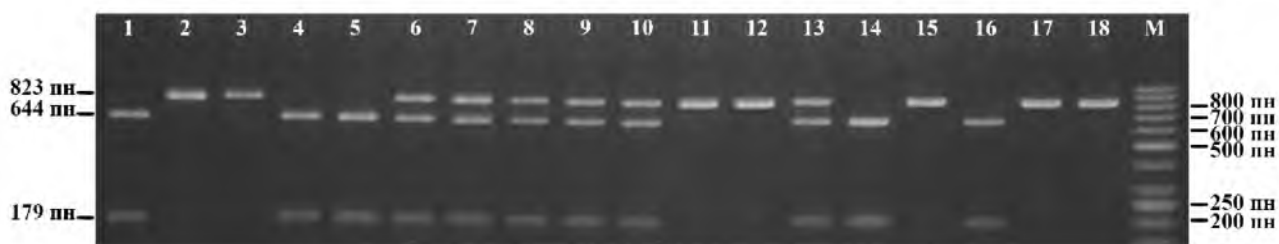


Рис. 2.8 Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *BsmI A/G* гену *VDR*

Примітка: зразки 2, 3, 11, 12, 15, 17, 18 – генотип *AA*, зразки 6-10, 13 – генотип *GA*, зразки 1, 4, 5, 14, 16 – генотип *GG*, М – маркер молекулярної ваги, 50 пн.

2.4. Способи лікування остеоартрозу із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

З пацієнтами, що входили в дослідні групи було проведено пояснення етіопатогенетичних чинників у виникненні ОА, обговорювали особливості перебігу захворювання та зміни в емоційно-психологічній сфері здоров'я. Пояснювали труднощі та атиповість перебігу, діагностики та лікування ОА із

коморбідними АГ та ЦД2. Ознайомлювали з сучасними, новими поглядами на лікування та профілактику. Важливим моментом в комунікації було створити позитивне налаштування до лікування та сформувавши оптимістичний погляд щодо захворювання.

Особлива увага приділялася проблематиці надмірної ваги, пацієнтам було рекомендоване збалансоване, раціональне харчування, з наданням переваги продуктам збагачених кальцієм та вітаміном D. Вживати не жирні сорти м'яса (телятина, кріль, індичка, курятина), рибу жирних сортів (оселедець, сардини, тунець, лосось), печінку, яйця. Готувати страви на рослинній олії, з високим вмістом поліненасичених жирних кислот (оливкова, соняшникова, соєва тощо) [187, 188].

Невід'ємною частиною немедикаментозного лікування є лікувальна фізкультура, яка спрямована на профілактику чи працю над гіпотрофією/атрофією чотириголового м'яза стегна, з нестабільністю суглобу та покращення його функцій. Аеробні вправи з незначним навантаженням, такі як ходьба, плавання, вправи на воді володіють кардіореспіраторною протекцією, нарощують силу та мають здатність зменшувати больовий синдром при ОА, покращуючи функції та ЯЖ. Йога та її техніки працюють над емоційним загартовуванням, зменшенням стресу, зниженням інтенсивності болю, скутості в колінному суглобі. Повсякденна діяльність легкої інтенсивності, а саме: прогулянки по дому або легкі домашні справи, такі як витирання пилу або миття посуду; чи помірної інтенсивності: застилання ліжка, носіння продуктів, приготування їжі може допомогти запобігти функціональним обмеженням [187-190].

Однак, важливо пам'ятати, що надмірне навантаження призводить до погіршення стану та негативного впливу на суглоб. Тому лікувальна фізкультура чи інші практики з фізичним навантаженням може проводитися не більше трьох разів на тиждень до 30 хвилин [191].

Для зменшення навантаження колінних суглобів рекомендовано використання ортопедичних засобів, до прикладу: палиця, милиці, стабілізатори

колінного суглобу (еластичне бандажування) тощо.

Лікування ОА здійснювалося згідно наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. №676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», що ґрунтується на даних доказової медицини; посилалися на рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2003), Американської колегії ревматологів (ACR, 2012), Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2013), Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI, 2014) [16/16]. За наявності больового синдрому парацетамол, доза – до 3 г на добу (за потребою) чи місцево застосування кетопрофену, диклофенаку, німесулід у мазевих чи гелевих формах. Per os перевага надавалася препарату мелоксикам (диклофенак, німесулід) в стандартному дозуванні, тривалістю до 14 днів; хондропротектор (найчастіше Артракам, Артїфлекс, Терафлекс) тривалістю до 6 місяців; препарати кальцію по 1 таблетці двічі на добу. Додатково отримували лікування коморбідних патологій: гіпотензивні та цукрознижуючі препарати згідно рекомендацій суміжних фахівців за наказами МОЗ України.

Однак хворі на ізольований ОА та з коморбідною патологією, крім основного лікування, згідно з протоколами, отримували додаткову корекцію недостатності вітаміну D препаратом холекальцеферолу в дозі 6000 МО на добу тривалістю 3 місяці.

Для отримання висновків щодо ефективності холекальциферолу, ми здійснювали забір крові, надавали опитувальники перед початком лікування в умовах стаціонару та через 3 місяці прийому в умовах амбулаторно-поліклінічних у 110 пацієнтів, які були поділені на підгрупи. До 1 підгрупи входило 20 пацієнтів з діагнозом ОА, які окрім базового лікування додатково отримували препарат холекальцеферолу. До 2 підгрупи – 10 пацієнтів, які отримували базове лікування. До 3 підгрупи входило 20 пацієнтів з діагнозом ОА та АГ, які окрім базового лікування додатково отримували препарат холекальцеферолу. До 4 підгрупи – 20 пацієнтів, які отримували базове лікування. До 5 підгрупи входило 20 пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2, які окрім

базового лікування додатково отримували препарат холекальцеферолу. До 6 підгрупи – 20 пацієнтів, які отримували базове лікування.

У пацієнтів 1, 3, 5 підгруп визначали поліморфізм BsmI гена VDR та оцінювали особливості перебігу захворювань та ефективність терапії з урахування генотипів GG, GA, AA.

Критеріями ефективності були: покращення ЯЖ та емоційної сфери за даними анкети SF-36, функціональні суглобові зміни за опитувальником KOOS, динаміка досліджувальних показників мінерального вуглеводного, ліпідного обмінів, оксидантно-протиоксидантний гомеостазу, стану ендотелію, цитокінів, опираючись на референтні значення групи контролю.

2.5. Статистичний аналіз результатів

Кількісні дані описували з використанням середнього значення та його похибки ($M \pm m$), якісні дані - за допомогою абсолютних та відносних кількостей (n , %). Закону 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). Для непараметричних даних використовували Т-критерій Уїлкоксона для залежних вибірок та критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для множинних порівнянь використовували дисперсійний аналіз Фішера у випадку нормального розподілу та критерій Краскела-Уолліса для розподілів, відмінних від нормального.

Для порівняння якісних величин застосовували критерій Хі-квадрат Пірсона (з поправкою Йейтса за необхідності) та точний критерій Фішера.

Статистичні результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Статистична аналіз даних проводили за допомогою Google таблиць[228-230].

Висновки до розділу. 1. Обрані нами методики, що включають в себе оцінку якості життя, стану колінного суглобу та здатності до щоденного

функціонування, вивчення рівнів вітаміну D, мінерального гомеостазу, системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ліпідного обміну, маркерів стану ендотелію та прозапальних цитокінів із спрямуванням на виявлення персоніфікованих особливостей нозологій із урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR є адекватними до поставлених в роботі завдань.

2. Дослідженням продемонстровано, що захворюваність на ОА переважає у жіночої статі, що пояснюється анатомічними, кінематичними особливостями колінних суглобів та гормональним впливом. ОА притаманний людям середнього та похилого віку. Із зростанням віку збільшується ризик коморбідності, що посилює тяжкість клінічних проявів. Очевидним є, що вік і стать необхідні для прогнозування вірогідності розвитку захворювання серед населення.

3. Очікувано отримали підвищені показники вуглеводного обміну у групі пацієнтів із верифікованим ЦД2. Однак, у пацієнтів з ОА та АГ було виявлено підвищення індексу НОМА-IR, що підтверджує наявність спільних ланок метаболічного синдрому в патогенезі ОА, АГ та ЦД2 та те, що поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань є найпоширенішою коморбідністю серед жінок та чоловіків. Отримані дані пояснюють стурбованість медичної та наукової спільноти та підтверджують необхідність своєчасної діагностики та пошуку модернізованих шляхів в лікуванні.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Соколова ІІ, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. *Art of Medicine*.2024;3:153-61. DOI: [10.21802/artm.2024.3.31.153](https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.153).

РОЗДІЛ 3

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 СТАН КОЛІННИХ СУГЛОБІВ З ОБТЯЖЛИВОЮ КОМОРБІДНІСТЮ.

На сьогоднішній день спостерігається значне погіршення здоров'я населення планети, які страждають не від однієї хвороби з класичним перебігом, а часто мають супутні патології, що погіршують перебіг основного захворювання та кожної патології зокрема, стають чинником інвалідизації та передчасної смерті. Поєднання численних симптомів та проявів захворювання при коморбідності можуть потенціювати одне одного, викликаючи декомпенсацію супутньої патології, подовжуючи тривалість стаціонарного ліжкодня, що призводить до збільшення витрат у системі охорони здоров'я [192].

Однак, на сучасному етапі, окрім фінансово-економічного впливу супутніх патологій, важливим для розвитку досконалої медичної науки і лікувальної практики є ЯЖ людини в цілому, як головний показник стану здоров'я. Державна політика спрямована на формування розуміння громадян, цінності свого здоров'я.

Термін «якість життя» було вперше сформовано та впроваджено в дослідженнях закордонних науковців. В середині 20 ст., із зростанням у західних країнах спротиву традиційного «суспільства споживання», почалося його широке використання. Згодом відбулося становлення розуміння терміну та суті ЯЖ у вітчизняній науковій літературі. З 1992 року до сьогодні питання ЯЖ стає міждисциплінарним та для оцінювання використовуються відповідні опитувальники [193].

У дослідженні нами було використано створену та адаптовану за міжнародною процедурою українську версію опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) для з'ясування впливу АГ, ЦД2 на стан пацієнта при ОА.

За даними публікацій відомо, що у людей з ОА кульшового або колінного

суглобів ЯЖ погіршується на 30–40%. Третина пацієнтів, що очікують ендопротезування, оцінюють своє життя як «стан, гірший за смерть» [194].

Оцінюючи отримані нами результати за підгрупами опитувальника MOS SF-36, було встановлено очікувану різницю між показниками всіх груп пацієнтів до ПЗО та коморбідної патології до ОА. У пацієнтів I, II та III групи виявили значне зниження балів за всіма показниками опитувальника. При приєднанні до ОА нової патології результати фізичного та психічного компонентів здоров'я демонстрували значне погіршення ЯЖ.

Як бачимо з даних табл. 3.1., фізичне функціонування від якого залежить здатність хворих до самообслуговування, ходьби, руху сходами тощо, у пацієнтів I, II та III груп було вірогідно у 1,6; 2,8 та 3,7 рази відповідно нижче порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Пацієнти з ОА і АГ (II група – $36,13 \pm 3,66$) та ОА і АГ, ЦД2 (III група – $27,17 \pm 3,56$) мали вірогідно у 1,7 та 2,3 рази нижчі результати ($p < 0,05$), ніж пацієнти з ОА без супутніх патологій (I група – $63,00 \pm 3,76$).

Зменшення активності, фізичної сили та здатності до фізичного навантаження негативно відобразилося на показниках рольового функціонування, що обумовлене фізичним станом. В I, II та III групах вірогідно у 2; 2,4; 2,8 рази нижчі показники до ПЗО ($p < 0,05$). Також були достовірно низькі бали в III групі ($35,00 \pm 3,90$) до I групи ($50,83 \pm 4,06$) пацієнтів ($p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці між показниками I та II груп; та між II та III групами пацієнтів ($p > 0,05$). Отримані бали свідчать про складність виконання роботи та повсякденних справ, особливо за наявності коморбідної патології.

В розділі 2.2. та табл. 2.3. нами було описано больовий синдром, як основна скарга пацієнтів (100%) на момент госпіталізації, крім того з анамнезу хвороби пацієнти зазначали дебют з болу в ураженому колінному суглобі. Відповідно, показник інтенсивності болу в трьох групах респондентів достовірно у 2,2; 2,6 та 3,1 рази нижче порівнюючи з ПЗО ($p < 0,05$). У III групі він був вірогідно нижчим ($35,00 \pm 3,90$) порівняно з групою ізольованого ОА – ($46,00 \pm 3,17$) ($p < 0,05$), в той час, коли між I та II групами та II і III не виявляли достовірної різниці ($p > 0,05$). Виражений больовий синдрому у всіх трьох групах впливає на

можливість виконання пацієнтами повсякденних справ та обмежує їх активність та відповідно є чинником низьких балів попередніх двох показників.

Очікувано, загальний стан здоров'я був вірогідно у 1,8; 2,2; 2,5 разів нижче у трьох групах до показників ПЗО ($p < 0,05$). Також виявляли вірогідну нижчу різницю між I – (42,17±1,77) та II групою – (35,38±1,79) пацієнтів у 1,2 рази ($p < 0,05$); та між I – (42,17±1,77) та III групою – (30,83±0,99) хворих у 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про негативне ставлення, незадоволення респондентів до стану свого здоров'я. Між II та III групами достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Погіршення стану фізичних компонентів здоров'я знайшло своє віддзеркалення в психоемоційній сфері пацієнтів. Оцінка показників життєвої активності у групах I, II та III демонструють вірогідно низькі бали до результатів ПЗО, а саме: у 1,5; 1,6; 1,9 рази ($p < 0,05$). Показники III групи вірогідно у 1,3 рази нижче показників I ($p < 0,05$). Між групами I та II та II і III вірогідно у 1,2 рази нижче показники ($p < 0,05$), що свідчить про загальну втому та виснаженість пацієнтів.

Соціальне функціонування, показник, що об'єднує в собі фізичний і емоційний стан респондентів та демонструє в I, II та III групах вірогідно у 2; 2,3 та 2,8 рази нижчі показники до ПЗО ($p < 0,05$). Достовірна різниця між I та III групою у 1,4 рази нижче ($p < 0,05$), що свідчить про значне зниження до соціальних взаємозв'язків, активності та спілкування у пацієнтів з вираженою коморбідністю. Не виявлено достовірної різниці між групами I та II; II та III ($p > 0,05$).

Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом було в I групі – у 1,6; II – у 2,3; III – у 2,8 рази нижче до ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідне зниження показників III до I групи – у 1,6 разів ($p < 0,05$). Між показниками I та II групи вірогідно у 1,4 рази нижче ($p < 0,05$). Між II та III групами достовірної різниці не було ($p > 0,05$). Отримані нами дані свідчать про потребу пацієнтів у збільшенні проміжку часу, зменшення обсягу виконаної роботи, погіршення якості її виконання через порушений емоційний стан, що має суттєвий вплив у

повсякденній діяльності.

Таблиця 3.1

Показники якості життя у хворих на остеоартроз поєднаний з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу за даними опитувальника MOS SF-36, у балах (M±m)

Показник MOS SF-36	Групи спостереження			
	ПЗО (n=30)	I група (n=30)	II група (n=40)	III група (n=40)
PF – фізичне функціонування	100,00±00	63,00±3,76*	36,13±3,66 */ **	27,17±3,56 */ **
RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	99,17±0,83	50,83±4,06 *	41,88±3,84 *	35,00±3,90 */ **
BP – інтенсивність болю	100,00±00	46,00±3,17 *	39,38±3,02 *	32,67±3,50 */ **
GH - загальний стан здоров'я	76,33±1,10	42,17±1,77 *	35,38±1,79 */ **	30,83±0,99 */ **
VT – життєва активність	81,50±1,18	56,17±2,83 *	50,38±1,55 */ **	43,33±2,11 */ **/ ***
SF – соціальне функціонування	100,00±00	51,25±2,5 *	42,81±3,00 *	36,25±2,70 */ **
RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	100,00±00	60,00±4,64 *	43,32±3,62 */ **	36,64±2,45 */ **
MH – оцінка психічного здоров'я	84,13±1,40	64,00±1,96 *	59,70±1,70 *	50,00±1,42 */ **/ ***

Примітки: * - вірогідність різниці між I, II та III групами з показниками груп практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - вірогідність різниці між показниками I групи пацієнтів та II і III групами ($p < 0,05$); *** - вірогідність різниці між групою II та III ($p < 0,05$).

Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом було в I групі – у 1,6; II – у 2,3; III – у 2,8 рази нижче до ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідне зниження показників III до I групи – у 1,6 разів ($p < 0,05$). Між показниками I та II групи вірогідно у 1,4 рази нижче ($p < 0,05$). Між II та III групами достовірної різниці не було ($p > 0,05$). Отримані нами дані свідчать про потребу пацієнтів у збільшенні проміжку часу, зменшення обсягу виконаної роботи, погіршення якості її виконання через порушений емоційний стан, що має суттєвий вплив у повсякденній діяльності.

Показники груп I, II, III при оцінці психічного здоров'я були практично однаковими, а саме: у 1,3; 1,4; 1,7 разів вірогідно нижче від групи ПЗО ($p < 0,05$). Показники III групи були вірогідно нижче – у 1,3 до групи I та у 1,2 рази до групи II ($p < 0,05$). Не виявляли достовірної різниці між групою I та II ($p > 0,05$). Отримані нами низькі показники оцінки психічного здоров'я свідчать про негативний настрій та наявність психоемоційного неблагополуччя. Отримані результати підтверджують негативний вплив коморбідності на ЯЖ пацієнтів, знижує здатність відчувати позитивні емоції, зосереджує увагу пацієнта на хворобі. Відповідно робимо висновок про невід'ємний взаємозв'язок між симптомами, здатності до фізичної активності та психологічним станом.

Для оцінки функціональної недостатності колінних суглобів уражених ОА використовували специфічний опитувальник KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), який було розроблено у 2003 році Roos EM, Lohmander LS та дає змогу стежити за прогресуванням симптомів та порушенням функцій тривало.

Як видно з даних табл. 3.2., виявлено в підгрупі «біль» достовірну різницю між групами II та III до ізолюваного ОА – у 1,3 та 1,6 разів нижчі бали ($p < 0,05$), та в 1,3 нижче в III групі до II, що свідчать про посилення больового синдрому, збільшення його частоти, обмеження функціональної здатності (хода на рівній поверхні, по сходах, стоячи, сидячи, в спокою) при наявності додаткових патологій.

Не було виявлено достовірної різниці між балами у підгрупі «симптоми»

опитувальника в I та II групах ($p > 0,05$). Однак у групі III були вірогідно у 1,5 рази нижче бали до I групи ($p < 0,05$) та у 1,3 рази до II групи ($p < 0,05$), що свідчить про збільшення кількості скарг і симптомів за наявності коморбідності. Отримані результати підкріплюються даними, що отримали при опитуванні хворих та представлені в Розділі 2.2. та табл. 2.3.

Таблиця 3.2

Показники хворих на остеоартроз поєднаний з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 за даними опитувальника KOOS, у балах (M±m)

Показник KOOS	Група спостереження		
	I група (n=30)	II група (n=40)	III група (n=40)
Біль	52,63±2,31	41,90±2,57 *	33,52±1,93 */ **
Симптоми	54,13±2,83	47,50±3,21	35,67±1,95 */ **
Щоденне функціонування	54,63±1,75	46,65±2,55 *	39,47±2,46 */ **
Спорт	44,17±1,71	35,50±3,12 *	23,00±3,12 */ **
Якість життя	45,93±1,51	42,58±2,03	34,83±2,39 */ **
KOOS	50,30±1,34	42,80±2,31 *	33,27±2,04 */ **

Примітки: * - вірогідність різниці між II та III групами до показників групи I ($p < 0,05$);

** - вірогідність різниці між групою II та III ($p < 0,05$).

При оцінці показника «щоденне функціонування» виявили достовірне зниження балів у всіх групах респондентів з коморбідністю до ізольованого ОА

у 1,2 рази ($p<0,05$) та 1,4 рази ($p<0,05$) та у 1,2 рази між групами II та III ($p<0,05$), що свідчить про значний вплив на функціональну активність до активного пересування та самообслуговування.

Відповідно здатність до «спорту та розваг» також отримали негативні показники. Оцінка даних свідчить про достовірне у 1,2 рази зниження здатності до фізичної активності II групи до I ($p<0,05$) та 1,9 рази нижче в групі III до I ($p<0,05$), у 1,5 до групи II ($p<0,05$).

Очікувано, у пацієнтів з ОА на тлі коморбідності показники ЯЖ були низькими. Відмічали достовірне зниження балів III групи у 1,3 рази до I ($p<0,05$) та у 1,2 рази до групи II ($p<0,05$). Не було виявлено достовірної різниці в ЯЖ між I та II групами ($p>0,05$).

Загальний показник KOOS був вірогідно зниженим у всіх групах, а саме: у 1,2 рази II група до I ($p<0,05$); у 1,5 III до I ($p<0,05$) та у 1,3 рази III до II ($p<0,05$).

Висновки до розділу. Остеоартроз за наявності коморбідної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу формує значний вплив на якість життя, що проявляється збільшенням інтенсивності болю, погіршення симптоматики та ускладнення функціонування, що має негативний вплив на стан фізичного здоров'я та психосоціального добробуту. Зниження рольового функціонування та загального стану здоров'я, відповідно негативно відображається на соціальному функціонуванні. Крім того, стає зрозумілим наявний зв'язок між обтяженим фізичним здоров'ям та емоційним станом інтерв'юера. Вищевказані дані змінюють уявлення про розвиток захворювання та вимагають підбір адекватного та ефективного лікування ОА із коморбідністю та пояснюють необхідне рутинне скринінгове дослідження опитувальниками MOS SF-36 та KOOS з метою своєчасної корекції виявлених змін.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Соколова П. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(2):27-33. DOI: [10.35339/ekm.2024.93.2.sok](https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2.sok).

РОЗДІЛ 4

КОНЦЕНТРАЦІЯ ВІТАМІНУ D ТА СТАН МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ КОМОРБІДНИМИ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Підсумовуючи результати нашого дослідження з Розділу 2 та 3 робимо висновки, що активне старіння населення в світі, очікувано призвело до погіршення якості здоров'я та життя, адже зростає поширеність пацієнтів із множинними хронічними нозологіями [196]. Очевидним стає факт, що поєднані патології призводять до ускладнення перебігу, як основного захворювання, так і кожної патології зокрема, змінюючи класичні прояви та симптоми, подовжуючи час госпіталізації, є чинниками інвалідизації і передчасної смерті населення працездатного віку, що несе значні витрати в системі охорони здоров'я.

Раніше ОА вважався хворобою «зношування», однак на сьогодні крім старості та механічного стресу, доведено мультифакторність патології, включаючи структуру суглобів, незмінні фактори (вік, стать тощо), а також модифіковані чинники, такі як ожиріння та статус вітаміну D. До прикладу, науковці стверджують, що більша кісткова маса, яка пов'язана з адекватним статусом вітаміну D, може бути позитивно пов'язана з ініціацією, розвитком та прогресуванням ОА [197, 198].

Відомо, що в активованому стані вітамін D є метаболічно активним стероїдним жиророзчинним гормоном, що діє на клітинні рецептори, володіє різноманітними біологічними ефектами на цільові тканини. Беззаперечною є його роль у метаболізмі кальцію та фосфору в кістках, що важливо враховувати та використовувати в лікуванні та профілактиці ОА. Крім того, результати досліджень свідчать, що вітамін D має переваги при багатьох несkeletalних захворюваннях, таких як серцево-судинні захворювання, діабет і рак, завдяки зменшенню запалення, антипроліферативній та антиоксидантній активності тощо [97, 98].

Як бачимо на рис. 4.1., розділивши пацієнтів на групи I, II та III, рівень вітаміну D вірогідно у 1,6, у 1,8 та 1,9 рази нижче, відповідно до ПЗО ($p < 0,05$).

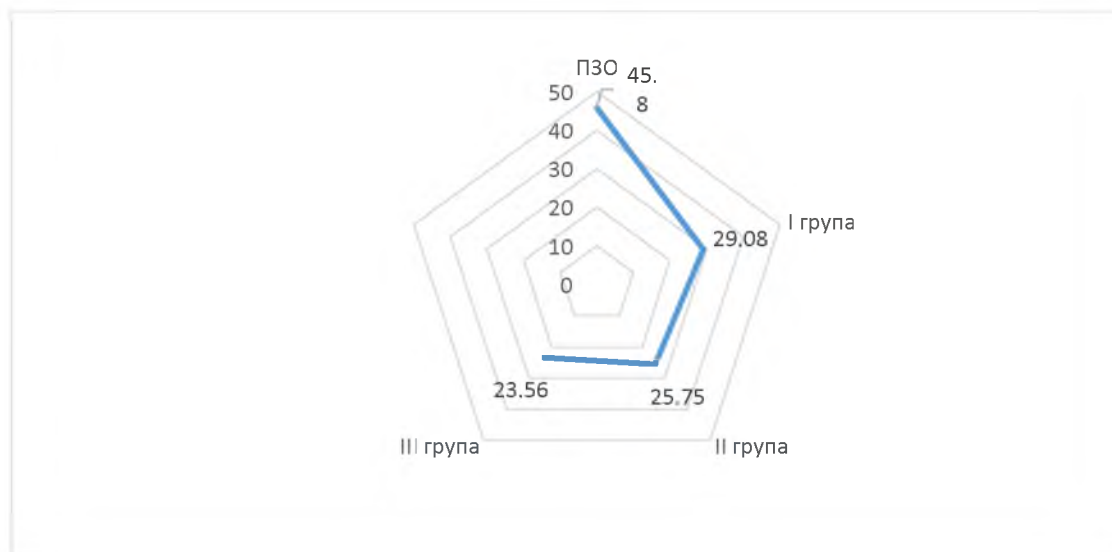


Рис. 4.1. Розподільча діаграма рівня вітаміну D у хворих на остеоартроз на тлі коморбідної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Для оцінки статусу вітаміну D опиралися на визначення концентрації 25ОНD у сироватці крові згідно наказу [199], де достатній рівень – 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л), недостатній – 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) та дефіцит – нижче 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л). У 64% пацієнтів було виявлено недостатність/дефіцит вітаміну D. У 15 пацієнтів (50%) I групи з ізольованим ОА був нормальний показник і склав $48,2 \pm 0,03$ нг/мл, у 4 (13%) – недостатність ($21,1 \pm 0,37$) та в 11 (37%) дефіцит вітаміну D і склав $6 \pm 0,45$. У хворих II групи 14 осіб (35%) був нормальний показник $49,84 \pm 0,29$ нг/мл, у 6 пацієнтів (15%) – недостатність ($22,63 \pm 0,33$ нг/мл) та 20 (50%) з дефіцитом ($9,8 \pm 0,04$ нг/мл) вітаміну D. Показники III групи були наступні: 11 (27,5%) з оптимальним рівнем вітаміну D – $49,71 \pm 0,09$ нг/мл, 5 (12,5%) з недостатністю – $24,26 \pm 0,03$ нг/мл та 24 (60%) з дефіцитом – $9 \pm 0,02$ нг/мл.

Оцінка отриманих даних (рис. 4.2.) свідчить про схильність до дефіциту вітаміну D у групах з поєднаною патологією. Різниця між групами є достовірною ($p < 0,05$).

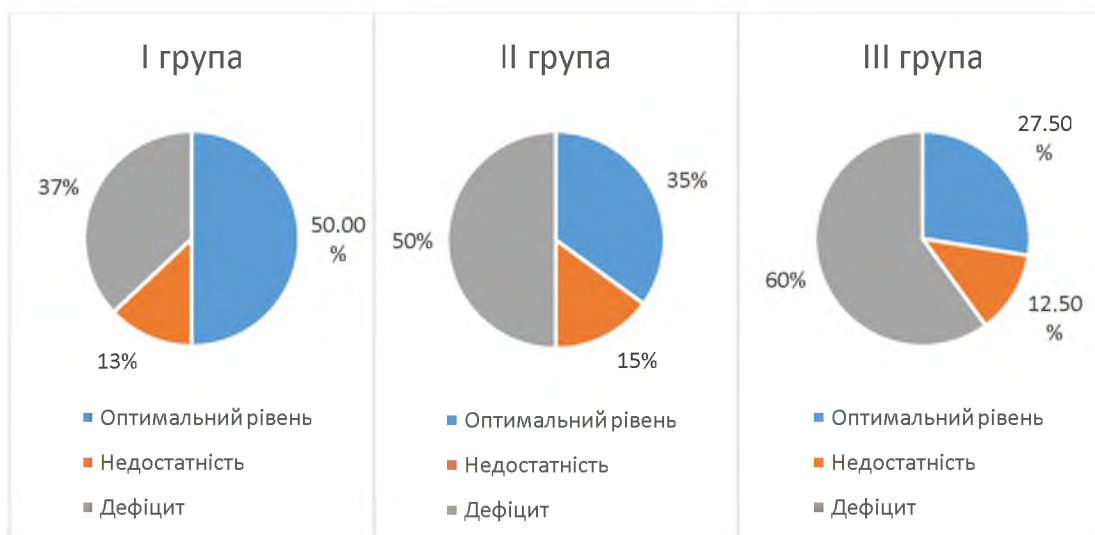


Рис. 4.2. Розподільча діаграма статусу вітаміну D у хворих на остеоартроз на тлі коморбідної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.

Взаємодія вітаміну D та ПТГ є важливим метаболічним та патофізіологічним механізмом регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу [200].

Таблиця 4.1.

Показники мінерального обміну у хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (M±m)

Показники, од. виміру	ПЗО n=30	I група n=30	II група n=40	III група n=40
Са, ммоль/л	2,40±0,02	2,05±0,04*	1,92±0,05 */**	1,88±0,04 */**
iCa, ммоль/л	1,20±0,02	1,31±0,01*	1,10±0,03 */**	0,94±0,02 */**/**
F, ммоль/л	1,10±0,03	0,93±0,04*	0,88±0,04 */**	0,76±0,03 */**/**
Кальцитонін, пг/мл	15,35±0,71	9,75±0,72*	8,16±0,45*	7,86±0,61*
ПТГ, пг/мл	39,76±3,55	70,14±13,24*	75,72±10,08 */**	86,53±11,30 */**/**

Примітка: * - достовірна різниця між показниками ПЗО та хворих I, II та III групи (p<0,05);

** - достовірна різниця між показниками II та III групи до I групи (p<0,05);

*** - достовірна різниця між показниками II та III групи (p<0,05);

Оцінка стану кальцій-фосфорного обміну (табл. 4.1.) демонструє помірне, однак вірогідне зниження Са, iCa та F у пацієнтів з ОА, особливо за наявності

коморбідної патології до показників ПЗО. Отже, показники загального кальцію у I, II та III групі були вірогідно нижче на 15%, 20% та 22% відповідно до ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідна різниця була на 6,3% (II група) та 8,3% (III група) до I групи з ізольованим, не обтяженим коморбідністю ОА ($p < 0,05$). У пацієнтів II та III групи міжгрупової, достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$). Показники іонізованого кальцію у пацієнтів I групи відповідав фізіологічній нормі (1,1-1,35 ммоль/л), однак при приєднанні супутніх патологій цей показник був вірогідно на 8,3% (II група) та 22% (III група) нижче до ПЗО. Крім того, була достовірна різниця на 16% показник II групи був нижче до I групи ($p < 0,05$) та на 28,2% III групи до I ($p < 0,05$). Міжгрупова різниця III до II на 15% ($p < 0,05$), що свідчить про ускладнення мінерального гомеостазу за умов коморбідності. Рівень фосфору у групі I та II відповідав фізіологічній нормі, однак достовірно знижувався до ПЗО на 15% та 20% відповідно ($p < 0,05$). Показник III групи був вірогідно нижче на 31% до ПЗО ($p < 0,05$). Відслідковувалася достовірна міжгрупова різниця, а саме: показники II та III груп були вірогідно нижче на 5,4% та на 18,3% до I групи ($p < 0,05$). Показник III групи до II був на 14% нижче ($p < 0,05$).

На тлі зниження вищезазначених показників, досторівно (компенсаторно) зріс рівень ПТГ на 43,31% (в I групі), на 47,49% (в II групі) та на 54,05% (в III групі) до ПЗО ($p < 0,05$), що свідчить про формування вторинного гіперпаратиреозу та підтверджує результати досліджень інших науковців [201, 265]. Відзначалася помірною, але вірогідною різницею між II та III групами на 8% та 23,4% до ОА без супутніх патологій ($p < 0,05$). При приєднанні додаткового захворювання (III група) показник вірогідно вище на 14,3% до II групи ($p < 0,05$).

Чутливий до вищезазначених показників кальцитонін помірно достовірно знижувався на 37%, 47%, 49% (I, II та III група) до ПЗО ($p < 0,05$), однак не було виявлено міжгрупової різниці ($p > 0,05$).

Висновки до розділу.

Зрозумілим є те, що вітамін D не є єдиним патогенетичним чинником в формуванні, розвитку та прогресуванні ОА, однак, отримані результати свідчать про його участь в патологічних процесах, що погіршує перебіг та ефективність базового лікування. Крім того, виявляється зв'язок між коморбідністю та негативним статусом вітаміну D і дисбалансом кальцій-фосфорного обміну, що відповідно виникає на тлі порушення рівноваги між тригерною активністю стресстимулюючих чинників та неспроможністю захисних механізмів, що призводить до виснаження компенсаторних механізмів та порушення регуляції обміну мікроелементів.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Соколова П, Федів ОІ. Рівень вітаміну D та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2024;9:877-89. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889)

Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та коморбідність: особливості метаболізму кісткової тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни. Чернівці, 15-16 квітня 2021:134-5.

РОЗДІЛ 5

ЛІПІДНИЙ ОБМІН, ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2.

5.1 Порухення ліпідного обміну та стан ендотеліу у пацієнтів на остеоартроз залежно від наявності супутніх патологій.

Дослідження останніх років демонструють тісний зв'язок ОА з метаболічним синдромом (МС). Наукові висновки свідчать про ОА, як компонент генералізованого метаболічного розладу. МС формується з взаємопов'язаних факторів ризику, а саме: ЦД2, ожиріння, дисліпідемія та АГ тощо. У контексті хвороб опорно-рухового апарату МС значно привертає увагу через його зв'язок з ОА колінного суглоба [202, 203].

Порухення ліпідного обміну вважається спільною патогенетичною ланкою між ОА та МС, що призводить до патологічних змін у судинній стінці та суглобовому хрящі. Ці зміни сприяють прогресуванню ОА, АГ та інших складових МС. Відомо, що надмірна продукція окисленого ЗХ ЛПНЩ при дисліпідемії сприяє ектопічній кальцифікації судинної стінки, порушуючи мікроциркуляцію в суглобі [146].

На цьому етапі дослідження проводили вивчення процесів ліпідного обміну та впливу його на стан ендотеліу у хворих ОА із коморбідними АГ та ЦД2.

Показники ліпідного обміну в досліджуваній популяції підсумовано в таблиці 5.1., та виявлено посилення явища дисліпідемії на тлі приєднання коморбідної нозології. Відтак, рівень ЗХС у II та III групах із супутніми АГ та ЦД2, був вірогідно на 32,81% та на 49,21% відповідно вище до ПЗО ($p < 0,05$) та вірогідно на 19,4% і на 34,14% вище показників I групи ($p < 0,05$).

Тотожні зміни відмічалися у результатах показників ТГ II та III груп, а

саме: вірогідно на 45,52% та 71,64% вище показників ПЗО ($p<0,05$) та на 24,20% та 46,50% до результатів ізольованого ОА (І група) ($p<0,05$).

Таблиця 5.1.

**Показники ліпідного обміну та вміст метаболітів NO, мкмоль/л,
ендотеліну-1, пмоль/л у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною
гіпертензією та цукровим діабетом типу 2**

Показники, од. виміру	ПЗО n=30	І група n=30	ІІ група n=40	ІІІ група n=40
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 мета-болітів 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 І, ІІ та ІІІ групами з показниками групи ПЗО ($p<0,05$);

** - вірогідність різниці між показниками І групи пацієнтів та ІІ і ІІІ групами ($p<0,05$);

*** - вірогідність різниці між групою ІІ та ІІІ ($p<0,05$).

На тлі підвищених ЗХС та ТГ спостерігали динамічне вірогідне зниження показників ЗХ ЛПВЩ на 29,86% в ІІ групі та на 33,33% в ІІІ групі до ПЗО ($p<0,05$) та на 22,31% і на 26,15% відповідно до І групи ($p<0,05$).

Відповідно ІА в групах ІІ та ІІІ перевищував фізіологічну норму ($ІА<3$) та показник ПЗО на 70% та 75,64% відповідно ($p<0,05$). До І групи показники були вірогідно на 41,16% та 74,93% вище ($p<0,05$).

Закономірно показники ЗХ ЛПНЩ були достовірно на 60,60% в ІІ групі та

на 78,35% в III групі вище до ПЗО ($p < 0,05$) та на 36,90% і 52,03% вище до показників I групи ($p < 0,05$).

Наростання інтенсивності явища дисліпідемії та ІА, за умов факту коморбідності при ОА, підвищує стурбованість щодо високого рівня кардіо-васкулярного ризику та серцево-судинних катастроф. На нашу думку, вищезазначені зміни є метаболічним чинником прогресування важкості та генералізованих проявів ОА.

Порушення фізіологічного співвідношення ліпідів крові та ЗХ ЛПНЩ, володіє здатністю впливати на ендотеліальну NO-синтазу, знижуючи активність та біодоступність монооксиду нітрогену. Відповідно на тригерну функцію надлишкових «поганих» ліпідів крові ендотелій судин відповідає активною продукцією вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів, що призводить до формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) (рис. 5.1).

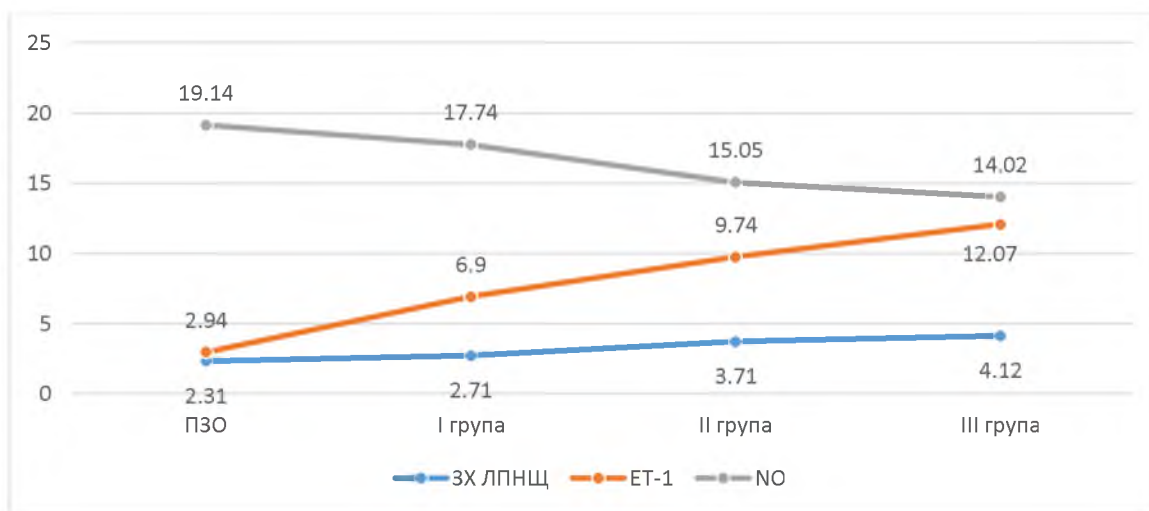


Рис. 5.1. Порівняльна діаграма концентрації ЗХ ЛПНЩ, ET-1 та NO у хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 до показників остеоартрозу без супутньої патології та групи практично здорових осіб.

Відомо, що ЕД та атеросклероз зустрічаються у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями значно частіше порівняно з здоровими відповідного віку [208]. Отже, у пацієнтів з ОА та АГ (II група) концентрація ендогенного вазоконстриктора ET-1 вірогідно вище на 69,82% до показників ПЗО ($p < 0,05$) та на 29,16% до I групи ($p < 0,05$) (табл. 5.1., рис. 5.1.). При

приєднанні ЦД2 відбувається суттєве поглиблення патогенетичного впливу. Показник ІІ групи вірогідно на 75,64% та на 42,83% вище до показників ПЗО та І групи відповідно ($p < 0,05$). Концентрація NO була вірогідно нижче, а саме: у ІІ групі на 27,18% до ПЗО і на 17,87% до І групи ($p < 0,05$) та у ІІІ групі на 36,52% до ПЗО і на 26,53% до І групи ($p < 0,05$). У системі опорно-рухового апарату локальна васкуляризація є активним гравцем як у формуванні кістки, так і в процесах резорбції, адже є основним джерелом постачання гормонів, газів, поживних речовин, виведенням продуктів життєдіяльності та циркулюючих клітин. Ектопічний ангіогенний ріст кровоносних судин і запалення синовіальної оболонки, шару сполучної тканини, який вистилає внутрішню поверхню капсул суглобів, є тісно інтегрованими процесами в патогенезі ОА [207].

5.2. Порушення прозапальних показників у пацієнтів на остеоартроз залежно від наявності супутніх патологій.

Відомо, що дисліпідемія має здатність впливати на гомеостаз обмінних процесів людського організму та викликати власну імунну регуляцію. Крім того, порушення ліпідного обміну пов'язане з хронічним запаленням низького ступеня та ОС, що ймовірно сприяє розвитку та прогресуванню ОА [202, 203]. Адже відомо, що ЗХ ЛПВЩ є не лише ключовим компонентом транспортної системи ліпопротеїдів, що бере участь в регуляції ліпідного обміну, а також чинить протизапальну дію, пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів [206].

Відповідно нами було проведено вивчення концентрації прозапальних медіаторів в сироватці крові обстежених груп, згідно методик описаних в Розділі 2. Забір крові здійснювався в період загострення ОА, відповідно спостерігаємо (табл. 5.1.) вірогідно вищі показники неспецифічних маркерів процесу запалення в І групі до результатів ПЗО та хочемо відзначити тенденцію до підвищення за умови коморбідності.

Показник активності біологічного запального процесу чи білок гострої фази – СРБ достовірно зростає у всіх трьох групах, а саме: у пацієнтів І групи показник вірогідно вище на 26%, у ІІ на 45,68% та ІІІ на 53,81% до ПЗО ($p < 0,05$).

У групах з коморбідністю показники були на 27% та на 37,92% відповідно достовірно вище до ізольованого ОА ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1.

Показники запального процесу у хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2

Групи	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	С-РБ, мг/мл	ШОЕ, мм/год
ПЗО n=30	3,38±0,11	4,97±0,11	6,41±0,23
I група n=30	6,61±0,15 *	6,68±0,2 *	11,84±0,45*
II група n=40	7,57±0,14 **	9,15±0,1 **	16,24±0,32 **
III група n=40	9,41±0,2 ***	10,76±0,14 ***	19,48±0,46 ***

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 ($p < 0,05$).

Увагу науковців та практичних лікарів спрямовано на полегшення життя пацієнта в хворобі та відповідно покращення його ЯЖ, тому терапевтичний підхід зосереджено на купуванні болю. Запалення із залученням синовіальної оболонки та запальних цитокінів при ОА все частіше оцінюється, як рушійна сила зазначеного захворювання [204, 205].

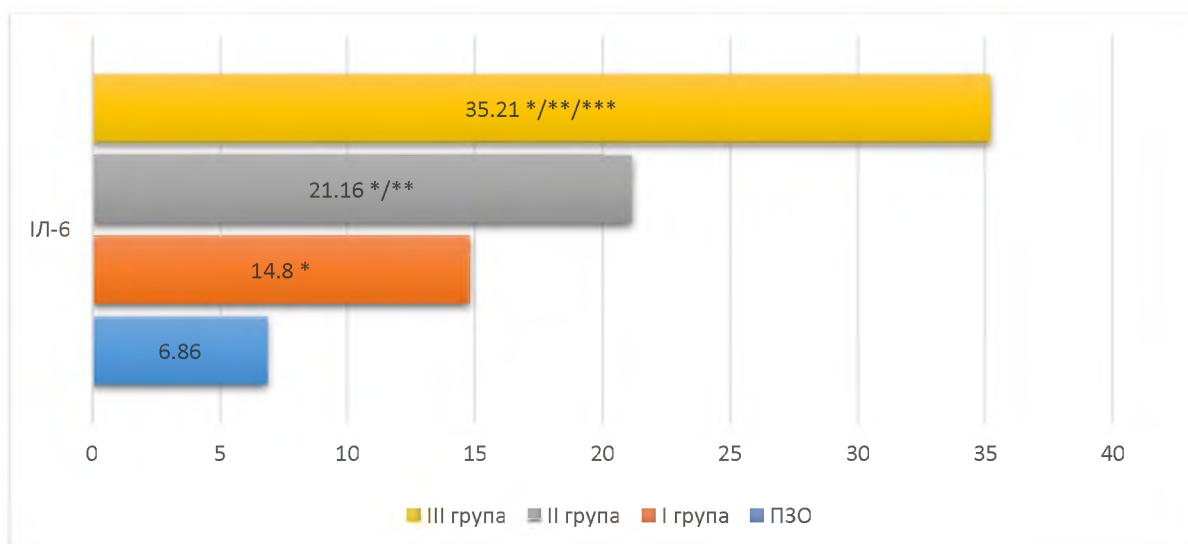


Рис. 5.2 - Концентрація ІЛ-6 в плазмі крові обстежених хворих з остеоартрозом та артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2; * - різниця достовірна у порівнянні з показником у групі ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця достовірна між показниками I групи пацієнтів та II і III групами ($p < 0,05$); * - вірогідність різниці між групою II та III ($p < 0,05$).**

Одним із важливих біологічних ефектів цитокінів є забезпечення відповідної імунної відповіді через взаємодію між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом.

Роль ІЛ-6 в патогенезі ОА все ще активно обговорюється та вивчається. Підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці крові або/чи синовіальній рідині хворих на ОА, як вважають, корелює із частотою та важкістю захворювання. ІЛ-6 надають ключову роль у розвитку деструкції хряща, шляхом індукції ферментів, що розкладають матрицю. Також припускають, що ІЛ-6 посилює експресію антикатаболічних факторів, що свідчить про захисну роль [205].

Оцінка наших результатів представлено на рисунку 5.2. та свідчить про достовірно вище показник у пацієнтів з ОА із коморбідними АГ та ЦД2. У I групі показник був у 2,2 рази вище, у II групі у 3,1 рази та III групі у 5 разів до ПЗО ($p < 0,05$).

5.3. Порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у пацієнтів на остеоартроз залежно від наявності супутніх патологій.

Попередні дослідження демонструють роль перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у остеопоротичній втраті кісткової тканини та синовіальному запаленні.

ПОЛ сприяє окисленню та деградації колагену, здатне регулювати мітохондріальну динаміку хондроцитів і реакцію на пошкодження хряща, що у свою чергу, може погіршити перебіг ОА через підвищення чутливості хряща до механічної втоми [209].

Проводилося вивчення показників ПОЛ, а саме: МА плазми та еритроцитів (рис. 5.3.).

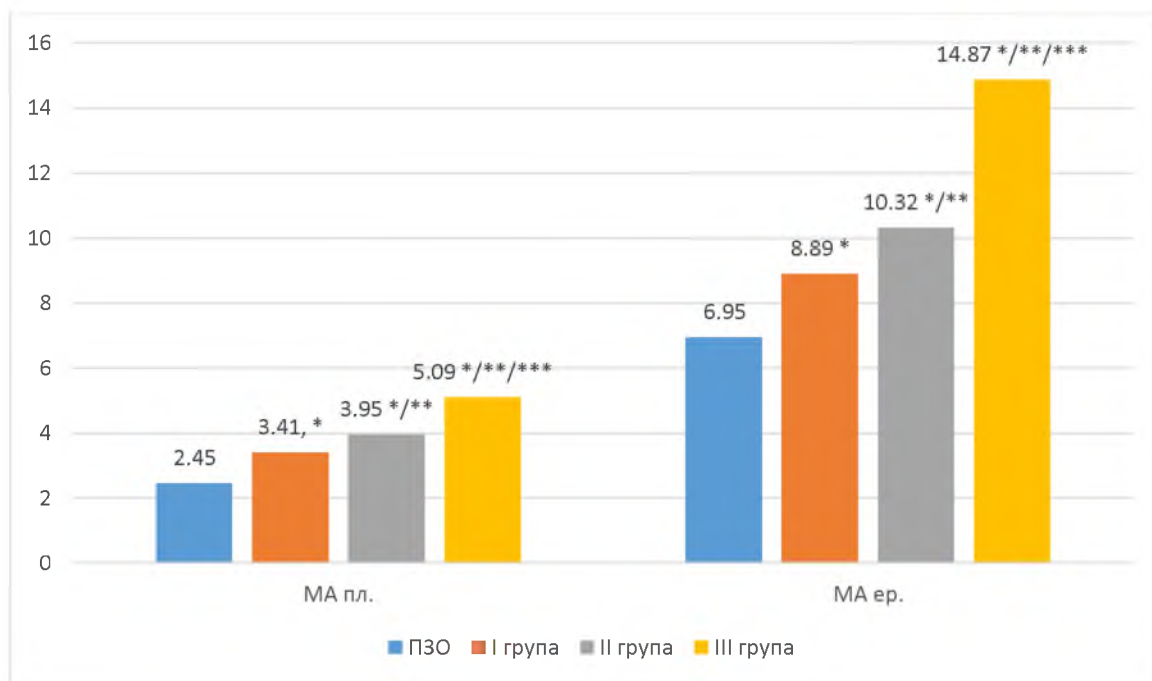


Рис. 5.3. Показники перекисного окиснення ліпідів хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2;

* - різниця достовірна у порівнянні з показником у групі ПЗО ($p < 0,05$);

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

*** - вірогідність різниці між групою II та III ($p < 0,05$).

Нами було виявлено, що у хворих на ОА без супутньої патології рівень МА плазми та еритроцитів був вірогідно у 1,4 та 1,3 відповідно вище до показників ПЗО ($p < 0,05$). В крові досліджуваних пацієнтів із коморбідністю рівень МА плазми був вище у хворих на ОА, АГ у 1,6 рази, а у пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2 у 2,1 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

В еритроцитах пацієнтів дослідних груп, середній вміст МА був також вірогідно вище у 1,5 рази (II група) та у 2,1 рази (III група) порівняно з контролем

($p < 0,05$). Аналізуючи отримані нами дані, виявили достовірно вищі показники МА в групах із коморбідною патологією, порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$).

Оскільки МА є одним із продуктів ПОЛ клітинних мембран, на нашу думку, підвищення його концентрації в плазмі та еритроцитах призводить до порушення функціонування оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та розвитку ОС.

Таблиця 5.5

Показники стану системи антиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2

Групи	ГВ, ммоль/л	ГП, нмоль ВГ/хв*г гемоглобіну	Г-S-T, нмоль ВГ/хв*г гемоглобіну
ПЗО n=30	0,99±0,04	68,4±0,61	138,49±2,63
I група n=30	0,84±0,03 *	80,65±0,8 *	171,38±4,99 *
II група n=40	0,70±0,02 **/***	99,71±2 **/***	190,67±0,97 **/***
III група n=40	0,59±0,01 **/***/**	130,49±4,26 */**/**	230,55±2,88 */**/**

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

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

*** - вірогідність різниці між групою II та III ($p < 0,05$).

Отже, наступним нашим кроком було вивчення стану системи антиоксидантного захисту (табл. 5.5.), адже інтенсивність ПОЛ регулюється ферментативними і неферментативними антиоксидантними системами.

Концентрація ГВ, головного компоненту системи антиоксидантного захисту була у 1,4 (II група) та 1,7 рази (III група) нижче порівняно з ПЗО, які склали групу контролю. На нашу думку, отримані результати свідчать про активацію компенсаторних механізмів у зв'язку із необхідністю швидкого знешкодження високої концентрації продуктів окислення.

Крім того, виявляємо підвищення концентрації ензимів ГП та Г-S-T, що належать до антиоксидантного захисту та зростають компенсаторно. Однак, має тимчасовий ефект та за відсутності впливу на тригерні механізми призведе до поглиблення процесу ОС, гіпоксії, посилення хронічного запального процесу, зменшення біодоступності NO, прогресування ЕД, порушення мікроциркуляторного русла та прогресування деградаційних суглобових змін при ОА.

Висновки до розділу.

У пацієнтів з ОА, що обтяжені коморбідними АГ та ЦД2 інтенсивно наростає явище дисліпідемії та достовірно на 70% (II група) і на 75,64% (III група) відповідно до ПЗО ($p < 0,05$) зріс показник ІА, що не дозволяє концентрувати увагу лише на ОА, адже пацієнти володіють високим рівнем кардіо-васкулярного ризику, що можуть призвести до серцево-судинних катастроф. Спостерігаємо достовірне зростання ЗХ ЛПНЩ, а саме: на 60,60% в II групі та на 78,35% в III групі до групи контролю ($p < 0,05$) та на 36,90% і 52,03% до показників ОА, що не обтяжений АГ та ЦД2 ($p < 0,05$) та на нашу думку, значно впливає на ендотеліальну NO-синтазу, знижуючи активність та біодоступність NO та формуванням ЕД з порушенням мікроциркуляції та адекватного кровопостачання кістки. Оскільки дисліпідемія пов'язана з хронічним запаленням низького ступеня достовірно зросли показники активності біологічного запального процесу, СРБ та ШОЕ ($p < 0,05$). Спостерігали вірогідно вищі показники прозапального цитокіну ІЛ-6 у 5,3 рази (III група), у 3,1 рази (II група) та у 2,2 рази (I група) до показників ПЗО ($p < 0,05$).

Середній вміст МА плазми та еритроцитів був вірогідно у 1,4 та 1,3 відповідно вище у хворих на ОА без супутньої патології до показників ПЗО ($p < 0,05$). В крові досліджуваних пацієнтів із коморбідністю рівень МА плазми був вище у хворих на ОА, АГ у 1,6 рази, а у пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2 у 2,1 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та еритроцитах був також вірогідно вище у 1,5 рази (II група) та у 2,1 рази (III група) порівняно з контролем ($p < 0,05$). На нашу думку, ці процеси свідчать про активування системи ПОЛ та участь ОС в патогенезі ОА, що посилюється за наявності супутніх АГ та ЦД2. Концентрація антиоксиданта ГВ була достовірно нижче до групи контролю ($p < 0,05$), а рівні ГП та Г-S-T достовірно нижче ($p < 0,05$), що свідчить про напруження компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Соколова ІІ, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи і інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

Соколова ІІ, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine.2024;3:153-61. DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.153.

Sokolova II. State of lipid exchange, pro - and antioxidant systems in blood in the patients of osteoarthritis in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Danish Scientific Journal. 2019;23(1):40-3. DOI: https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_23_1.pdf.

Соколова П, Федів ОІ. Зміни ендотелію у хворих на остеоартроз. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Львів, 26-27 квітня 2019: 45-9.

Соколова П. Показники про- та антиоксидантної систем в крові хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання медичної теорії та практики». Дніпро, 7-8 грудня 2018: 76-9.

Соколова П, Федів ОІ. Показники про- та антиоксидантної системи в крові та ліпідний обмін у хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. 99 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 12, 14, 19 лютого 2018:115-20.

Соколова П. Взаємозв'язок порушень стану ендотелію на розвиток та прогресування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією. 101 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 8, 10, 15 лютого 2021: 159-60.

Соколова П, Федів ОІ. Вплив дисліпідемії на перебіг остеоартрозу. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. Харків, 19 квітня 2019: 63-4.

Соколова П, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Пат. 139480 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № u 2019 06035, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1.

Соколова П, Федів ОІ. Спосіб діагностики тромбоцитарного гемостазу у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 139479

Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № и 2019 06034, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1.

Соколова П, Федів ОІ. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №34/19 від 22.04.2019.

Соколова П, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №35/19 від 22.04.2019.

Соколова П, Федів ОІ. Спосіб діагностики структурно-функціональних змін периферичних артерій у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Раціоналізаторська пропозиція №37/19 від 22.04.2019.

РОЗДІЛ 6

ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТУ BsmI ГЕНУ VDR

Для з'ясування однієї із можливих причин недостатності вітаміну D при ОА на тлі коморбідних захворювань було проведено генетичне тестування та генотипування поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR і визначення його частоти в дослідній групі, що представлено на рисунку 6.1.

Нами було виявлено, що серед 60 обстежених пацієнтів, включених до дослідної групи, генотип GG визначався у 16 (26,7%) пацієнтів. У 44 хворих зустрічався несприятливий алель А: у 23 (38,3%) пацієнтів – генотип GA та у 21 (35%) – генотип AA. У групі контролю генотип GG визначався у 8 (40%) осіб, генотип GA у 8 (40%) осіб та генотип AA у 4 (20%) ПЗО.

Генотипи GG та GA переважали у хворих з ізолюваним ОА (I група), в той же час пацієнтам, хворим на ОА з коморбідністю (III група) був притаманний генотип AA – 13 (65%).

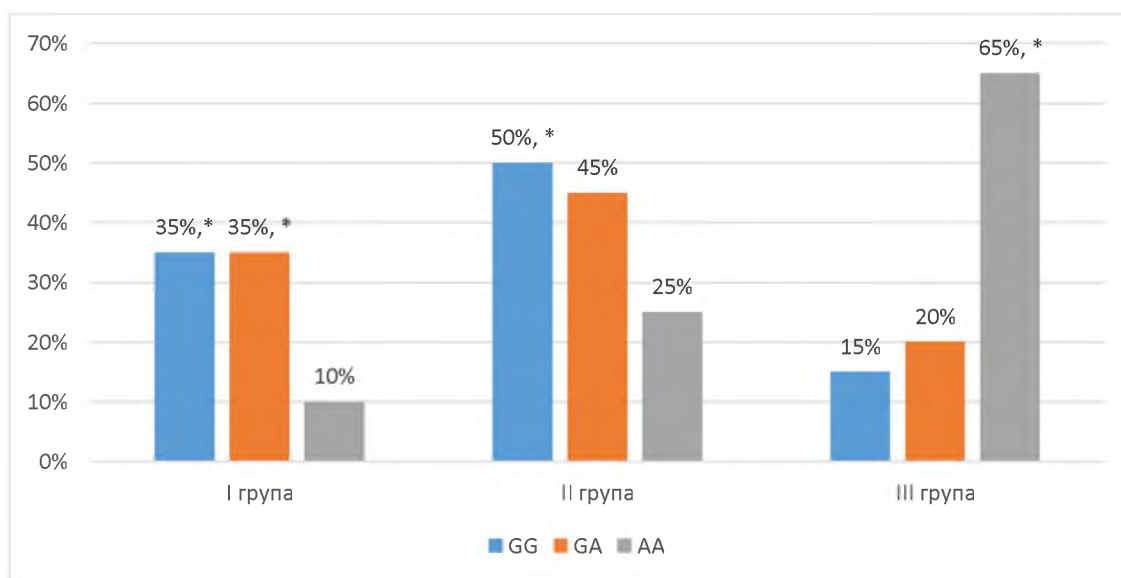


Рисунок 6.1 – Порівняльна діаграма частоти поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR у хворих на ОА (I група); ОА та АГ (II група); ОА, АГ та ЦД2 (III група).

Дані, представлені на рисунку 6.2 та 6.3, свідчать, що для пацієнтів, які володіли сприятливим генотипом GG, притаманна рентгенологічна стадія остеоартрозу (РС) I та функціональна недостатність суглобів (ФНС) I. У

пацієнтів з генотипом GA переважала PC II та ФНС I. Патологічний генотип AA був асоційованим з PC II та III та ФНС II. На нашу думку, наявність алеля А поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на тлі недостатності вітаміну D може свідчити про зв'язок із вищим ризиком ураження колінного суглобу та порушенням його функції.

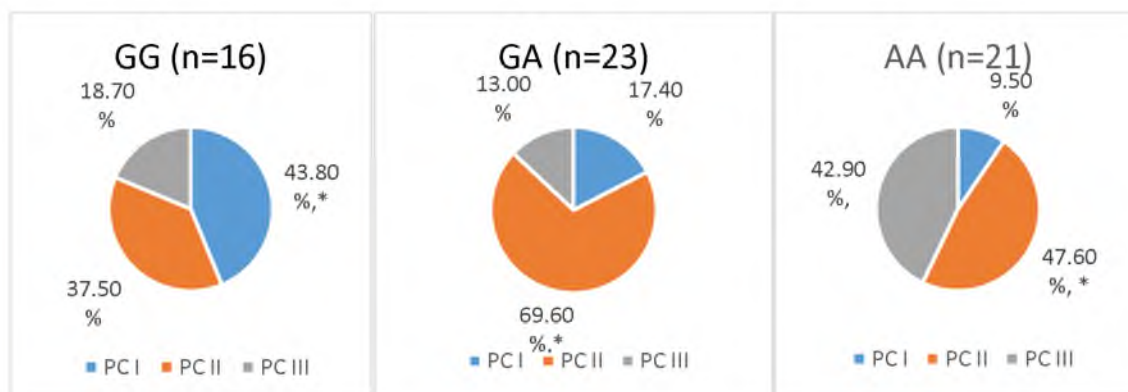


Рисунок 6.2. Порівняльна діаграма розподілу рентгенологічних стадій (PC) у хворих на остеоартроз залежно від поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

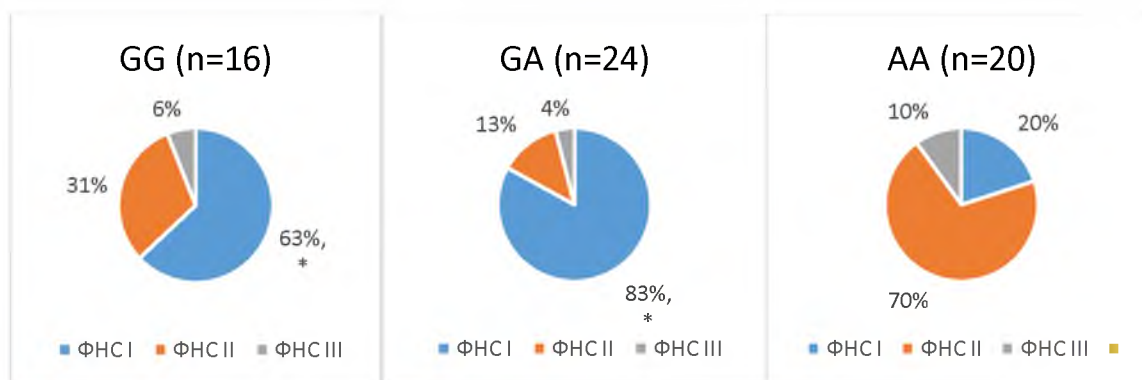


Рисунок 6.3. Порівняльна діаграма розподілу функціональної недостатності суглобів (ФНС) у хворих на остеоартроз залежно від поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

На рисунку 6.4. представлено концентрацію вітаміну D залежно від генотипів поліморфізму BsmI. Рівень вітаміну D у пацієнтів з генотипом GG був вірогідно у 1,6 рази нижче показників контрольної групи та фізіологічної норми (30-100 нг/мл) і помірно, однак вірогідно у 1,7 та 1,8 рази нижче з генотипами GA та AA ($p < 0,05$).

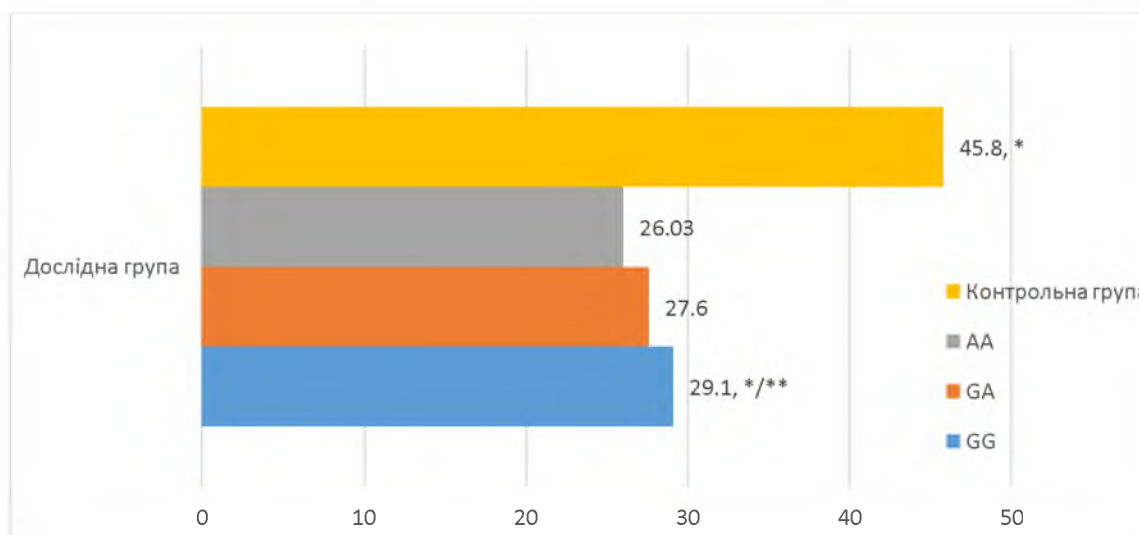


Рисунок 6.4. Порівняльна діаграма концентрації вітаміну D у пацієнтів з остеоартрозом залежно від варіантів поліморфізму BsmI гена VDR. *-вірогідна різниця між генотипами GG, GA, AA до групи контролю ($p < 0,05$); **-вірогідна різниця між генотипом GG та генотипами GA, AA ($p < 0,05$).

На нашу думку, отримані дані дають змогу ґрунтовніше зрозуміти мінливість ендокринного ефекту вітаміну D та застосовувати отримані дані для оцінки ризиків захворювання у таких пацієнтів та вибору для них лікування чи профілактики.

Важливим метаболічним та патофізіологічним механізмом регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу є взаємодія вітаміну D та ПТГ [31].

Відповідно, наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня ПТГ, кальцитоніну та показників кальцій-фосфорного гомеостазу (табл. 6.1.) залежно від генотипу поліморфізму BsmI гена VDR.

Оцінка отриманих даних свідчить, що рівень ПТГ був вірогідно у 2,4 рази вище у пацієнтів з генотипом GG, у 2,8 рази з генотипом GA та у 3,1 рази з генотипом AA до показників групи контролю ($26,86 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$). Рівень загального кальцію в сироватці крові дослідних груп помірно, однак вірогідно був нижче до групи контролю ($2,39 \pm 0,02$, ммоль/л, $p < 0,05$), а саме: на 16% з генотипом GG, на 24% з генотипом GA та 27% з генотипом AA. Виявлялися тотожні вірогідно нижчі показники іонізованого кальцію до групи контролю ($1,2 \pm 0,02$, ммоль/л, $p < 0,05$). Очевидним, на тлі гіпокальціємії було вірогідне

зниження рівня кальцитоніну у 1,6 рази з генотипом GG, у 1,8 рази з генотипом GA та AA до групи контролю ($14,07 \pm 0,88$, пг/мл, $p < 0,05$). Концентрація рівня фосфору в сироватці крові була вірогідно нижче до групи контролю ($1,13 \pm 0,04$, ммоль/л, $p < 0,05$). Однак, не було виявлено достовірної різниці між генотипами ($p > 0,05$).

Таблиця 6.1.

Показники паратиреоїдного гормону, кальцитоніну та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	Ca, ммоль/л	iCa, ммоль/л	F, ммоль/л	Кальцитонін, пг/мл	ПТГ, пг/мл
Контрольна група (n=20)	$2,39 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,04$	$14,07 \pm 0,88$	$26,86 \pm 1,6$
GG (n=16)	$2,07 \pm 0,06$ *	$1,15 \pm 0,03$ */ *	$0,97 \pm 0,06$ *	$8,94 \pm 1$ *	$63,26 \pm 7,71$ *
GA (n=23)	$1,93 \pm 0,06$ *	$1,12 \pm 0,04$ */ *	$0,83 \pm 0,03$ *	$8,13 \pm 0,56$ *	$75,8 \pm 9,43$ *
AA (n=21)	$1,89 \pm 0,05$ *	$1 \pm 0,03$ *	$0,82 \pm 0,05$ *	$7,97 \pm 0,75$ *	$82,8 \pm 9,02$ *

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників генотипів GG, GA, AA і групи контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв генотипу AA гена VDR у порівнянні з GG та GA генотипами ($p < 0,05$).

Оскільки OA патогенетично тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю, нами було проведено аналіз особливостей вуглеводного обміну залежно від генотипу поліморфізму BsmI гена VDR (табл. 6.2.). Рівень глюкози натще у пацієнтів з генотипами GG та GA вірогідно вище до показника групи контролю ($4,32 \pm 0,16$, ммоль/л, $p < 0,05$), однак концентрація глюкози з несприятливим генотипом AA перевищувала фізіологічну норму (3,5-5,7 ммоль/л) та була у 1,6

рази вище до групи контролю ($p < 0,05$). Відповідно показники глікозильованого гемоглобіну були вірогідно вище у 1,6 рази до групи контролю ($4,44 \pm 0,15$, %, $p < 0,05$) серед пацієнтів з генотипом AA та відзначалася достовірна різниця між генотипом AA та GG, GA ($p < 0,05$).

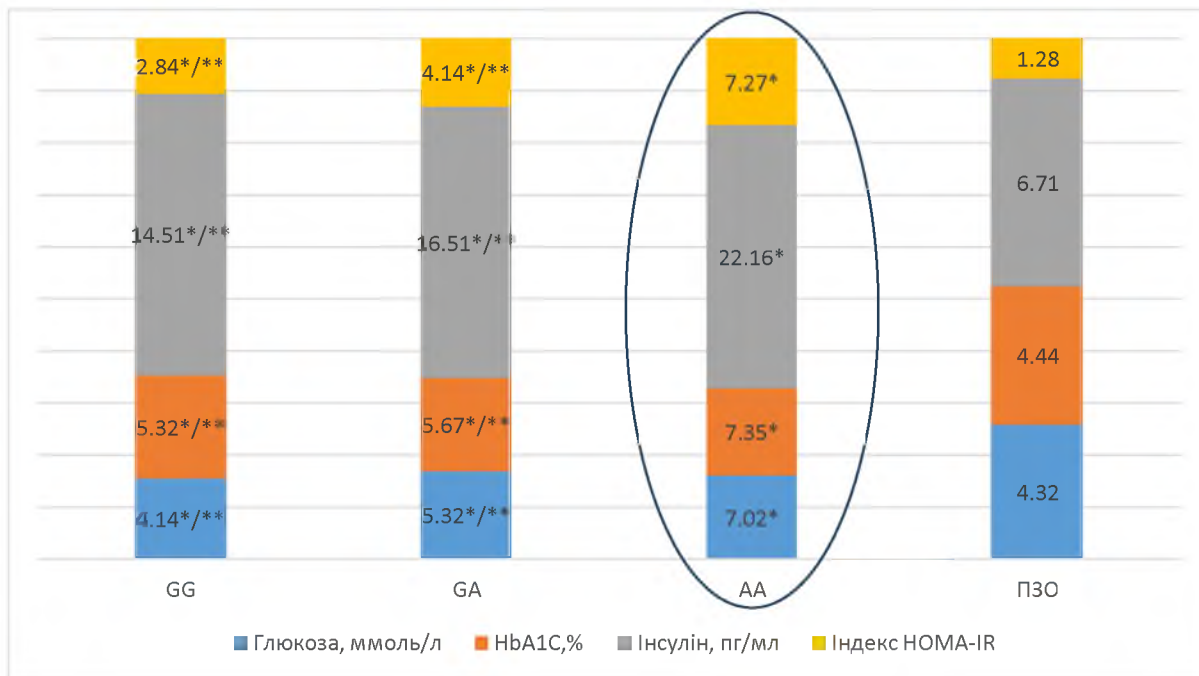


Рис. 6.5. – Порівняльна діаграма концентрації показників вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз залежно від поліморфних варіантів гена VDR (rs1544410, BsmI). :* - вірогідність відмінностей показників генотипів GG, GA, AA і групи контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв генотипу AA гена VDR у порівнянні з GG та GA генотипами ($p < 0,05$).

Динамічний зріст рівня інсуліну прослідковували у всіх трьох генотипах, а саме: вірогідно у 2,16 рази показник вище з генотипом GG, у 2,5 рази з генотипом GA та у 3,3 рази з AA до показників ПЗО ($6,71 \pm 0,83$, пг/мл, $p < 0,05$). Вірогідна різниця виявлялася між генотипом AA ($22,16 \pm 1,55$, пг/мл) та GG ($14,51 \pm 1,17$, пг/мл), GA ($16,51 \pm 1,28$, пг/мл) у 1,5 рази нижче ($p < 0,05$), що на нашу думку свідчить про негативний ефект у носіїв з генотипом AA та підвищений рівень розвитку інсулінорезистентності.

Наші припущення підтверджуються при підрахунку та аналізі індексу інсулінорезистентності, який в нормі не повинен перевищувати 2,7, однак у носіїв несприятливого алелю A показник перевищував фізіологічну норму та був

вірогідно у 5,6 рази вище до показників ПЗО ($1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до показників із генотипом GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$). Отримані нами дані вкотре підтверджують участь вуглеводного обміну та інсулінорезистентності в патогенезі ОА колінних суглобів, адже накопичення токсичних продуктів гліколізу посилюють руйнування хрящової тканини та прогресування ОА. Крім того отримані нами показники свідчать про наявність зв'язку між вуглеводним обміном та несприятливим алелем А в генотипах GG і GA поліморфізму BsmI гена VDR у хворих із ОА колінних суглобів.

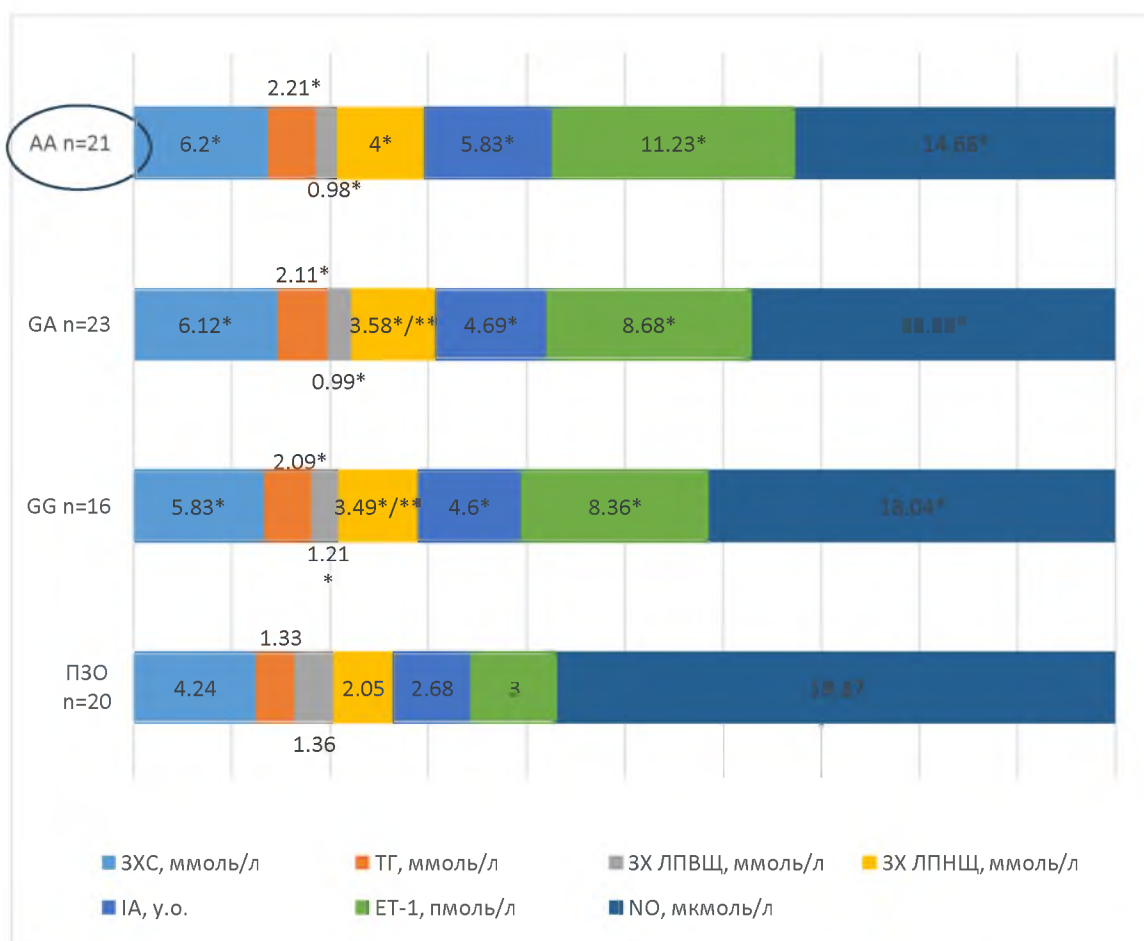


Рис. 6.6. – Порівняльна діаграма концентрації показників ліпідного обміну та стану ендотелію у хворих на остеоартроз залежно від поліморфних варіантів гена VDR (rs1544410, BsmI). * - вірогідність відмінностей показників генотипів GG, GA, AA і групи контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв генотипу AA гена VDR у порівнянні з GG та GA генотипами ($p < 0,05$).

Гіперінсулінемія призводить до зниження синтезу оксиду азоту ендотелієм, призводячи до зсуву рівноваги вазоконстрикторів та вазодилаторів і формуючи ЕД. Крім того, підвищений рівень інсуліну та

інсулінорезистентність є компонентами МС.

Тому наступним нашим кроком було оцінити стан ліпідного обміну та показників ET-1, NO залежно від генотипів поліморфізму BsmI гена VDR (рис. 6.6.). Отримані результати демонструють прояви дисліпідемії, як одного із компонентів МС при ОА колінних суглобів та вірогідні відмінності між генотипами та показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Носії несприятливого алелю А мають гірші результати порівняно до ПЗО та генотипу GG.

ЗХС вірогідно на 45% вище серед генотипів GA ($6,12 \pm 0,28$, ммоль/л, $p < 0,05$) та AA ($6,2 \pm 0,2$, ммоль/л, $p < 0,05$) до групи контролю ($4,24 \pm 0,19$, ммоль/л, $p < 0,05$). ЗХ ЛПВЩ серед пацієнтів з генотипом AA ($0,98 \pm 0,09$, ммоль/л, $p < 0,05$) був вірогідно на 39% нижче до ПЗО ($1,36 \pm 0,14$, ммоль/л, $p < 0,05$) та на 23,5% до показників генотипу GG ($1,21 \pm 0,1$, ммоль/л, $p < 0,05$). ІА перевищував фізіологічну норму ($ІА < 3$) серед усіх генотипів та показник ПЗО ($p < 0,05$). Відповідно достовірно зростали показники ЗХ ЛПНЩ на 48,75% з генотипом AA до ПЗО ($2,05 \pm 0,13$, ммоль/л, $p < 0,05$) та на 15% до генотипу GG ($3,49 \pm 0,2$, ммоль/л, $p < 0,05$).

На нашу думку при недостатності чи дефіциті вітаміну D ризик інсулінорезистентності зростає, що пов'язано з високим рівнем ЗХ ЛПНЩ і ТГ та вкотре підтверджує спільний патогенетичний механізм розвитку та прогресуванні ОА, АГ та ЦД2 на тлі маркера генетичної схильності.

Оскільки гіперінсулінемія та дисліпідемія володіють здатністю впливати на ендотелій судинних стінок, з метою з'ясування особливостей патогенезу захворювань, що досліджуються, ми проводили оцінку концентрації кінцевих метаболітів оксиду азоту NO та ET-1 з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR, адже зсув рівноваги між вазоконстрикцією і вазодилатацією призводить до широкого спектру захворювань.

Результати вивчення показників функції ендотелію наступні: вміст NO у пацієнтів з генотипом AA був вірогідно на 24% нижче, порівняно з ПЗО: $14,68 \pm 0,65$ мкмоль/л (в групі ПЗО $19,27 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та генотипом GG на 19% (GG $18,04 \pm 0,89$ мкмоль/л, $p < 0,05$); з генотипом GA був вірогідно на

25,4% нижче порівняно з ПЗО: $15,37 \pm 0,56$ мкмоль/л (в групі ПЗО $19,27 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та генотипом GG на 17,4% (GG $18,04 \pm 0,89$ мкмоль/л, $p < 0,05$). При наявності генотипу GG виявляли вірогідне (на 7%), помірне зниження до ПЗО ($p < 0,05$).

Концентрація в плазмі крові ET-1 вірогідно зросла у пацієнтів з генотипом AA у 4 рази ($11,23 \pm 0,58$, пмоль/л) до показників ПЗО ($3 \pm 0,18$, пмоль/л, $p < 0,05$) та у 1,4 рази до генотипу GG ($8,36 \pm 0,29$, пмоль/л, $p < 0,05$).

На нашу думку виявлені нами зміни в досліджуваних показниках, свідчать про посилення процесу ЕД за наявності несприятливого алелю А поліморфізму BsmI гена VDR.

Таблиця 6.2.

**Показники запального процесу у хворих на остеоартроз з
урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR**

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	Лейкоцити, 10^9 /л	СРБ, мг/мл	ШОЕ, мм/год
ПЗО (n=20)	$3,2 \pm 0,14$	$4,98 \pm 0,14$	$6,28 \pm 0,31$
GG (n=16)	$6,95 \pm 0,24^{*/**}$	$8,07 \pm 0,42^{*/**}$	$15,36 \pm 0,65^{*/**}$
GA (n=23)	$7,44 \pm 0,27^{*/**}$	$8,17 \pm 0,4^{*/**}$	$15,69 \pm 0,91^{*/**}$
AA (n=21)	$8,5 \pm 0,38^*$	$9,84 \pm 0,36^*$	$17,8 \pm 0,66^*$

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників генотипів GG, GA, AA і групи контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв генотипу AA гена VDR у порівнянні з GG та GA генотипами ($p < 0,05$).

Відомо, що посилення ЕД можуть провокувати цитокіни. Аналізуючи рівень лейкоцитів, СРБ та ШОЕ відносно визначених генотипів поліморфізму

BsmI гена VDR (табл.6.2), встановили вірогідно вищі показники у пацієнтів носіїв AA-генотипу у порівнянні з показником групи ПЗО ($p<0,05$).

Показник рівня ІЛ-6 (рис. 6.7.) достовірно зріс у всіх досліджуваних групах до ПЗО: з генотипом AA у 4,5 рази, GA у 3,4 рази та GG у 3 рази ($p<0,05$). Вірогідно (у 1,5 рази) вище був показник з генотипом AA до GG ($p<0,05$), що на нашу думку свідчить про негативний вплив несприятливого алелю А поліморфізму BsmI гена VDR.

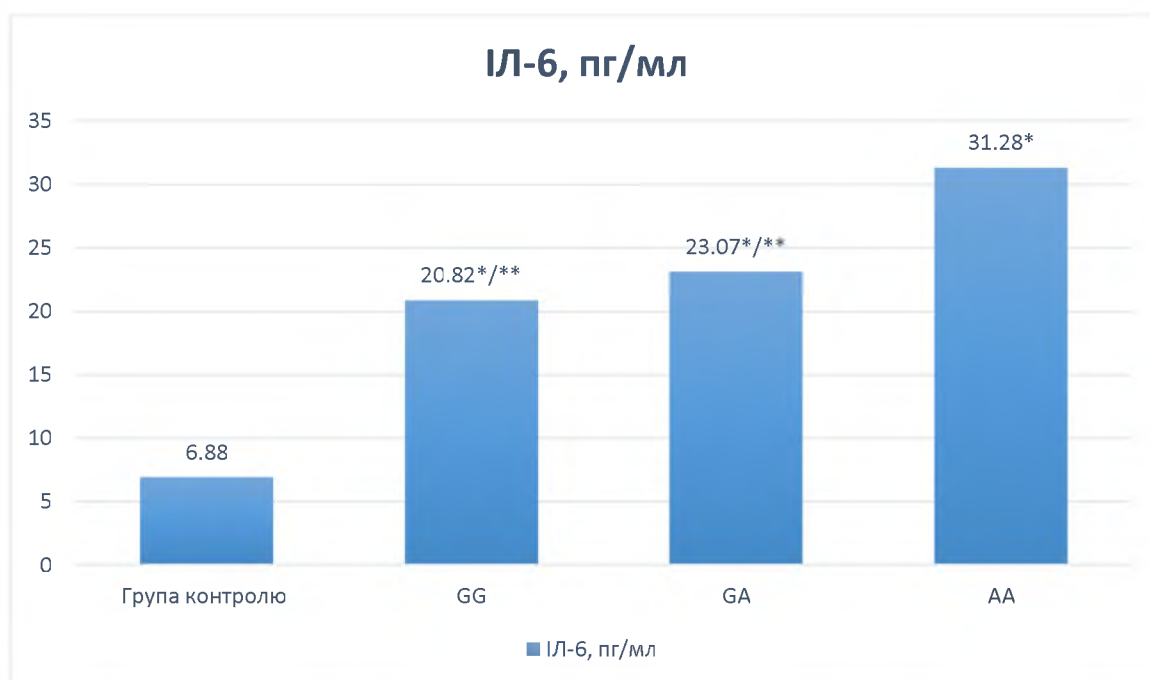


Рисунок 6.7. Порівняльна діаграма концентрації ІЛ-6, пг/мл у пацієнтів з остеоартрозом залежно від варіантів поліморфізму BsmI гена VDR. *-вірогідна різниця між генотипами GG, GA, AA до групи контролю ($p<0,05$); **-вірогідна різниця між генотипом GG та генотипами GA, AA ($p<0,05$).

Патологічні механізми формування та розвитку ОА та обмінні порушення взаємно пов'язані вираженістю ОС на клітинному рівні, що спочатку носить захисний характер, реакцію імунної системи на пошкодження, через розлади у регуляції ендокринних процесів і зі сторони генетичного впливу [146].

Тому наступним етапом дослідження було визначення концентрації показників ПОЛ та антиоксидантного захисту (табл. 6.3.). Найбільш виражені

зміни з вірогідною різницею до показників ПЗО та між генотипами були у носіїв патологічного алелю А-генотипу поліморфізму BsmI гена VDR ($p < 0,05$).

Таблиця 6.3.

Показники перекисного окиснення ліпідів та протиокисдантного захисту у хворих на остеоартроз з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)	МА плазми, мкмоль/л	МА еритроцитів, мкмоль/л	ГВ, ммоль/л	Г-S-T, нмоль	ГП, нмоль
ПЗО (n=20)	2,52±0,15	6,68±0,17	0,95±0,04	67,94±0,87	139,91±3,31
GG (n=16)	3,84±0,2*/**	9,96±0,48*/**	0,78±0,03*/**	98,12±7,07*/**	189±6,04*/**
GA (n=23)	3,99±0,16*/**	10,58±0,37*/**	0,75±0,04*/**	96,02±4,54*/**	198±7,34*/**
AA (n=21)	4,34±0,24*	13,1±0,67*	0,63±0,03*	115,58±6,34*	211,12±7,57*

Примітка:* - вірогідність відмінностей показників генотипів GG, GA, AA і групи контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв генотипу AA гена VDR у порівнянні з GG та GA генотипами ($p < 0,05$).

МА плазми вірогідно у 1,7 рази вище до ПЗО (2,52±0,15, мкмоль/л, $p < 0,05$) та у 1,1 рази вище до генотипу GG (3,84±0,2, мкмоль/л, $p < 0,05$). МА еритроцитів вірогідно у 2 рази вище до ПЗО (6,68±0,17, мкмоль/л, $p < 0,05$) та у 1,3 рази вище до генотипу GG (9,96±0,48, мкмоль/л, $p < 0,05$).

Рівень ГВ вірогідно у 1,5 рази нижче з генотипом AA до ПЗО (0,95±0,04,

ммоль/л, $p < 0,05$), що на нашу думку є компенсаторною реакцією для швидкої нейтралізації продуктів окислення (вільних радикалів). Відповідно Г-S-T вірогідно вище у 1,7 рази з генотипом AA, у 1,4 рази з GA, у 1,2 рази з GG до показників ПЗО ($p < 0,05$). Рівень ГП був вірогідно вище з генотипом AA у 1,5 рази, з генотипом GA і GG у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Висновки до розділу.

Отже, за даними генетичного тестування та генотипування поліморфізму BsmI гена VDR було виявлено, що серед досліджуваних пацієнтів найчастіше зустрічався несприятливий алель A. При цьому алелю виявлялася найбільша частота коморбінних патологій (АГ та ЦД2) у 65% випадках. Генотипу AA асоціюється з РС II та III та ФНС II. Наявність алеля A на тлі недостатності чи дефіциту вітаміну D може бути взаємно пов'язана із вищим ризиком ураження колінного суглобу та порушенням його функції. Показник концентрації вітаміну D вірогідно у 1,8 рази нижче з генотипами AA до ПЗО ($p < 0,05$). Достовірні зміни у мінеральному обміні, із підвищеним рівнем ПТГ на тлі недостатності вітаміну D, що призводить до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу ($p < 0,05$). Відзначаємо наявність компонентів МС, а саме: інсулінорезистентність, однак у носіїв несприятливого алелю A показник перевищував фізіологічну норму та був вірогідно у 5,6 рази вище до показників ПЗО ($1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до показників із генотипом GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$). ІА перевищував фізіологічну норму ($IA < 3$) серед усіх генотипів та показник ПЗО ($p < 0,05$). Відповідно достовірно зростали показники ЗХ ЛПНЦ на 48,75% з генотипом AA до ПЗО ($2,05 \pm 0,13$, ммоль/л, $p < 0,05$) та на 15% до генотипу GG ($3,49 \pm 0,2$, ммоль/л, $p < 0,05$). Ці зміни свідчать про наявність дисліпідемії та високий кардіоваскулярний ризик та ускладнення перебігу не лише ОА, а й АГ, ЦД2. Відповідно бачимо вірогідне зниження концентрації NO та підвищення ET-1 ($p < 0,05$) із прогресуючим розвитком ЕД і підтриманням хронічного запалення. Показник рівня ІЛ-6 достовірно зріс у всіх досліджуваних групах до ПЗО: з

генотипом AA у 4,5 рази, GA у 3,4 рази та GG у 3 рази ($p < 0,05$). Спостерігаємо достовірний зріст МА плазми та еритроцитів ($p < 0,05$) на тлі порушення процесів антиоксидантного захисту. Рівень ГВ вірогідно у 1,5 рази нижче з генотипом AA до ПЗО ($0,95 \pm 0,04$, ммоль/л, $p < 0,05$). Г-S-T вірогідно вище у 1,7 рази з генотипом AA, у 1,4 рази з GA, у 1,2 рази з GG до показників ПЗО ($p < 0,05$) та ГП був вірогідно вище з генотипом AA у 1,5 рази, з генотипом GA і GG у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Соколова П, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи і інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

Соколова П, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine.2024;3:153-61. DOI: [10.21802/artm.2024.3.31.153](https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.153).

РОЗДІЛ 7

ДИНАМІКА ЕФЕКТИВНОСТІ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Оцінка даних літературних джерел свідчить, що понад 500 мільйонів осіб у всьому світі страждають на ОА та до 2020 року очікується, що дане захворювання стане четвертою основною причиною інвалідності. Здійснює значне навантаження на економіку країн, адже потребує суттєвих витрат на медичне обслуговування та охорону здоров'я і непрямих, що обумовлені втратою роботи та раннім виходом на пенсію [3, 210].

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 коморбідністю серед жінок і чоловіків є поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань [5].

Не останню роль відіграє вплив дефіциту чи недостатності вітаміну D на здоров'я кістково-м'язевої системи, метаболізм кісток та чинить поза скелетні наслідки. Опираючись на дані останніх епідеміологічних досліджень з'являється все більше доказів того, що дефіцит вітаміну D відіграє роль у етіопатогенезі розвитку МС та серцево-судинних захворювань. Відомо, що він є імуномодулюючою поживною речовиною, яка бере участь у контролі самопереносимості, виробленні цитокінів і диференціації клітин імунної системи за допомогою геномного шляху через VDR. Здійснює свою дію через зв'язування з VDR, який присутній майже у всіх тканинах організму [3].

Базове лікування здійснювалося згідно Наказу МОЗ України від 12.10.2006 року №676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», Наказу МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі

стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та Наказу МОЗ України від 21.12.2012 року № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Поточні настанови рекомендують, як лікування першої лінії ОА колінного суглоба, навчання, фізичні вправи, зниження надмірної ваги, використання тибіофemorальних наколінників, тростини або ходунків, носіння ортопедичного взуття тощо [211].

У консенсусній заяві, досягнутій експертами з ОА в 13 країнах, було визначено 3 основні напрямки «розуміння» підходу до захворювання, а саме: регулярна фізична активність та індивідуально розроблені програми вправ можуть зменшити больовий синдром та покращити щоденне функціонування; перевага підтримки здорової ваги за допомогою зміни дієти та фізичних вправ; симптоми ОА можна значно зменшити без необхідності хірургічного втручання [212].

Нами було запропоновано рекомендації Національного інституту здоров'я та догляду (NICE), Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (OARSI) та Американського коледжу ревматології (ACR) – здійснювати зміцнювальні вправи, кардіотренування, тренування балансу, нервово-м'язові вправи та вправи розуму і тіла (йога), аеробні, водні вправи тощо. Тип та кратність фізичного навантаження повинні бути індивідуальними та базуватися на клінічній оцінці та вподобаннях та самопочутті пацієнта [212-215].

Основними очікуваннями при лікуванні хворих на ОА із коморбідністю є зменшення болю, скутості, проявів запального процесу, сповільнення руйнування хрящової тканини, підвищення ЯЖ пацієнтів та із довгострокового зниження серцево-судинного ризику та смертності.

Після проведення вищевикладених обстежень пацієнти I групи було розділено на підгрупу 1 (n=20) та підгрупу 2 (n=10), II групи на підгрупу 3 (n=20) та підгрупу 4 (n=20) та III групи на підгрупу 5 (n=20) та підгрупу 6 (n=20). Пацієнти підгрупи 1, 3, 5 (підгрупа лікування) приймали холекальциферол

перорально в дозі 6000 МО одноразово, тривалістю 3 місяці. Пацієнти підгруп 2, 4, 6 (підгрупа без лікування) не отримували препарат холекальциферолу. Через 3 місяці у всіх підгрупах пацієнтів було повторно здійснено забір крові, визначення стану біохімічних показників та проведено анкетування опитувальниками SF-36 та KOOS. В контрольній групі (практично здорові особи) всі показники визначалися одноразово.

Ефективність терапевтичного лікування за запропонованим нами способом визначали шляхом аналізу динаміки клінічної картини ОА, ЯЖ та змін у вуглеводному, мінеральному та ліпідному обміні, за рівнями показників запалення та стану антиоксидантного захисту.

7.1. Вплив лікування на клінічний перебіг, якість життя та функціональний стан колінного суглобу хворих з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Нами було проведено аналіз суб'єктивних клінічних скарг після проведеного лікування через 3 місяці (табл. 7.1.). Нами було отримано наступні дані, що на постійний, тривалий біль в колінних суглобах не страждало 34 (56,70%) пацієнти.

Таблиця 7.1.

Динаміка змін основних клінічних синдромів, що спостерігалися у хворих на остеоартроз, поєднаний з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 у динаміці проведеного лікування

Показники	I група (n=30)		II група (n=40)		III група (n=40)	
	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
Біль	7 (35,00%)*	9 (90,00%)	8 (40,00%)*	18 (90,00%)	11 (55,00%)*	20 (100,00%)
Скутість менше 30 хвилин	5 (25,00%)*	9 (90,00%)	9 (45,00%)*	17 (85,00%)	9 (45,00%)*	19 (95,00%)
Обмеженість обсягу рухів	5 (25,00%)*	10 (100,00%)	9 (45,00%)*	18 (90,00%)	9 (45,00%)*	18 (90,00%)
Крепітація	3 (15,00%)*	7 (70,00%)	7 (35,00%)*	15 (75,00%)	8 (40,00%)*	17 (85,00%)

Примітка: * - вірогідність різниці між показниками в підгрупах 1, 3, 5 до підгруп 2, 4, 6 у динаміці лікування ($p < 0,05$).

У 4 (6,70%) пацієнтів відзначали посилення больового синдрому, що пояснювалося недотриманням рекомендацій харчування, фізичного навантаження тощо. 16 (26,70%) відзначають зменшення інтенсивності та частоти болю та 6 (10,00%) на їх думку не відбулося змін ні в бік покращення, ні в погіршення.

Показники підгруп 2, 4, 6, що не приймали холекальциферол продемонстрували вірогідно нижче показники, а саме: у 47 (94,00%) пацієнтів зберігався виражений больовий синдром, серед яких у 11 (23,40%) хворих зросла частота та інтенсивність болю, 3 (5,00%) зауважили зниження больового синдрому.

Явище скутості колінних суглобів гарно піддавалося терапевтичному підходу із застосуванням холекальциферолу. У 37 (61,70%) відмічали, що не відчуються скутості в суглобах вранці та протягом дня, 19 (31,7%) пацієнтів зауважувало при зменшенні тривалості скутості вранці, 3 (5,00%) вважають свій стан без змін, та 1 (1,70%) відзначив подовження тривалості скутості вранці до 2 годин. Водночас в підгрупах, що не приймали холекальциферол у 45 (90,00%) пацієнтів зберігалася ранкова скутість, у 14 (31,11%) з них збільшилася тривалість симптому.

Не скаржилося на обмеженість обсягу рухів у підгрупі 1, 3, 5 (підгрупи з лікуванням) 37 (61,70%) пацієнтів, з 23 (38,33%) хворих, що все ж відмічали обмеженість рухів у 18 (30,00%) відмічалася полегшення в рухах, 5 (8,33%) змін не спостерігали.

Крепітація у підгрупах з лікуванням виявлялася у 18 (30,00%) пацієнтів, у 42 (70,00%) хворих дана скарга була відсутньою. У 39 (65,00%) пацієнтів підгрупи 2, 4, 6 продовжували скаржитися на вищезазначену скаргу.

Оцінюючи опитувальник MOS SF-36 пацієнтам із ОА на початку дослідження та після 3 місяців після лікування холекальциферолом (1, 3, 5 підгрупа лікування) та без прийому холекальциферолу (2, 4, 6 підгрупа без лікування), отримано результати (табл. 7.2.), що свідчать про вірогідно вищі показники після терапевтичного застосування холекальциферолу 6000МО.

Таблиця 7.2.

**Показники якості життя у хворих на остеоартроз поєднаний з
артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 за даними
опитувальника MOS SF-36 у динаміці лікування**

Показники	PF	RF	BP	GH	VT	SF	RE	MN
ПЗО	100,00±0	99,17±0,83	100,00±0	76,33±1,1	81,50,00±1,18	100,00±0	100,00±0	84,13±1,4
Підгрупа 1 (n=20)	62,33±4,6	50,00±4,88	44,83±4,05	43,67±2,41	53,67±4,29	52,50±3,27	60,00±6,67	61,60±2,99
	75,33±3,25*	71,67±4,13*	65,83±2,47*	49,00±1,9*	68,00±1,94*	68,33±2,69*	84,46±4,44*	75,20±2,22*
Підгрупа 2 (n=10)	63,67±6,1	51,67±6,67	47,17±4,99	40,67±2,62	58,67±3,71	50,00±3,86	60,00±6,67	66,40±2,46
	60,33±4,21	56,67±5,16	49,67±3,82	40,33±2,91	53,00±3,00	53,33±2,27	57,79±5,12	62,4±1,86
Підгрупа 3 (n=20)	36,75±5,52	41,25±5,22	39,75±4,76	31,50±2,41	48,00±1,97	41,88±4,47	45,00±4,38	60,00±2,53
	59,50±4,04*	71,25±3,28*	59,88±3,14*	45,70±2,00*	60,25±1,38*	62,50±2,72*	75,03±3,31*	75,00±2,07*
Підгрупа 4 (n=20)	35,50±4,95	42,5±5,76	39,00±3,84	39,25±2,41	52,75±2,34	43,75±4,11	41,65±5,86	59,40±2,33
	44,25±3,37	38,75±3,84	41,35±2,92	35,75±1,82	54,25±2,47	44,38±2,48	39,98±3,06	62,60±2,86
Підгрупа 5 (n=20)	27,00±5,45	35,00±3,27	32,50±4,74	30,33±1,33	43,33±3,3	35,00±3,7	37,76±4,45	50,67±1,82
	43,00±4,97*	55,00±3,62*	51,33±4,39*	40,73±3,22*	55,00±2,44*	50,33±2,85*	55,57±4,21*	61,33±2,36*
Підгрупа 6 (n=20)	27,33±4,78	35,00±7,24	32,83±5,32	31,33±1,5	43,33±2,75	37,50±4,05	35,52±2,22	49,33±2,23
	29,33±2,92	36,67±4,13	31,17±4,01	31,33±2,91	42,33±2,71	35,00±2,94	37,74±3,03	50,93±3,23

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); PF – фізичне функціонування, RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, BP – інтенсивність болю, GH - загальний стан здоров'я, VT – життєва активність, SF – соціальне функціонування, RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, MN – оцінка психічного здоров'я; * - вірогідність різниці показників підгруп порівняно з показниками практично здорових осіб (p<0,05).

Варто зазначити, що після першого проведення опитування у підгрупі (без лікування) 2, 4, 6 при оцінці результатів повторного анкетування через 3 місяці

вірогідність різниці показників не було ($p > 0,05$).

У підгрупі 1 (рис. 7.1.) показники фізичного функціонування були вірогідно на 20,86% вище порівнюючи з показниками до лікування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом на 43,34%, інтенсивність болю на 46,84%, загальний стан здоров'я на 12,21%, життєва активність на 26,70%, соціальне функціонування на 30,15%, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – на 40,77%, оцінка психічного здоров'я на 22,08%.

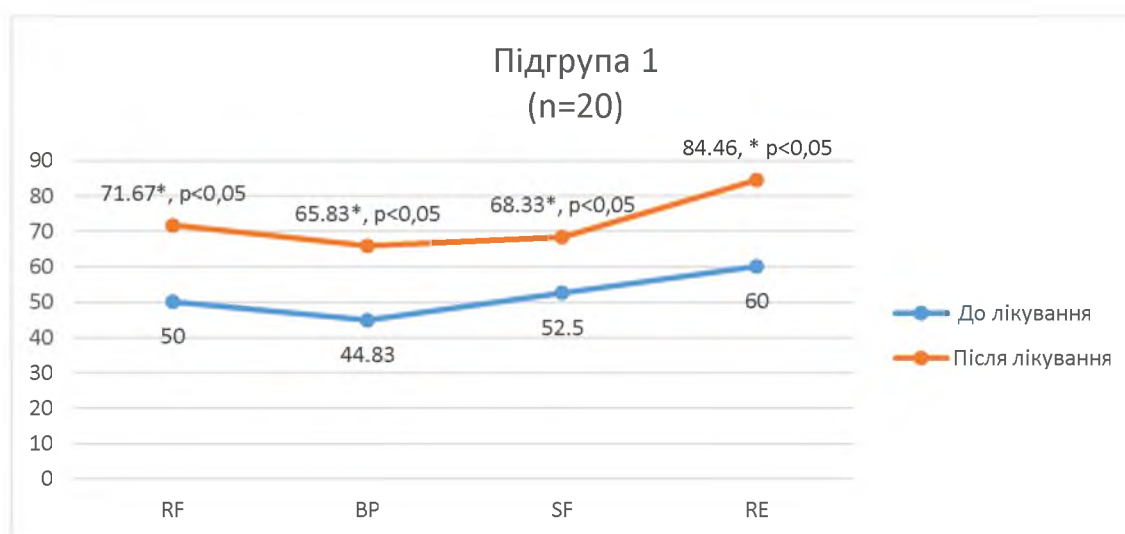


Рис. 7.1. Порівняльна діаграма вірогідної різниці показників RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, BP – інтенсивність болю, SF – соціальне функціонування, RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом до та після лікування холекальциферолу ($p < 0,05$).

У підгрупі 3 (рис. 7.2.) показники фізичного функціонування були вірогідно на 61,90% вище порівнюючи з показниками до лікування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом на 72,73%, інтенсивність болю на 50,64%, загальний стан здоров'я на 45,08%, життєва активність на 25,52%, соціальне функціонування на 49,24%, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – на 66,73%, оцінка психічного здоров'я на 25%.

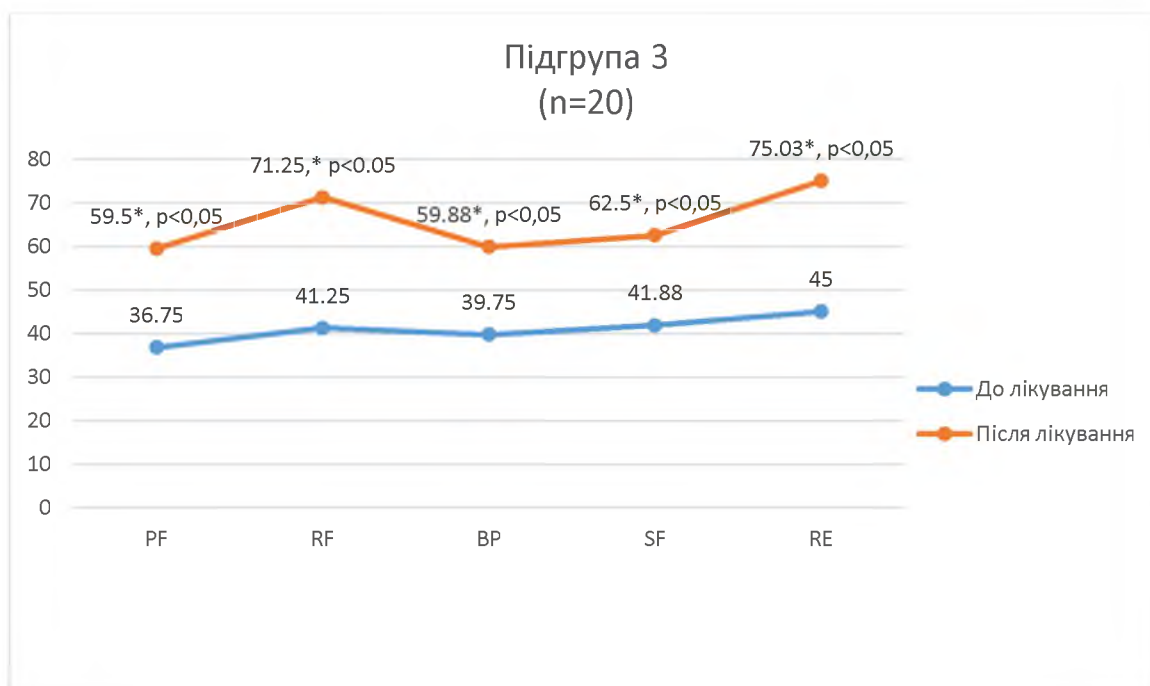


Рис. 7.2. Порівняльна діаграма вірогідної різниці показників PF – фізичне функціонування, RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, BP – інтенсивність болю, SF – соціальне функціонування, RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом до та після лікування холекальциферолу ($p < 0,05$).

У підгрупі 5 (рис. 7.3.) показники фізичного функціонування були вірогідно на 59,26% вище порівнюючи з показниками до лікування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом на 57,14%, інтенсивність болю на 57,94%, загальний стан здоров'я на 34,29%, життєва активність на 26,93%, соціальне функціонування на 58,09%, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – на 47,17%, оцінка психічного здоров'я на 21,04%.

Як підсумок, нами було отримано позитивний результат у пацієнтів, що увійшли до підгрупи лікування холекальциферолом 6000 МО тривалістю 3 місяці, адже при зниженні больового показника, покращилися фізичні компоненти здоров'я, що відповідно чинять сприятливе підґрунтя для психологічного добробуту хворого, покращуючи його соціальне функціонування та володіє значним впливом у повсякденній діяльності.

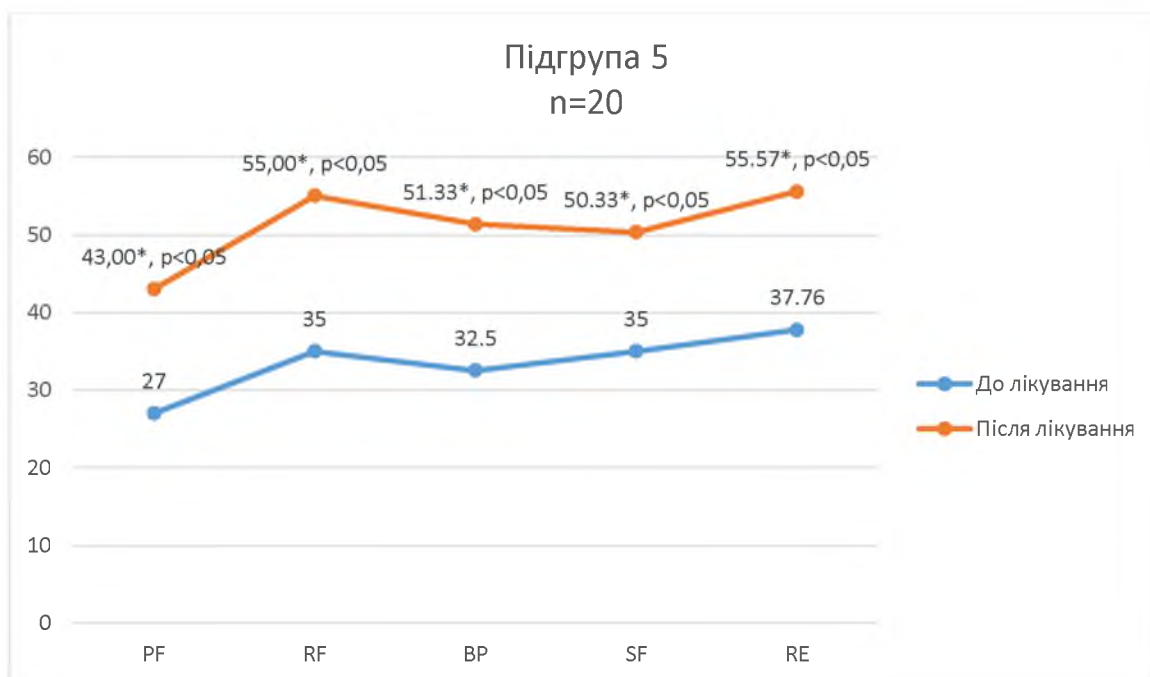


Рис. 7.3. Порівняльна діаграма вірогідної різниці показників PF – фізичне функціонування, RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, BP – інтенсивність болю, SF – соціальне функціонування, RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом до та після лікування холекальциферолу ($p < 0,05$).

Для розуміння впливу нашого лікування на функціональну здатність ураженого колінного суглобу, оцінювали результати повторного опитування через 3 місяці хворих із використанням анкети KOOS та отримали результати, що представлено в табл. 7.3.

Отже, бали показників болю в підгрупі 1, 3, 5 вірогідно вище після запропонованого лікування на 49,55%, на 48,84% та на 48,67% відповідно до показників на початку дослідження ($p < 0,05$), що свідчить про зниження інтенсивності болю. Вірогідні зміни спостерігаються і в категорії «симптоми» у підгрупі 1 на 45,90% вище, $p < 0,05$, в підгрупі 3 на 47,32%, $p < 0,05$, в підгрупі 5 на 51,03%, $p < 0,05$ до показників першого анкетування. Відповідно на тлі зниження больового синдрому та симптомів показники «щоденного функціонування» вірогідно зросли в підгрупі 1 на 52,51%, $p < 0,05$, в підгрупі 3 – на 47,76%, в підгрупі 5 – на 52,64%, $p < 0,05$ до початкових показників. Категорія «спорт та розваги» також демонструє позитивну динаміку. У підгрупі 1 показник вірогідно

зріс на 28,58%, у підгрупі 3 на 40,17%, у підгрупі 5 на 57,23% до початкового показника ($p < 0,05$).

Таблиця 7.3.

Показники хворих на остеоартроз поєднаний з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу за даними опитувальника KOOS, у балах ($M \pm m$), у динаміці лікування

Показники	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
Біль	52,47±2,13	52,8±4,18	41,65±4,19	66,5±2,11	33,43±2,27	42,15±3,1
	78,47±1,63*	58,87±2,71	81,41±2,04*	62,42±3,12	65,13±2,17*	46±2,85
Симптоми	54,33±4,41	53,93±3,7	48,5±4,86	46,5±4,31	33,07±2,56	38,27±2,86
	79,27±2,52*	54,33±4,32	71,45±3,07*	36,85±2,41	67,53±3,48*	34±4,18
Щоденне функціонування	54,6±2,11	54,67±2,86	46,9±3,82	46,4±3,48	40,27±4,27	38,67±2,61
	83,27±1,96*	57,13±3,22	69,3±2,09*	36,8±2,86	61,47±3,22*	40,87±3,95
Спорт	43,33±2,47	45±2,44	34,25±5,23	36,75±3,52	20,67±4,14	25,33±4,74
	60,67±2,8*	44±3,82	57,25±3,19*	28,25±2,98	48,33±4,24*	25,67±3,34
Якість життя	45,53±2,27	46,33±2,06	40,95±3,41	44,2±2,24	34±2,72	35,67±4,03
	57,6±1,99*	49,27±1,58	56,15±2,12*	34,65±2,7	47,47±2,09*	32,73±3,4
KOOS	50,13±1,83	50,47±2,02	42,85±3,85	42,75±2,64	31,87±2,35	34,67±3,38
	71,8±1,56*	53,6±2,9	64,05±2,01*	37,85±2,31	57,93±2,26*	33,53±3,32

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування ($p < 0,05$).

Відповідно на тлі покращення загального самопочуття, зменшення болю, підвищення активності серед пацієнтів вірогідно зростали показники якості

життя в підгрупах на 26,51%, на 37,12%, на 39,62% до показників первинного анкетування.

Вірогідної різниці між показниками до та після лікування у підгрупі 2, 4, 6 нема $p > 0,05$.

7.2. Вплив лікування на концентрацію вітаміну D в сироватці крові, кальцій-фосфорний гомеостаз, паратиреоїдний гормон та кальцитонін.

Нами було проведено дослідження біохімічних показників, які оцінюють стан мінерального обміну через 3 місяці після лікування у хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Отже, серед пацієнтів підгруп 1, 3, 5 (рис. 7.1.) концентрація вітаміну D вірогідно зросла у 1,7 рази, у 1,74 рази та у 1,5 рази ($p < 0,05$).

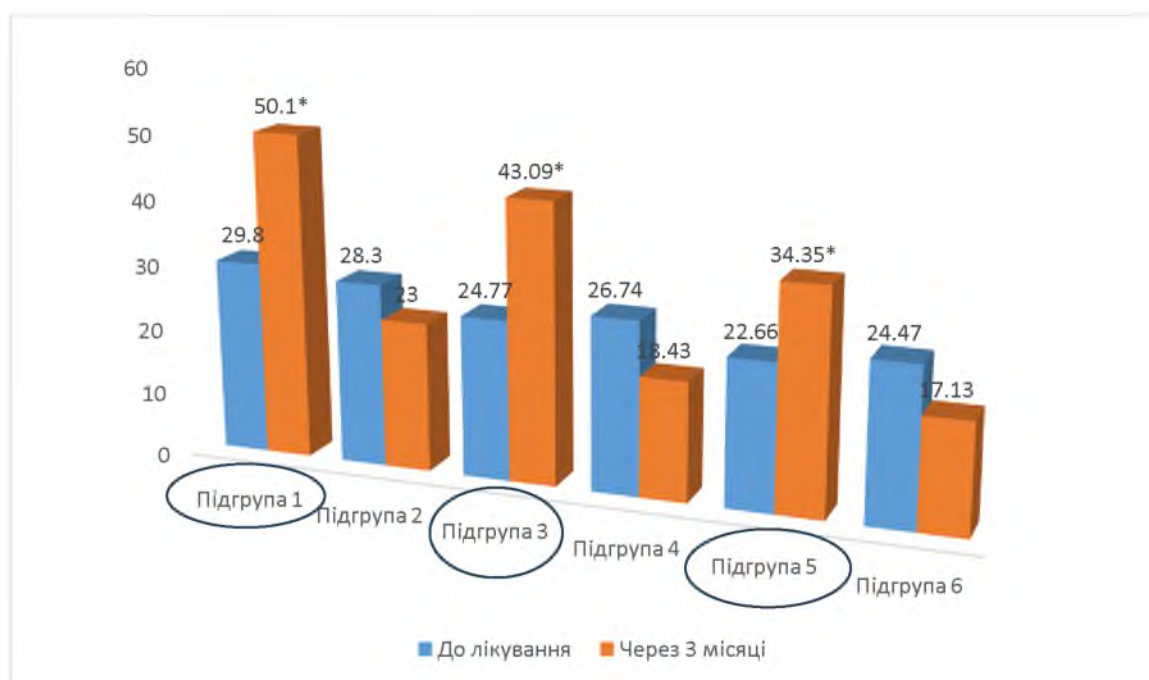


Рис. 7.1. Порівняльна діаграма концентрації вітаміну D серед підгруп у динаміці лікування $p < 0,05$.

Водночас у підгрупі 2, 4, 6 спостерігалася тенденція до зниження рівня вітаміну D у 1,2, у 1,5 та у 1,4 рази ($p > 0,05$), що свідчить до прогресування патологічних станів.

У відповідь на підвищення концентрації вітаміну D рівень ПТГ вірогідно знижувався на 18% в підгрупі 1, на 15% в підгрупі 3 та на 23% в підгрупі 5 ($p < 0,05$), що на нашу думку підтверджує явище вторинного гіперпаратиреозу, яке вдало піддається терапевтичній корекції холекальциферолом. Відмічаємо позитивну помірну, однак вірогідну динаміку зросту загального кальцію в підгрупах з лікуванням в середньому на 12% ($p < 0,05$). Стан кальцію іонізованого не мав вірогідної різниці у підгрупі 1 ($p > 0,05$), однак в 3 та 5 був вище на 20% та 17,17% ($p < 0,05$).

Таблиця 7.4.

**Показники стану мінерального обміну у динаміці лікування хворих на
остеоартроз залежно від коморбідної патології**

Показники, од. виміру	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
Са, ммоль/л	2±0,05	2,1±0,07	1,9±0,07	1,94±0,07	1,91±0,06	1,85±0,05
	2,24±0,07*	1,96±0,03	2,12±0,06*	1,89±0,04	2,04±0,05*	1,84±0,03
iCa, ммоль/л	1,28±0,02	1,33±0,02	1,01±0,02	1,19±0,04	0,99±0,02	0,9±0,02
	1,33±0,01	1,29±0,01	1,21±0,02*	1,09±0,04	1,16±0,03*	0,89±0,01
F, ммоль/л	0,9±0,04	0,96±0,06	0,88±0,06	0,87±0,07	0,76±0,04	0,76±0,04
	1,01±0,04*	0,92±0,06	0,97±0,05*	0,84±0,04	0,84±0,05*	0,74±0,02
Кальцитонін, пг/мл	9,41±0,83	10,09±1,21	7,37±0,68	8,94±0,56	7,76±0,8	7,96±0,96
	13,25±0,67*	9,28±0,68	9,5±0,64*	8,05±0,42	8,97±0,88*	7,01±0,7
ПТГ, пг/мл	69,11±11,02	71,17±24,59	75,8±8,95	75,64±18,35	84,07±9,94	88,98±20,72
	58,68±10,02*	71,5±4,66	66,16±7,88*	84,63±19,14	68,49±5,62*	84,29±16,5

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування ($p < 0,05$).

На тлі досягнутих позитивних показників помірно та вірогідно в середньому на 11% в підгрупах лікування став вище показник фосфору ($p < 0,05$) та вірогідно на 40,81%, на 28,90%, на 15,59% були вище показники кальцитоніну.

Наступним кроком було оцінити ефективність лікування з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR, отримані дані представлено в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5.

Зміни в мінеральному обміні у динаміці лікування хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Показники, од. виміру	ПЗО (n=20)	Група хворих на ОА та поєднані патології, n=60					
		До лікування			Після лікування		
		GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)	GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)
Са, ммоль/л	2,39±0,02	2,07±0,06*	1,93±0,06*	1,89±0,05*	2,22±0,06	2,07±0,05*/**	2,01±0,05*/**
iCa, ммоль/л	1,2±0,02	1,15±0,03	1,12±0,04	1±0,03*/**	1,25±0,03	1,25±0,02	1,12±0,03**
F, ммоль/л	1,13±0,04	0,97±0,06*	0,83±0,03*	0,82±0,05*	1,04±0,06	0,94±0,04*	0,83±0,03*/#
Кальцитонін, пг/мл	14,07±0,88	8,94±1*	8,13±0,56*	7,97±0,75*/**	10,88±0,6*/**/#	10,52±1,02*/**/#	9,04±0,68*/**/#
ПТГ, пг/мл	26,86±1,6	63,26±7,71*	75,8±9,43*	82,8±9,02*	30,5±5,4*/**	44,3±6,4*/**	59,1±13,6*/**
Вітамін D, нг/мл	47,62±3,11	29,1±3,9*	27,6±4,78*	26,03±3,94*	48,3±3,04*/**	39,6±3,97*/**	36,93±3,12*/**

Примітки: * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування до ПЗО ($p < 0,05$). ** - вірогідність різниці показників генотипів до та після лікування ($p < 0,05$)# - вірогідність різниці показників генотипу AA в порівнянні з GA+GG ($p < 0,05$).

Після лікування у всіх групах було отримано показники, що відповідали оптимальному рівню вітаміну D (30-50 нг/мл). У пацієнтів генотипу GG показник зріс на 66% (48,3±3 нг/мл, $p < 0,05$), у хворих з генотипом GA на 43,5% (39,6±4 нг/мл, $p < 0,05$) та на 42% з генотипом AA (36,9±3,1 нг/мл, $p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем.

Рівень загального кальцію помірно, однак вірогідно зріс, порівняно з показниками до початку лікування, у хворих, включених в дослідну групу: в

середньому на 7% у пацієнтів з генотипом GA ($2,07 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$) та з генотипом AA ($2,01 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$), однак показники обох генотипів не досягли референтного значення (2,15-2,55 ммоль/л). В той же час, в пацієнтів з генотипом GG показник досягнув фізіологічної норми – $2,22 \pm 0,06$ ммоль/л, порівняно з показником до лікування. Кальцій іонізований у пацієнтів всіх генотипів зріс до нормальних показників (1,1-1,35 ммоль/л), однак вірогідних відмінностей показників після лікування не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень фосфору вірогідно зріс та досягнув норми ($0,87$ - $1,45$ ммоль/л) у пацієнтів з ОА, що мали генотипи GG ($1,04 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$, порівняно з показниками ПЗО) та GA ($0,94 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,05$, порівняно з показниками ПЗО) та AA ($0,83 \pm 0,03$ ммоль/л, $p > 0,05$, порівняно з показником ПЗО).

Концентрація кальцитоніну в сироватці крові у відповідь на призначене лікування достовірно збільшилася в крові пацієнтів з ОА: на 22% – у хворих з генотипом GG ($10,88 \pm 0,6$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування); на 30% – у хворих з генотипом GA ($10,52 \pm 1,02$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування) та на 12% – у суб'єктів з генотипом AA ($9,04 \pm 0,68$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування), однак не досягнула популяційної норми (для жінок > 11 пг/мл, чоловіків > 18 пг/мл). Після лікування ми відмітили достовірне зниження ПТГ, а саме: за наявності генотипу GG - у 2,1 рази ($30,5 \pm 5,4$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування), за наявності генотипу GA - у 1,7 рази ($44,3 \pm 6,4$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування) та за наявності генотипу AA - у 1,4 рази ($59,1 \pm 13,6$ пг/мл, $p < 0,05$, порівняно з показником до початку лікування). Таким чином, після призначеного лікування показник ПТГ у хворих з ОА відповідав фізіологічній нормі (10-65 пг/мл).

Підсумовуючи отримані результати, на нашу думку, наявність у пацієнтів несприятливого алеля А зумовлює погіршення показників мінерального обміну. У таких хворих частіше виявляється недостатність вітаміну D. Після прийому препарату холекальциферолу у дозі 6000 МО протягом 3 місяців у пацієнтів з генотипом GG продемонстрували достовірні зміни показників мінерального

обміну з досягненням нормативних значень. Генотипи GA та AA досягли референтних значень показників іонізованого кальцію та ПТГ. Однак, незважаючи на вірогідні динамічні позитивні зміни, показники загального кальцію, фосфору та кальцитоніну не досягли норми у пацієнтів з несприятливим алелем А.

7.3. Вплив лікування на концентрацію показників вуглеводного обміну з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR.

Таблиця 7.6.

Показники стану вуглеводного обміну у динаміці лікування хворих на остеоартроз залежно від коморбідної патології

Показники, од. виміру		Глюкоза, ммоль/л	НьА1С, %	Інсулін, пг/мл	Індекс НОМА-IR
Підгрупа 1 (n=20)	До лікування	4,42±0,18	4,88±0,15	9,9±0,89	1,93±0,18
	Через 3 міс.	4,09±0,13	4,72±0,15	8,92±0,66*	1,63±0,14*
Підгрупа 2 (n=10)	До лікування	4,61±0,22	5,29±0,24	11,02±1,08	2,27±0,28
	Через 3 міс.	4,78±0,12	5±0,2	11,61±1,15	2,43±0,21
Підгрупа 3 (n=20)	До лікування	5±0,2	5,51±0,17	17,94±0,53	4,12±0,25
	Через 3 міс.	4,77±0,1*	4,88±0,16*	15,78±0,58*	3,37±0,16*
Підгрупа 4 (n=20)	До лікування	5,01±0,2	5,33±0,15	16,67±0,69	3,83±0,3
	Через 3 міс.	5,17±0,1	5,06±0,11	16,87±0,78	3,91±0,23
Підгрупа 5 (n=20)	До лікування	7,07±0,17	8,09±0,25	25,17±0,63	7,96±0,36
	Через 3 міс.	6,2±0,18*	6,84±0,21*	21,6±0,79*	5,99±0,33*
Підгрупа 6 (n=20)	До лікування	7,39±0,17	8,08±0,19	24,81±0,67	8,35±0,37
	Через 3 міс.	7,53±0,23	7,96±0,11	24,9±0,72	8,32±0,31

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування (p<0,05).

Аналізуючи показники обміну вуглеводів (табл. 7.6.) наша увага зосередилася на підгрупі 5 та 6, де було верифіковано коморбідний діагноз ЦД2

та встановлено після додаткового призначення до базового лікування вірогідне зниження показника глюкози натще на 14%, глікозильованого гемоглобіну на 18,3%, інсуліну на 17% та індекс інсулінорезистентності на 33% ($p < 0,05$). У той же час у підгрупі 6, де не було застосовано препарат холекальциферолу вірогідних змін показників не було ($p > 0,05$), рисунок 7.2.

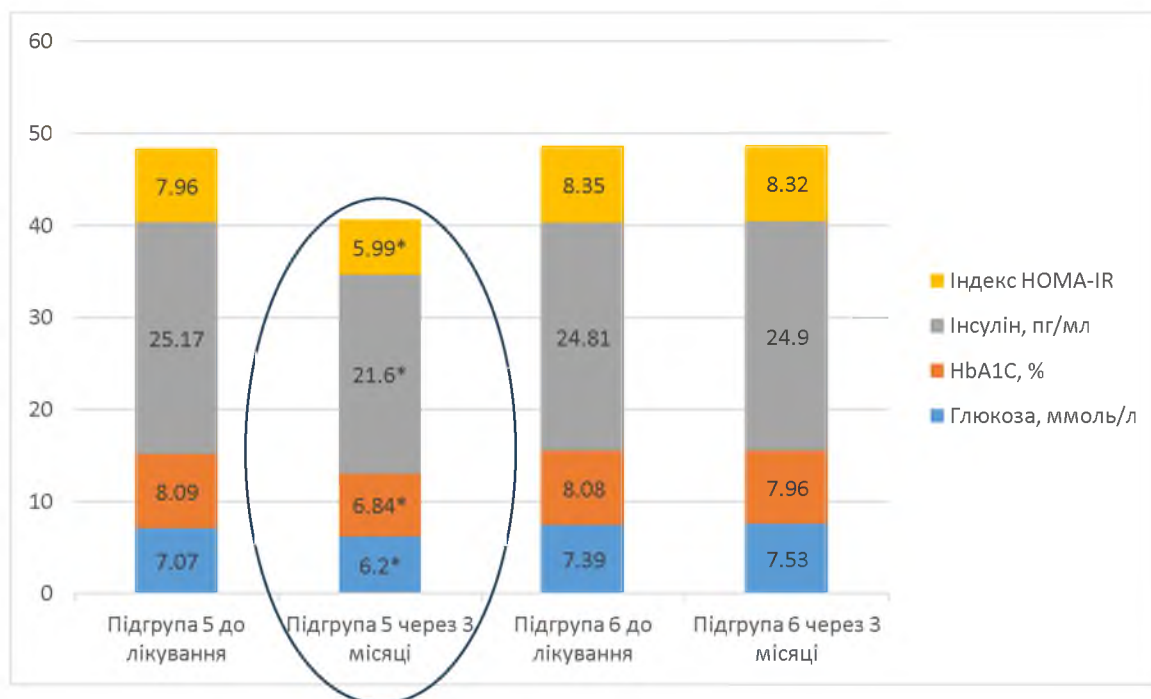


Рис. 7.2. Порівняльна діаграма концентрації показників вуглеводного обміну у підгрупі 5 з лікуванням та підгрупі 6 без лікування ($p < 0,05$).

Аналіз змін обміну вуглеводів після лікування з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гену VDR представлено в таблиці 7.7., та зважаючи на оцінку показників генотипів GG, GA, AA до лікування в Розділі 6, де перевищення референтних значень припало на генотип AA, дало нам розуміння про несприятливий ефект алеля А. Після додаткового призначення холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці у пацієнтів з генотипом AA відмічається вірогідно на 17,2% нижче показник глюкози натще ($p < 0,05$); на 12% нижче глікозильований гемоглобін ($p < 0,05$); на 13,3% нижче рівень інсуліну ($p < 0,05$) та на 33,4% знизився показник індексу інсулінорезистентності, що є позитивним ефектом, адже вважається одним із важливих метаболічних тригерів патогенетичних змін у прогресуванні ОА.

Таблиця 7.7.

Зміни в вуглеводному обміні у динаміці лікування хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Показники, од. виміру	ПЗО n=20	Група хворих на ОА та поєднані патології, n=60					
		До лікування			Після лікування		
		GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)	GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)
Глюкоза, ммоль/л	4,32±0,16	4,48±0,18	5,32±0,21*	7,02±0,23*/#	4,14±0,19	4,94±0,17*	5,99±0,29*/**/#
НЬАІС, %	4,44±0,15	5,32±0,39*	5,67±0,22*	7,35±0,29*/#	4,93±0,3	5,08±0,18*	6,61±0,26*/**/#
Інсулін, пг/мл	6,71±0,83	14,51±1,17*	16,51±1,28*	22,16±1,55*/#	13,49±1*	14,73±1,16**/**	19,56±1,43*/**/#
Індекс НОМА- IR	1,28±0,14	2,84±0,36*	4,14±0,45*	7,27±0,65*/#	2,75±0,28	3,4±0,36**/**	5,45±0,55*/**/#

Примітки: * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування до ПЗО (p<0,05). ** - вірогідність різниці показників генотипів до та після лікування (p<0,05)# - вірогідність різниці показників генотипу AA в порівнянні з GA+GG (p<0,05).

7.4. Вплив лікування на ліпідний спектр крові та показники стану ендотелію з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR.

Динаміка показників ліпідного обміну після лікування (табл. 7.8.) характеризується вірогідно нижче рівнем ЗХС та ТГ: у пацієнтів з ізольованим ОА в підгрупі 1 на 17% і 28,35%, з ОА та АГ в підгрупі 3 – на 26,4% і 45%, з ОА, АГ та ЦД2 в підгрупі 5 – на 15,12% і 37,43% (p<0,05, порівняно з показниками до початку лікування). Рівень ЗХ ЛПВЩ був вірогідно вище на 40%, 18% та 53% відповідно (p<0,05, порівняно з показниками до початку лікування), а ЗХ ЛПНЩ вірогідно нижче на 19%, 37,33%, та 10% (p<0,05, порівняно з показниками до початку лікування).

На тлі покращення вищезазначених показників ІА динамічно знижувався та був вірогідно на 43%, 49% та 54% відповідно нижче показників до початку лікування (p<0,05) та залишався вище фізіологічної норми в пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2 в підгрупі 5 та очікувано в підгрупа 4 та 6 (підгрупи без лікування).

Вірогідної різниці показників до та через 3 місяці дослідження в підгрупах 2, 4, 6 не було ($p > 0,05$).

Таблиця 7.8.

Показники стану ліпідного обміну, ендотеліну-1 та монооксиду нітрогену у динаміці лікування хворих на остеоартроз залежно від коморбідної патології

Показники, од. виміру	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
ЗХС, ммоль/л	5,08±0,07	4,82±0,08	6,37±0,17	5,45±0,14	6,7±0,2	6,57±0,18
	4,36±0,08	5,05±0,11	5,04±0,16	5,89±0,15	5,82±0,16	6,74±0,19
ТГ, ммоль/л	1,63±0,06	1,51±0,14	2,38±0,13	1,51±0,21	2,46±0,21	2,15±0,18
	1,27±0,11	1,63±0,07	1,32±0,16	2,04±0,11	1,79±0,15	2,25±0,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,09	1,45±0,09	1,03±0,07	1±0,03	0,73±0,05	1,2±0,1
	1,61±0,11	1,35±0,05	1,21±0,07	1±0,05	1,12±0,07	0,83±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,77±0,09	2,65±0,12	4,12±0,13	3,3±0,17	4,06±0,13	4,18±0,22
	2,33±0,12	2,8±0,13	3±0,15	3,83±0,12	3,68±0,17	4,17±0,13
ІА, у.о.	3,27±0,51	3,15±0,32	5,01±0,29	5,03±0,27	6,89±0,7	6,8±0,78
	1,86±0,17	2,85±0,2	3,36±0,23	5,18±0,34	4,47±0,33	7,63±0,6
ЕТ-1, пмоль/л	7,18±0,17	6,63±0,17	9,37±0,32	10,12±0,28	11,67±0,59	12,47±0,35
	5,05±0,48	7,04±0,37	7,95±0,29	10,24±0,38	9,62±0,53	13,12±0,57
NO, мкмоль/л	18,6±0,87	16,89±1,11	15,81±0,66	14,29±0,79	14,21±0,33	13,82±0,74
	21,04±0,87	16,53±1,01	19,56±1,03	13,22±0,85	17,02±0,42	11,39±0,85

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування ($p < 0,05$).

Досягнувши зниження інтенсивності інсулінорезистентності, покращення стану ліпідного спектру крові, після запропонованого лікування було виявлено вірогідно нижче показники ЕТ-1 у хворих ОА (підгрупа 1) на 42,18%, ОА та АГ (підгрупа 3) на 18% та ОА, АГ і ЦД2 на 21,31% до результатів на початку

лікування ($p < 0,05$). Та відповідно вірогідно вище показники NO на 13%, 24% та 20% до результатів на початку лікування ($p < 0,05$). На нашу думку це свідчить про покращення стану ендотелію судинних стінок та відповідно з відновленням адекватного кровопостачання.

Таблиця 7.9.

Зміни в ліпідному обміні, концентраціях ендотеліну-1 та монооксиду нітрогену у динаміці лікування хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Показники, од. виміру	ПЗО n=20	Група хворих на ОА та поєднані патології, n=60					
		До лікування			Після лікування		
		GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)	GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)
ЗХС, ммоль/ л	4,24±0,19	6,12±0,28*	5,83±0,18*	6,2±0,2*	5,06±0,2**/**	4,98±0,15**/**	5,48±0,2**/**/#
ТГ, ммоль/ л	1,33±0,13	2,09±0,17*	2,11±0,14*	2,21±0,16*	1,52±0,17**	1,34±0,12**	1,66±0,14**
ХС ЛПВЩ, ммоль/ л	1,36±0,14	1,21±0,1	0,99±0,07	0,98±0,09	1,46±0,13**	1,27±0,06**	1,17±0,07**
ХС ЛПНЩ, ммоль/ л	2,05±0,13	3,49±0,2*	3,58±0,16*	4±0,18*	2,72±0,22**/**	2,95±0,16**/**/#	3,37±0,16**/**/#
ІА, у.о.	2,68±0,32	4,6±0,57*	4,69±0,49*	5,83±0,59*	2,87±0,34**	3,15±0,24**	4,12±0,44**/**/#
ЕТ-1, пмоль/л	3±0,18	8,68±0,58*	8,36±0,29*	11,23±0,58*	7,74±0,59**/**	6,6±0,36**/**/#	9,56±0,58**/**/#
NO, мкмоль/ л	19,27±0,99	18,04±0,89	15,37±0,56*	14,68±0,65*	21,05±1,18**	17,93±0,7**/#	16,36±0,98**/**/#

Примітки: * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування до ПЗО ($p < 0,05$). ** - вірогідність різниці показників генотипів до та після лікування ($p < 0,05$)# - вірогідність різниці показників генотипу AA в порівнянні з GA+GG ($p < 0,05$).

Оцінка вищезазначених показників з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR (табл. 7.9.) наступна: ЗХС та ТГ вірогідно на 21% і 38% вище в пацієнтів з генотипом GG, на 17,1% і 36,49% вище з генотипом GA та на 13,14%

і 33,13% вище з AA, $p < 0,05$, порівняно з показниками до початку лікування.

Рівень ЗХ ЛПВЩ був вірогідно вище на 21%, на 28,3% та на 19,39% відповідно ($p < 0,05$), а ЗХ ЛПНЩ вірогідно нижче на 28,31%, на 21,36%, та 18,69% ($p < 0,05$), порівняно з показниками до початку лікування. Розраховавши ІА, отримали вірогідно нижче показники на 38% з генотипом GG, на 33% з генотипом GA та на 29,33% з генотипом AA порівнюючи з показниками до початку лікування ($p < 0,05$).

При оцінці показників стану ендотелію, відмічається позитивна динаміка у відновленні рівноваги між вазодилататором та вазоконстриктором залежно від генотипу: ET-1 вірогідно вище на 12,14%, на 27%, на 18% у пацієнтів з генотипами GG, GA та AA відповідно до показників на початку лікування ($p < 0,05$). Одночасно вірогідно вище показники NO на 17% з генотипом GG, на 16,7% з генотипом GA та на 11,44% з генотипом AA до початкових показників ($p < 0,05$).

7.5. Вплив лікування на показники запального процесу з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR.

Наукові дослідження свідчать про наявність впливу вітаміну D на процеси запалення, що виникає на тлі ряду захворювань. Щодо нашого дослідження, то динаміка показників запалення наступна (табл. 7.10.): СРБ, лейкоцити та ШОЕ в підгрупі 1, були вірогідно нижче на 19%, на 25,15% та на 24,04%, в підгрупі 2 – на 18,8%, на 18% та 33,5%, в підгрупі 3 – на 18,35%, на 19,07%, на 43,6% відповідно, порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$).

На тлі зниження вищезазначених показників рівень показників прозапального цитокіна ІЛ-6 динамічно, вірогідно нижче на 46,52%, 31,5% та 25,11% порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$).

Достовірна різниця показників прослідковувалася і з урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR (табл. 7.11.): за наявності генотипу GG показники СРБ, лейкоцити, ШОЕ були вірогідно на 19,83%, на 16,28%, на 30,95% нижче; за генотипу GA – вірогідно на 18,09%, на 15,91% та 30% нижче;

Таблиця 7.10.

**Показники стану запального процесу у динаміці лікування хворих на
остеоартроз залежно від коморбідної патології**

Показники, од. виміру	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
ІЛ-6, пг/мл	17,04±4,61	12,57±1,7	22,13±2,92	20,2±0,68	37,03±4,48	33,39±3,17
	11,63±3,02 *	13,93±1,58	16,83±2,25 *	20,39±0,92	27,73±3,25 *	33,07±3,55
СРБ, мг/мл	6,33±0,19	6,9±0,2	7,4±0,2	7,74±0,2	9,03±0,31	9,79±0,22
	5,33±0,19*	5,68±0,19	6,23±0,17*	7,05±0,31	7,63±0,27*	8,91±0,46
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,37±0,23	6,99±0,3	9,13±0,16	9,17±0,12	10,55±0,18	10,98±0,22
	5,09±0,2*	6,8±0,22	7,75±0,21*	9,21±0,3	8,86±0,23*	11,05±0,39
ШОЕ, мм/год	11,97±0,42	11,71±0,8	16,61±0,51	15,87±0,4	19,76±0,75	19,21±0,56
	9,65±0,41*	10,89±0,64	11,05±0,6*	15,32±0,47	13,76±0,79 *	16,03±0,48

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування ($p < 0,05$).

за генотипу AA – на 17,65%, на 9,33% та на 27% нижче порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$).

Показник прозапального цитокіну ІЛ-6 вірогідно нижче на 34,21% з генотипом GG, на 32,53% з генотипом GA, на 20,59% з генотипом AA до початкових показників ($p < 0,05$).

7.6. Вплив лікування на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту з урахуванням коморбідного фактору та поліморфізму BsmI гена VDR.

Стан гіперглікемії, гіперінсулінемії, дисліпідемії та низькоінтенсивного хронічного запального процесу запускають інтенсивну продукцію вільних радикалів та знижують здатність до антиоксидантного захисту при ОА, АГ та ЦД2. Науковці вважають, що вітамін D володіє антиоксидантними властивостями та здатен пригнічувати розвиток та прогресування ОС.

Нами було проведено дослідження показників за якими можемо оцінити стан оксидантної системи і ПОЛ у крові хворих на ОА після 3 місяців прийому

холекальциферолу в підгрупах 1, 3, 5 та без лікування в підгрупах 2, 4, 6 (табл. 7.12).

Таблиця 7.11.

Зміни показників запалення у динаміці лікування хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Показники, од. виміру	ПЗО n=20	Група хворих на ОА та поєднані патології, n=60					
		До лікування			Після лікування		
		GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)	GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)
ІЛ-6, пг/мл	6,88± 0,57	23,07±4 ,29*	20,82±3 ,59*	31,28±3, 76*/#	17,19±2,7 9*/**	15,71±2,5 0*/**	25,94±3,45 */**/#
СРБ, мг/мл	3,20± 0,14	6,95±0, 24*	7,44±0, 27*	8,50±0,3 8*/#	5,80±0,23 */**	6,3±0,23* /**	7,00±0,31* **/#
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	4,98± 0,14	8,07±0, 42*	8,17±0, 4*	9,84±0,3 6*/#	6,94±0,37 */**	6,87±0,34 */**	9,00±0,53* **/#
ШОЕ, мм/год	6,28± 0,31	15,36±0 ,65*	15,69±0 ,91*	17,80±0, 6*/#	11,73±0,6 2*/**	10,90±0,6 2*/**	13,00±0,62 */**/#

Примітки: * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування до ПЗО (p<0,05). ** - вірогідність різниці показників генотипів до та після лікування (p<0,05)# - вірогідність різниці показників генотипу AA в порівнянні з GA+GG (p<0,05).

У підгрупах 1, 3, 5 спостерігається позитивна динаміка в оцінці оксидантно-протиоксидантного гомеостазу після проведеного лікування. У пацієнтів спостерігалось рівнозначне вірогідне зниження показників МА плазми та МА еритроцитів на 10% і 24,21% в підгрупі 1 з ізольованим ОА, на 23% і 16,44% в підгрупі 2 з ОА та АГ, на 29,1% та 15% в підгрупі 3 з ОА, АГ та ЦД2 до показників на початку дослідження (p<0,05).

Як бачимо в таблиці 7.12., в підгрупах пацієнтів, що отримували протягом 3 місяців холекальциферол у дозі 6000 МО рівень ГВ був вірогідно на 12% (підгрупа 1), на 17% (підгрупа 2), на 20,33% (підгрупа 3) вище до вихідних значень (p<0,05). З чого можна зробити висновок, що прийом вітаміну D у вказаній дозі підвищував ефективність системи антиоксидантного захисту.

Таблиця 7.12.

Показники ооксидантно-протиоксидантного гомеостазу у динаміці лікування хворих на остеоартроз залежно від коморбідної патології

Показники, од. виміру	Підгрупа 1 (n=20)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=20)	Підгрупа 4 (n=20)	Підгрупа 5 (n=20)	Підгрупа 6 (n=20)
МА плазми, мкмоль/л	3,26±0,16	3,56±0,16	3,87±0,11	4,03±0,11	4,97±0,14	5,21±0,09
	2,97±0,09*	3,51±0,16	2,98±0,11*	3,87±0,13	3,85±0,14*	4,81±0,17
МА еритроцитів, мкмоль/л	9,03±0,18	8,76±0,2	10,27±0,14	10,38±0,21	14,39±0,25	15,35±0,25
	7,27±0,23*	8,35±0,2	8,82±0,19*	9,92±0,26	12,53±0,42*	14,07±0,37
ГВ, ммоль/л	0,84±0,03	0,84±0,04	0,71±0,03	0,7±0,03	0,59±0,02	0,58±0,02
	0,94±0,04*	0,81±0,03	0,83±0,03*	0,68±0,02	0,71±0,03*	0,57±0,02
ГП, нмоль/л	81,14±1,13	80,16±1,16	98,48±3,26	100,95±2,39	132,01±5,52	128,96±6,67
	67,52±1,11*	82,78±1,33	85,08±2,2*	115,52±3,99	110,82±5,23*	138,67±6,47
Г-S-T, нмоль/л	172,01±8,1	170,74±6,12	190,67±1,58	190,67±1,18	229,98±3,81	231,11±4,46
	138,78±8,06*	190,55±9,12	168,46±2,96*	201,29±3,68	204,67±6,04*	241,98±6,94

Примітки: дані наведені в чисельнику – до лікування, в знаменнику – після лікування (через 3 місяці); * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування ($p < 0,05$).

На нашу думку варто зазначити, що концентрація ферментів ГП та Г-S-T в плазмі крові пацієнтів підгруп 1, 3, 5, що отримували лікування холекальциферолом було вірогідно нижче до показників на початку дослідження на 20,17% і 23,94%, на 14,43% і 13,2%, на 19,12% і 12,4% відповідно ($p < 0,05$).

У пацієнтів підгрупи 2, 4, 6 показники на початку дослідження та через 3 місяці не було виявлено вірогідної різниці ($p > 0,05$).

У таблиці 7.13. представлено вищезазначені показники із урахуванням генотипу поліморфізму BsmI гена VDR та виявляється вірогідно нижче показники МА плазми та еритроцитів після лікування на 21,52% і 16,08% з

генотипом GG, на 22,02% і 20,23% з генотипом GA та на 16,7% і 10,92% відповідно з генотипом AA до початкових показників ($p < 0,05$).

Таблиця 7.13.

Зміни показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у динаміці лікування хворих на остеоартроз з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Показник и, од. виміру	ПЗО n=20	Група хворих на ОА та поєднані патології, n=60					
		До лікування			Після лікування		
		GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)	GG (n=16)	GA (n=23)	AA (n=21)
МА плазми, мкмоль/л	2,52±0,1 5	3,84±0,2 *	3,99±0,1 6*	4,34±0,24 */#	3,16±0,1 3 **	3,27±0,1 2 **	3,72±0,19 **/#
МА еритроци тів, мкмоль/л	6,68±0,1 7	9,96±0,4 8*	10,58±0, 37*	13,1±0,67 */#	8,58±0,3 6 **	8,8±0,4 **	11,81±0,6 3 **/#
ГВ, ммоль/л	0,95±0,0 4	0,75±0,0 4*	0,78±0,0 3*	0,63±0,03 */#	0,82±0,0 2 **	0,86±0,0 3 **	0,73±0,04 **/#
ГП, нмоль/л	67,94±0, 87	98,12±7, 07*	96,02±4, 54*	115,58±6,34 */#	85,28±5, 41 **	80,82±3, 68 **	108,27±6, 32 **/#
Г-S-T, нмоль/л	139,91±3 ,31	198±7,34 *	189±6,04 *	211,12±7,57 */#	179,37±9 ,54 **	167,47± 7,6 **	198,36±10 ,51 **/#

Примітки: * - вірогідність різниці показників підгруп у динаміці лікування до ПЗО ($p < 0,05$). ** - вірогідність різниці показників генотипів до та після лікування ($p < 0,05$)# - вірогідність різниці показників генотипу AA в порівнянні з GA+GG ($p < 0,05$).

Показники ГВ були вірогідно на 9,3%, на 10,26% та 16% (генотипи GG, GA, AA) вище до показників перед початком лікування ($p < 0,05$). Активність ферментів ГП та Г-S-T вірогідно на 15,1% і 10,39% з генотипом GG нижче, на 19% та на 13% з генотипом GA та на 7% і 6% з генотипом AA до початкових даних ($p < 0,05$). На нашу думку, під впливом лікування холекальциферолом в

пацієнтів із ОА знижується активність ПОЛ та надмірна продукція активних форм кисню завдяки підвищенню рівня ГВ.

Висновки до розділу.

Застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці в комплексі з базовим лікуванням, сприяло зменшенню клінічних проявів у пацієнтів із остеоартрозом обтяженим коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, зокрема зниження вираженості, інтенсивності та частоти болю, скутості, обмеженості рухів в уражених колінних суглобів та крепітації (зі слів респондентів). Для точнішої оцінки симптомів та функціональної здатності уражених суглобів здійснювали анкетування із застосуванням опитувальника KOOS та було виявлено вірогідно вище бали від початкових показників у категорії «Біль», що свідчить про зниження вираженості болю в спокої та при навантаженні (згинанні, випрямленні ноги, ході тощо) із позитивною динамікою на 49,55%, 48,84%, 48,67% в підгрупах лікування 1, 3, 5 відповідно до показників на початку дослідження ($p < 0,05$). В категорії «Симптоми» мали можливість оцінити наявність припухлості, скрегіту, клацання, вираженість скутості за останній тиждень тощо та отримали вірогідно вище бали на 45,90%, 47,32%, 51,03%, $p < 0,05$ до показників першого анкетування в вищезазначених підгрупах. Показник «Щоденне функціонування» дав можливість зрозуміти про здатність пацієнтів за останній тиждень пересуватися та дбати про себе, отримали вірогідно вище бали на 52,51%, 47,76%, 52,64% відповідно, $p < 0,05$ до початкових показників. Категорія «Спорт та розваги» також демонструє позитивну динаміку з балами у 1,4-2 рази вище відповідно до показників при первинному анкетуванні ($p < 0,05$). На тлі покращення загального самопочуття очевидним були вірогідно вище показники якості життя на 26,51%, 37,12%, 39,62% в підгрупах лікування до первинних показників ($p < 0,05$). Оскільки питанню якості життя надається значна увага, нами додатково було проведено анкетування після отриманого лікування опитувальником MOS SF-36 та отримано вірогідно вище показники фізичного

компонента здоров'я на тлі зниження болю, підвищення здатності до фізичної активності, що позитивно впливає на психологічний стан пацієнта та підвищення показників психологічного компоненту здоров'я в підгрупах 1, 3, 5 ($p < 0,05$).

Призначення холекальциферолу у дозі 6000 МО на добу, тривалістю 3 місяці в підгрупах 1, 3, 5 сприяє вірогідному підвищенню рівня вітаміну D, загального, іонізованого кальцію, фосфору та кальцитоніну ($p < 0,05$). Відповідно було вдало відкориговане явище вторинного гіперпаратиреозу, із вірогідним зниженням паратиреоїдного гормону на 18%, 15% та 23% ($p < 0,05$) в підгрупах 1, 3, 5 та у 2,1, 1,7 та 1,4 рази ($p < 0,05$) із урахуванням генотипів GG, GA та AA відповідно до початкових показників, шляхом відновлення оптимального рівня вітаміну D.

На тлі запропонованого лікування вірогідно знизився рівень показників глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну та інсуліну. Відповідно показники індексу інсулінорезистентності, який є компонентом метаболічного синдрому та формує метаболічний варіант остеоартрозу, були вірогідно нижче на 22%, 33% ($p < 0,05$) в підгрупах 3, 5 та на 21,8%, 33,4% ($p < 0,05$) з генотипом GA та AA, є позитивним ефектом у перебігу коморбідних захворювань.

Динаміка показників обміну ліпідів після запропонованого лікування характеризується вірогідним зниженням ЗХС, ТГ, ЗХ ЛПНЩ та підвищенням ЗХ ЛПВЩ ($p < 0,05$), як у підгрупах лікування та із урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR. Відповідно показники IA були вірогідно нижче з позитивною динамікою у 1,5-1,8 рази ($p < 0,05$) в підгрупах лікування та на 37,6%, 33%, 29% ($p < 0,05$) із урахуванням генотипів GG, GA та AA. Лікування холекальциферолом спричиняє вірогідне зниження ET-1 та підвищення NO ($p < 0,05$).

Відмічено вірогідне зниження показників запалення СРБ ($p < 0,05$), лейкоцитів ($p < 0,05$), ШОЕ ($p < 0,05$). У відповідь на позитивну динаміку від лікування у підгрупах 1, 3, 5 та із урахуванням генотипів достовірно знижувався рівень прозапального цитокіна ІЛ-6 на 46,52%, 31,5%, 25,11% (підгрупи лікування) та на 34,21%, 32,53%, 20,59% (GG, GA, AA) порівняно з показниками

до початку лікування ($p < 0,05$).

Спостерігалися вірогідне вище показники концентрації ГВ у пацієнтів підгруп лікування, а також вірогідно нижче показники ГП та Г-S-T, МА плазми та еритроцитів у порівнянні із пацієнтами, що не отримували холекальциферол ($p < 0,05$).

Пацієнти, що увійшли до підгруп 2, 4, 6 та не отримували призначення холекальциферолу вірогідної різниці у вищезазначених показниках на початку дослідження та через 3 місяці не було ($p > 0,05$). Крім того, пацієнти які були носіями несприятливого генотипу AA, через 3 місяці демонстрували показники вірогідно вище ніж на початку лікування, однак були нижче до генотипу GG і GA та не завжди досягали показників фізіологічної норми. На нашу думку, пацієнтам з OA, які є носіям несприятливого алелю A поліморфізму BsmI гену VDR варто продовжити терапевтичне застосування холекальциферолу ще на 1 місяць, з подальшим повторним біохімічним скринінгом. За умови досягнення нормальних значень показників рекомендувати профілактичну дозу холекальциферолу у дозі 2000 МО тривало.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Соколова ІІ, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. *Art of Medicine*.2024;3:153-61. DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.153.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За сучасними даними, серед пацієнтів часто зустрічається стан множинних хронічних патологій, що обумовлено активним старінням населення [15]. В наукових працях явище декількох патологій носить різні синонімічні назви, серед яких найпоширеніші – коморбідність, поліморбідність, мультиморбідність тощо [18-20, 231, 232, 272].

Очевидно, що поєднання двох чи більше патологій призводять до ускладнення перебігу, як основного захворювання, так і кожної патології зокрема, адже формуються нові механізми патогенетичного формування захворювань, змінюючи звичну клінічну картину, подовжуючи час госпіталізації, є чинниками інвалідизації і передчасної смерті населення працездатного віку, що несе значні витрати системі охорони здоров'я [16, 17, 21, 22, 233, 234, 235].

Найчастішим в терапевтичній практиці є поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань [26, 237, 238]. Серед патологій опорно-рухового апарату коморбідні захворювання діагностуються у 69,0–98,0% випадках. Лідуюча позиція, з високою частотою коморбідності є у ОА [6, 27-29, 236]. У 57,3% випадках поєднується з АГ та у 16,1% з ЦД2, адже вважається, що мають спільні етіопатогенетичні ланки: як правило ці хворі володіють надмірною вагою, схильні до вищих показників запалення (зокрема ІЛ-6 та СРБ), інсулінорезистентності та мітохондріальних розладів. Спільний кластер судинних розладів при вищезазначених нозологіях, призводить до субхондральної ішемії, що знижує здатність до обміну газів та поживних речовин між субхондральною кісткою та суглобовим хрящем, як наслідок формуються умови для розвитку ОА. Оскільки процес є двонаправленим, то варто пам'ятати, що при наявності АГ чи ЦД2 у пацієнтів є високий рівень формування ОА та навпаки за наявності ОА слід пам'ятати про високий ризик серцево-судинних захворювань та метаболічних розладів [216-220, 271].

Щодо патогенезу ОА, його тригерних механізмів вже багато вивчено та проведено досліджень, однак ряд питань все ж залишається дискусійними та суперечливими, адже остаточно кінцевої думки не сформовано, щодо чинників виникнення, тригерних факторів прогресування та формування ускладнень, що утруднює діагностично-лікувальні заходи та профілактику.

Крім старості та механічного стресу в причинах виникнення ОА, доведено тригерами структуру суглобів, вік, жіноча стать, а також модифіковані чинники, такі як ожиріння та статус вітаміну D. До прикладу, науковці стверджують, більша кісткова маса, яка поєднана з адекватним статусом вітаміну D, може бути позитивно пов'язана з ініціацією, розвитком та прогресуванням ОА [93, 94, 96].

Сучасні дослідження свідчать про поширеність ОА колінних суглобів та підвищений ризик прогресування захворювання у пацієнтів з дефіцитом чи недостатністю вітаміну D [95, 96].

Останні великі дані спостережень свідчать про інтенсивність дефіцитного стану вітаміну D, що відрізняється залежно від країни, пори року, віку і статі, наявності коморбідності. Найнижчий показник дефіциту фіксується в Сполучених Штатах Америки – 18% від усього населення, на відміну від країн Європейського Союзу, де дана патологія відмічається у 40% європейців, а в 13% – гострий дефіцит та Африки – 34% [8, 221].

На сьогоднішній день роль недостатності чи дефіциту вітаміну D в патогенезі багатьох хронічних захворювань є предметом численних дебатів. Про терапевтичну роль холекальциферолу, а також його оптимальну дозу і статус науковці і досі не знайшли спільної, остаточної думки. Великі інтервенційні дослідження не змогли продемонструвати чітку відповідь, адже в основному проводилися в популяціях, насичених вітаміном D [221].

Звісно, що холекальциферол не є панацеєю та не здатен замінити антигіпертензивні, нестероїдні протизапальні препарати чи гіпоглікемічні засоби, які є базовими при ОА, АГ та ЦД2, однак на нашу думку все ж ефективний при недостатності чи дефіциті вітаміну D. Рідко призводить до побічних ефектів, має відносно широкий запас безпеки та може бути важливою,

недорогою та безпечною допоміжною терапією для численних хронічних захворювань для людей старшого та похилого віку зокрема.[221].

Пріоритетний напрямок розвитку сучасної медицини є виокремлення персоніфікованих особливостей патологічних станів, що базується на вивченні генетичних маркерів. В ядрах і клітинних мембранах майже всіх органів і тканин людини, у тому ж числі в остеобласних клітинах, виявлено рецептори VDR до вітаміну D [115-117]. Експресія рецепторів VDR в остеобластах забезпечує прямий вплив вітаміну D на кістковий метаболізм. Однак може регулюватися не лише вітаміном D, а також: ПТГ, глюкокортикостероїдами, трансформуючим фактором росту β , епідермальним фактором росту, кальцитоніном тощо [118].

Важливу роль у метаболізмі кальцію та фосфору, а також мінеральному гомеостазі відіграють вітамін D, рецептори VDR та ген VDR. Увага зростає щоразу, коли з'ясовується їх причетність до розвитку, прогресування та ускладнення цукрового діабету, ССЗ, хвороб кісткової системи, раку тощо [119].

Отже, на підставі виявлених нових наукових даних про клініко-патогенетичні та генетичні особливості остеоартрозу, поєданого з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу метою нашого дослідження стало оптимізувати діагностику та розробити нові підходи до лікування.

Для досягнення мети нашого наукового дослідження було відібрано 110 хворих на ОА колінних суглобів I-III рентгенологічної стадії за Kellgren-Lawrence [169]. та були розподілені на такі групи: I група – 30 пацієнтів з ОА без супутньої патології; II група – 40 хворих на ОА та АГ; III група – 40 хворих на ОА, АГ та ЦД2, а також 30 практично здорових осіб (ПЗО), що формували групу контролю.

Встановлення діагнозу, обстеження, лікування здійснювалося згідно Наказу МОЗ України від 12.10.2006 року №676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», Наказу МОЗ України від 12.09.2024 року № 1581 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» та Наказу МОЗ України від 24.07.2024 року № 1300 «Уніфікований

клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих».

Дослідження схвалено Комісією з біологічної та медичної етики та проводилось згідно норм Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) для експериментів із участю людей.

Пацієнтів було ознайомлено з усіма етапами дослідження. Затверджували свою згоду підписом в інформованій згоді пацієнта.

Відповідно для реалізації мети та завдань було використано наступні методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, групи крові та Rh-фактору, основні біохімічні показники, визначення вуглеводного обміну (глюкоза, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін, НОМА-IR), ліпідного (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), загальний холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ), загальний холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ), індекс атерогенності (ІА)), мінерального (кальцій загальний (Са), кальцій іонізований (iCa), фосфор (F), кальцитонін, паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін D); показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (малоновий альдегід плазми (МА пл.) та еритроцитів (МА ер.); глутатіон відновлений (ГВ); глутатіон пероксидаза (ГП); глутатіон-S-трансфераза; (Г-S-T)); ангиогенезу (оксид азоту (NO) та ендотелін-1 (ЕТ-1)); рівень цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), С- реактивний білок (СРБ), лейкоцити (Лей), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)), молекулярно-генетичні з визначенням поліморфізму BsmI гена VDR, інструментальні (вимірювання АТ, рентгенографія, ЕКГ), статистичні.

Забір венозної крові здійснювали двічі (на початку дослідження та через 3 місяці, після початку лікування) з ліктьової вени, натще з 8:00 до 10:00, після 12-годинного голодування. Об'єм забраної крові становив 19 мл із використанням BD Vacutainer пластикових пробірок для дослідження сироватки з червоною кришкою BD HemoGuard, об'ємом 10мл (США) та пробірки К3 EDTA Vacutest з фіолетовою кришкою, об'ємом 9 мл (Італія).

Для визначення рівня глюкози натще глюкозооксидазним методом,

використовували стандартний набір реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Визначення HbA_{1c} здійснювали згідно інструкції та використовували діагностичний набір ACCENT-200 HbA_{1c} (Польща). Для кількісного визначення інсуліну в сироватці крові використовували діагностичний набір SNIBE Co., Ltd. (Китай). Для розрахунку Індексу НОМА-IR [186], або індексу інсулінорезистентності – використовували для обчислення 2 показники, глюкозу та інсулін. Для цих показників забір крові відбувався вранці, натще та в одній порції крові. Аналіз на визначення індексу інсулінорезистентності входить до діабетичної панелі. $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін ((мкОд/мл)/22,5})$, де 22,5 – коефіцієнт, на який ділять показники у числівнику. Нормою вважали показники: 2,27-2,77.

Ліпідний спектр крові досліджували за показниками ЗХ, ТГ, ЗХ ЛПВЩ, ЗХ ЛПНЩ використовуючи діагностичні стандартні набори Konelab (Фінляндія), відповідно з інструкцією, що вкладена до набору. Для визначення ІА використовували формулу Клімова А.Н.: $\text{ІА} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}$.

Для кількісного визначення концентрації 25-ОН загального вітаміну D (9425-300, 25-ОН Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) в сироватці крові використовували набір Monobind (США). Для кількісного визначення ПТГ (Parathyroid Hormone (PTH) Test System) в сироватці крові використовували набір Monobind, Inc. (США). Для кількісного визначення кальцитоніну в сироватці крові людини *in vitro* використовували набір Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд. (Китай). Визначення Са в сироватці крові здійснювали із використовували набору ACCENT-200, фірми «Cormay» (Польща). Для кількісного визначення іСа використовувася апарат EasyLyte з застосуванням іонселективного методу та чутливістю – 0,1-6,0. Для визначення F в сироватці крові використовували набір ACCENT-200, фірми «Cormay» (Польща).

Визначення ГВ здійснювалося із використанням методу О.В. Травіної (1955) в модифікації І.Ф. Мецишина та І.В. Петрової (1983). Визначення активності Г-S-T із використанням методу І.Ф. Мецишина (1983). Для визначення активності ГП використовували метод І.Ф. Мецишина (1983).

Принцип методу визначення МА пл. та ер. До 1,3 мл дистильованої води додати 0,2 мл плазми чи еритроцитів та 5 хвилин перемішати. Далі додати 0,2 мл сульфату заліза, перемішати та через 10 хвилин додати 1,0 0,8% ТБК. Через 5 хвилин додати 0,3 мл 60% ТХОК, кип'ятити 10 хвилин, центрифугувати. Спектрофотометруємо при довжині хвилі 538 нм проти води. Розрахунок: $МДА = E \times 10^6 : 1,56 \times 105 \times 0,2 = 96,15 \times E$ мкМ/л. Норма для плазми: 2,0-3,0 мкМ/л; еритроцитів: 2,0-3,0 мкМ/л.

Для визначення кількості СРБ у сироватці крові використовували набір ТОВ «ГРАНУМ» (Україна). Для визначення ІЛ-6 використовували набір "Bender MedSystems GmbH" (Австрія), методом твердофазного імуноферментного аналізу з посиленою чутливістю на планшетах.

Для визначення NO використовували реакцію з реактивом Грісса (1982). Для визначення ЕТ-1 використовували набір «Biomedica» (Австрія).

Виділення ДНК з цільної венозної крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) згідно протоколу «Biological Fluids & Cells». Для визначення поліморфного варіанту *BsmI A/G (rs1544410)* гена *VDR* проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) за допомогою термоциклера ТС-412, модель FTC41S5D (TECHNE, Велика Британія) з додаванням специфічних олігонуклеотидних послідовностей (Metabion, Німеччина) (табл.1), після чого виконували полімеразну ланцюгову реакцію поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) з метою гідролітичного розщеплення фрагментів ампліфікації.

Таблиця 1

Олігонуклеотидні послідовності праймерів

Ген, поліморфізм	Послідовність праймерів (5' – 3')
<i>VDR BsmI A/G</i>	F: CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA
	R: AACCAAGCGGGAAGAGGTCAAGGG

Для оцінки ФНС використовували опитувальник KOOS, який дозволяє оцінити ступінь больового синдрому в колінних суглобах та враховує додаткові симптоми (набряк, обмеження рухливості, крепітацію, здатність функціонувати на рівні повсякденної діяльності та при значному навантаженні, спорті тощо). Анкета KOOS сформована з 42 питань. Кожна відповідь оцінюється у балах в діапазоні від 0 до 4. Результати оцінюють як незадовільні (0–49 балів), задовільні (50–79 балів), добрі (80–99 балів) або відмінні (100 балів).

Для оцінки ефективності надання медичної допомоги та визначення ЯЖ використовували створену та адаптовану за міжнародною процедурою українську версію опитувальника MOS SF-36.

Опитувальник сформовано з 8 шкал, які згруповані в два основні показники «Фізичний компонент здоров'я» та «Психологічний компонент здоров'я». До них входило 36 пунктів. Показники варіюють від 1 до 100, чим вище значення, тим краща оцінка.

Розподіл хворих на ОА за віком: від 37 до 83 років (у середньому $65,72 \pm 2,2$), серед обстежених частка пацієнтів молодого віку становила 2,73%, середнього – 24,55%, похилого – 51,82% та старечого – 20,9%. Згідно наведених даних бачимо переважання похилого віку. При розподілі пацієнтів на групи за коморбідністю, отримали, що до I групи належало 3 пацієнти молодого віку, 8 – середнього віку, 18 хворих – похилого віку та 1 хворий – старечого віку; у II групі було 11 хворих середнього віку, 20 хворих похилого віку та 9 хворих старечого віку; у III групі було 8 хворих віком 44-60 років, 19 хворих віком 60-75 років та 13 хворих віком 75-90 років. Середня тривалість захворювання на ОА у групі I – $6,2 \pm 0,9$, в групі II – $9,3 \pm 0,9$ та групі III – $9,0 \pm 0,9$ роки, що свідчить про дебют захворювання у людей середнього, працездатного віку.

Оцінюючи результати загальних відомостей пацієнтів можемо відмітити, що на ОА хворіють люди середнього та похилого віку. Важливим є застосування заходів профілактики та пом'якшення наслідків ОА, яке здатне уникнути десятиліть зниження ЯЖ, враховуючи факт прояву ОА відносно рано, в

середньому віці [222]. Згідно з представлених даних видно, що зі зростанням віку підвищуються ризики приєднання коморбідної патології.

Серед хворих було 27 чоловіків (24,55%) та 83 жінок (75,45%). Встановлено переважання похилого віку хворих на ОА серед жіночої статі 56,63% та середнього віку серед чоловіків 40,74%.

Дані, що ми отримали співзвучні з численними дослідженнями та висновками літератури. Згідно висновків популяційного дослідження захворюваність на ОА вдвічі вище серед жінок, що пояснюється анатомічними, кінематичними особливостями колінних суглобів та гормонального впливу [173].

Ro-стадія I переважала у I групи пацієнтів (40,0%) до показників II та III групи ($p < 0,05$). Ro-стадія II була притаманна для II (65,0%) та III груп (45,0%). Однак, в групі III було виявлено найбільшу кількість Ro-стадія III (35%) ($p < 0,05$) у порівнянні з I (16,70%) та II (15,00%) групами. При аналізі ФНС бачимо, що в I (83,30%) та II (70,00%) групах переважала ФНС I. У пацієнтів III групи значна перевага була у ФНС II (47,50%), що є підтвердженням ускладнення перебігу ОА за наявності коморбідного процесу.

Очікувано, в пацієнтів III групи рівень глюкози натще та HbA1c були вірогідно вище – на 59,96% і 59,06%, 44,31% і 49,08%, 69,84% і 79,16% до показників I, II групи та ПЗО ($p < 0,05$). Відповідно рівень інсуліну в групі III був вірогідно вище до ПЗО – на 69,63% ($p < 0,05$), до I групи – на 58,14% ($p < 0,05$), до II групи – на 30,73% ($p < 0,05$), є інформація, що підвищення концентрації інсуліну в сироватці крові виявлялося у 82% пацієнтів з ОА, тоді як було показано, що високі концентрації інсуліну (10–500 нМ) здатні посилювати деградацію суглобового хряща [223]. Індекс НОМА – на 82,21% ($p < 0,05$) до ПЗО, до групи I – на 74,23% ($p < 0,05$), до групи II – на 51,29% ($p < 0,05$). У пацієнтів на ОА та АГ інсулін був вірогідно у 2,3 рази вищим до ПЗО ($p < 0,05$) та у 1,7 рази вище до I групи ($p < 0,05$). Індекс НОМА-IR перевищував фізіологічну норму ($n = < 2,7$) та був вірогідно у 2,7 рази вищим до ПЗО ($p < 0,05$) та у 2 рази вище до I групи ($p < 0,05$), що свідчить про формування IP та предіабету у пацієнтів з ОА та АГ. Наші висновки співпадають з думками світових науковців, що інсулінорезистентний стан є ранньою та

ключовою ознакою ЦД2 та формується за 10–20 років до початку захворювання [224]. Гіперглікемія та ІР, пов'язані з ЦД2, призводять до втрати чутливості рецепторів до інсуліну, що може знизити стійкість хондроцитів і здатність до диференціювання, тим самим прискорюючи прогресування ОА [223]. На нашу думку, отримані дані є підтвердженням наукових висновків про спільні ланки метаболічного синдрому в патогенезі ОА, АГ та ЦД2 та те, що поєднання кардіометаболічних і кістково-суглобових захворювань є найпоширенішою коморбідністю серед жінок та чоловіків [176].

Крім ЦД2, ОА був у поєднанні з АГ. Для розуміння кардіоваскулярного ризику провели оцінку результатів пацієнтів II групи, де переважала II стадія ГХ – у 19 хворих (62,50%), 2 ступінь – у 20 хворих (50,00%), СН I – у 19 пацієнтів (47,50%) та помірний ризик – у 20 пацієнтів (50,00%). Для III групи – III стадія ГХ у 25 пацієнтів (62,50%), 3 ступінь у 25 хворих (62,50%), СН IIА – у 25 хворих (62,5%), ризик високий – у 25 пацієнтів (62,5%).

Наші результати співпадають з оцінками світових науковців, які роблять висновки про взаємозв'язок між рентгенологічно підтвердженим ОА, з больовим синдромом у колінних суглобах та підвищеним ризиком розвитку і поширеністю захворювань серцево-судинної системи, у тому числі гострих коронарних подій, смерті внаслідок кардіоваскулярних захворювань порівняно із групою осіб без рентгенологічно підтвердженого ОА та скарг на біль [177].

На нашу думку, що співпадає з висновками світових науковців, участь коморбідності у розвитку та прогресуванні ОА не залишає сумнівів. Значна поширеність супутніх захворювань при ОА, таких як АГ, ЦД2, що володіють спільним запальним та метаболічним патогенезом та зростає з віком, володіючи спільною патофізіологією, яка ґрунтується на біологічних процесах старіння [223–227] та несе значне навантаження на ЯЖ хворих.

При оцінці анкет опитувальника MOS SF-36, було виявлено вірогідно нижче бали фізичного функціонування від якого залежить здатність хворих до самообслуговування, ходьби, руху сходами тощо та загального стану здоров'я: у 1,6 і у 1,8; 2,8 і у 2,2; у 3,7 та 2,5 рази (I, II, III групах) відповідно порівняно з

групою ПЗО ($p < 0,05$). Погіршення стану фізичних компонентів здоров'я звісно знайшло своє віддзеркалення в психоемоційній сфері пацієнтів та суттєво відобразилося на показнику соціального функціонування (об'єднує в собі фізичний і емоційний стан респондентів) та рольове функціонування, яке обумовлене власне емоційним станом і демонструють в I, II та III групах вірогідно у 2 і 1,6; у 2,3 та 2,8 рази нижчі показники до ПЗО ($p < 0,05$). Відповідно, пацієнти потребують більше часу для виконання роботи та зменшення її обсягу, погіршення якості виконання, через порушений емоційний стан, що має суттєвий вплив у повсякденній діяльності.

Для оцінки функціональної недостатності колінних суглобів уражених ОА та аналізу больового синдрому та симптомів, використовували специфічний опитувальник KOOS [270]. Очевидно, що найгірші показники виявлялися в категорії «біль» достовірну різницю між групами II та III до ізольованого ОА – у 1,3 та 1,6 разів нижчі бали ($p < 0,05$), та в 1,3 нижче в III групі до II, що свідчать про посилення больового синдрому, збільшення його частоти, обмеження функціональної здатності (хода на рівній поверхні, по сходах, стоячи, сидячи, в спокою) при наявності додаткових патологій. Результати категорії «симптоми» у групі III були вірогідно у 1,5 рази нижче бали до I групи ($p < 0,05$) та у 1,3 рази до II групи ($p < 0,05$), що свідчить про збільшення кількості скарг і симптомів за наявності коморбідності та призводить до негативного динамічного зниження показника «щоденне функціонування» у 1,2 - 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про значний вплив на функціональну активність до активного пересування та самообслуговування тощо.

Активне старіння населення в світі, очікувано призвело до погіршення якості здоров'я та життя, адже зростає поширеність пацієнтів із множинними хронічними нозологіями [196].

Сучасні науковці стверджують, зв'язок із статусом вітаміну D та ініціацією, розвитком та прогресуванням ОА [197, 198]. Крім того, результати досліджень свідчать, що вітамін D має переваги при багатьох несkeletalних захворюваннях, таких як серцево-судинні захворювання, діабет і рак, завдяки зменшенню

запалення, антипроліферативній та антиоксидантній активності тощо [97, 98].

Розділивши пацієнтів на групи I, II та III, рівень вітаміну D вірогідно у 1,6, у 1,8 та 1,9 рази нижче, відповідно до ПЗО ($p < 0,05$). Оцінка стану кальцій-фосфорного обміну демонструє помірне, однак вірогідне зниження Ca, iCa та F у пацієнтів з ОА, особливо за наявності коморбідної патології до показників ПЗО ($p < 0,05$). На тлі зниження вищезазначених показників, компенсаторно вірогідно вище став рівень ПТГ на 43,31% (в I групі), на 47,49% (в II групі) та на 54,05% (в III групі) до ПЗО ($p < 0,05$), що свідчить про формування вторинного гіперпаратиреозу та підтверджує результати досліджень інших науковців [201]. Чутливий до вищезазначених змін кальцитонін помірно достовірно знижувався на 37%, 47%, 49% (I, II та III група) до ПЗО ($p < 0,05$).

Порушення ліпідного обміну вважається спільною патогенетичною ланкою між ОА та МС, що призводить до патологічних змін у судинній стінці та суглобовому хрящі [146]. Нами було отримано вірогідно вище показники ЗХС, ТГ, ЗХ ЛПНЩ та ІА, на тлі зниженого ЗХ ЛПВЩ. ІА в групах II та III перевищував фізіологічну норму ($ІА < 3$) та показник ПЗО на 70% та 75,64% відповідно ($p < 0,05$). До I групи показники були вірогідно на 41,16% та 74,93% вище ($p < 0,05$), що викликає стурбованість щодо високого рівня кардіо-васкулярного ризику та серцево-судинних катастроф серед пацієнтів.

Закономірно показники ЗХ ЛПНЩ були достовірно на 60,60%, 78,35% вище в II та III групі до ПЗО ($p < 0,05$) та на 36,90% і 52,03% вище до показників I групи ($p < 0,05$). Дисліпідемія володіє здатністю впливати на ендотеліальну NO-синтазу, знижуючи активність та біодоступність монооксиду нітрогену. Відповідно на тригерну функцію надлишкових «поганих» ліпідів крові ендотелій судин відповідає активною продукцією вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів, що призводить до ЕД [208]. Отже, концентрація ET-1 II групи була вірогідно вище на 69,82% і 29,16% до показників ПЗО та I групи ($p < 0,05$); III групи вірогідно на 75,64% і 42,83% вище до показників ПЗО та I групи відповідно ($p < 0,05$). Концентрація NO вірогідно нижче, а саме: у II групі на 27,18% і 17,87% до ПЗО та I групи ($p < 0,05$); у III групі на 36,52% і 26,53%

відповідно ($p < 0,05$).

Порушення ліпідного спектру крові пов'язане з хронічним запаленням низького ступеня та ОС, що ймовірно сприяє розвитку та прогресуванню ОА [202, 203]. Адже відомо, що ЗХ ЛПВЩ є не лише ключовим компонентом транспортної системи ліпопротеїдів, що бере участь в регуляції ліпідного обміну, а також чинить протизапальну дію, пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів [206]. Відповідно нами було отримано вірогідно вищі показники СРБ, лейкоцитів та ШОЕ ($p < 0,05$). IL-6 надають ключову роль у розвитку деструкції хряща, шляхом індукції ферментів, що розкладають матрицю. Також припускають, що IL-6 посилює експресію антикатаболічних факторів, що свідчить про захисну роль [205]. У I групі показник був у 2,2 рази вище, у II групі у 3,1 рази та III групі у 5 разів до ПЗО ($p < 0,05$).

Попередні дослідження демонструють роль ПОЛ у остеопоротичній втраті кісткової тканини та синовіальному запаленні, сприяє окисленню та деградації колагену, здатне регулювати мітохондріальну динаміку хондроцитів і реакцію на пошкодження хряща, що у свою чергу, може погіршити перебіг ОА через підвищення чутливості хряща до механічної втоми [209]. Показники МА плазми та еритроцитів були вірогідно вище у 1,4 та 1,3 рази I групи та у 1,6 та 2,1 вище у II та III групі рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), що стимулює активне виділення вільних радикалів та розвитку ОС. Відповідно ми отримали вірогідно нижче показник ГВ у 1,4 (II група) та 1,7 рази (III група) нижче порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), на тлі вірогідно вище показників ГП та Г-S-T, що належать до антиоксидантного захисту та зростають компенсаторно ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищесказане хочеться звернути увагу, що у групі III з наявністю двох коморбідних патологій показники були вірогідно нижче до показників I групи та ПЗО, що на нашу думку підтверджує обтяжливий перебіг ОА супутніми діагнозами. Вищезазначені показники можуть слугувати неінвазивним методом діагностики ранніх (безсимптомних) змін та оцінки важкості перебігу коморбідного ОА. Крім того, за наявності ОА у людей похилого віку варто проводити моніторинг ЗХС, HbA1c та АТ для раннього

виявлення АГ та ЦД2.

Пацієнтам з ОА на тлі коморбідних захворювань було проведено генетичне тестування та генотипування поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR і визначення його частоти в дослідній групі. Серед 60 обстежених пацієнтів, включених до дослідної групи, генотип GG визначався у 16 (26,7%) пацієнтів, а у 44 хворих зустрічався несприятливий алель А: у 23 (38,3%) пацієнтів – генотип GA та у 21 (35%) – генотип AA. Генотипи GG та GA переважали у хворих з ізольованим ОА (І група), в той же час пацієнтам, хворим на ОА з коморбідністю (ІІІ група) був притаманний генотип AA – 13 (65%). Для генотипу GG, притаманна РС І та ФНС І, за наявності генотипу GA переважала РС ІІ та ФНС І, генотип AA був асоційованим з РС ІІ та ІІІ та ФНС ІІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів з генотипом GG був вірогідно у 1,6 рази нижче показників контрольної групи та фізіологічної норми (30-100 нг/мл) і помірно, однак вірогідно у 1,7 та 1,8 рази нижче з генотипами GA та AA ($p < 0,05$). На нашу думку, наявність алеля А поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на тлі недостатності вітаміну D може свідчити про зв'язок із вищим ризиком ураження колінного суглобу та порушенням його функції. Зниження оптимального рівня вітаміну D призвело до вірогідно нижче концентрації показників кальцію, іонізованого кальцію, кальцитоніну та відповідно компенсаторного підвищення ПТГ.

Оцінка отриманих даних свідчить, що рівень ПТГ був вірогідно у 2,4, 2,8 та 3,1 рази вище у пацієнтів з генотипами GG, GA та AA до показників групи контролю ($26,86 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$).

Оскільки ОА патогенетично тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю, нами було проведено аналіз особливостей вуглеводного обміну залежно від генотипу поліморфізму BsmI гена VDR та виявлено вірогідно вище показники глюкози натще, HbA1c, інсуліну та відповідно індексу інсулінорезистентності у пацієнтів із несприятливим генотипом AA. Рівень НОМА-IR у носіїв несприятливого алелю А перевищував фізіологічну норму та був вірогідно у 5,6 рази вище до показників контролю ($1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до

показників із генотипом GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$). Отримані нами дані вкотре підтверджують участь вуглеводного обміну та інсулінорезистентності в патогенезі ОА колінних суглобів, адже накопичення токсичних продуктів гліколізу посилюють руйнування хрящової тканини та прогресування ОА.

Як зазначалося вище гіперінсулінемія, гіперглікемія призводить до зниження синтезу оксиду азоту ендотелієм, призводячи до зсуву рівноваги вазоконстрикторів та вазодилаторів і формуючи ЕД та дисліпідемії з підвищенням ІА. Відповідно достовірно зростали показники ЗХ ЛПНЩ на 48,75% з генотипом AA до ПЗО ($2,05 \pm 0,13$, ммоль/л, $p < 0,05$) та на 15% до генотипу GG ($3,49 \pm 0,2$, ммоль/л, $p < 0,05$). Тотожні зміни спостерігали з показником ІА.

Результати вивчення показників функції ендотелію наступні: вміст NO у пацієнтів з генотипом AA був вірогідно на 24% нижче, порівняно з ПЗО: $14,68 \pm 0,65$ мкмоль/л (в групі ПЗО $19,27 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та генотипом GG на 19% (GG $18,04 \pm 0,89$ мкмоль/л, $p < 0,05$); концентрація в плазмі крові ET-1 вірогідно зросла у пацієнтів з генотипом AA у 4 рази ($11,23 \pm 0,58$, пмоль/л) до показників ПЗО ($3 \pm 0,18$, пмоль/л, $p < 0,05$) та у 1,4 рази до генотипу GG ($8,36 \pm 0,29$, пмоль/л, $p < 0,05$). На нашу думку, за наявності несприятливого алелю A поліморфізму BsmI гена VDR здійснюється посилення процесу ЕД, що в свою чергу відображається на показниках запалення. Аналізуючи рівень лейкоцитів, СРБ та ШОЕ відносно визначених генотипів поліморфізму BsmI гена VDR, встановили вірогідно вищі показники у пацієнтів носіїв AA-генотипу у порівнянні з показником групи ПЗО ($p < 0,05$). Рівня ІЛ-6 достовірно зріс у всіх досліджуваних групах до ПЗО: з генотипом AA у 4,5 рази, GA у 3,4 рази та GG у 3 рази ($p < 0,05$). Очевидно, вищезазначені зміни сприяють продукції вільних радикалів та активації ПОЛ. Показники МА плазми та еритроцитів вірогідно у 1,7 та 2 рази вище до ПЗО ($p < 0,05$) і у 1,1 та у 1,3 рази вище до генотипу GG ($p < 0,05$). Рівень ГВ вірогідно у 1,5 рази нижче з генотипом AA до ПЗО

($0,95 \pm 0,04$, ммоль/л, $p < 0,05$), що на нашу думку є компенсаторною реакцією для швидкої нейтралізації продуктів окислення. Відповідно Г-S-T вірогідно вище у 1,7 рази з генотипом AA, у 1,4 рази з GA, у 1,2 рази з GG до показників ПЗО ($p < 0,05$). Рівень ГП був вірогідно вище з генотипом AA у 1,5 рази, з генотипом GA і GG у 1,4 рази ($p < 0,05$).

На нашу думку, отримані дані дають змогу ґрунтовніше зрозуміти мінливість ендокринного ефекту вітаміну D та асоціацію з несприятливим алелем A поліморфізму BsmI гена VDR недостатності/дефіциту вітаміну D, показників мінерального, вуглеводного, ліпідного обмінів, стану ендотелію, ПОЛ та антиоксидантного захисту і застосовувати отримані дані для оцінки ризиків захворювання у таких пацієнтів та вибору для них тактики лікування чи профілактики [269, 273].

Для оцінки ефективності запропонованого нами лікування пацієнти I, II та III груп було розділено на підгрупи лікування (підгрупа 1, 3 та 5) та підгрупа без лікування (2, 4, 6). Застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО на добу, тривалістю 3 місяці в комплексі з базовим лікуванням, сприяло зменшенню клінічних проявів у пацієнтів із коморбідним ОА, зокрема при оцінці опитувальника KOOS було виявлено вірогідно вище бали від початкових показників у категорії «Біль» на 49,55%, 48,84%, 48,67%; «Симптоми» на 45,90%, 47,32%, 51,03%, $p < 0,05$; «Щоденне функціонування» на 52,51%, 47,76%, 52,64%; «Спорт та розваги» у 1,4-2 рази вище відповідно до показників підгруп 1, 3 та 5 до результатів первинного анкетування ($p < 0,05$). На тлі покращення загального самопочуття очевидним були вірогідно вище показники якості життя на 26,51%, 37,12%, 39,62% у вищезазначених підгрупах ($p < 0,05$), що підтверджувалося результатами опитувальника MOS SF-36 з вірогідно вище показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я на тлі лікування ($p < 0,05$).

В підгрупах 1, 3, 5 вдалося досягнути вірогідно вище рівень вітаміну D (досягнувши його оптимального рівня) та відповідно загального, іонізованого кальцію, фосфору та кальцитоніну ($p < 0,05$). Явище вторинного гіперпаратиреозу було вдало відкориговано, із вірогідним зниженням паратиреоїдного гормону на

18%, 15% та 23% ($p < 0,05$) в підгрупах 1, 3, 5 та у 2,1, 1,7 та 1,4 рази ($p < 0,05$) із урахуванням генотипів GG, GA та AA відповідно до початкових показників, шляхом відновлення оптимального рівня вітаміну D.

Показники індексу HOMA-IR, були вірогідно нижче на 22%, 33% ($p < 0,05$) в підгрупах 3, 5 та на 21,8%, 33,4% ($p < 0,05$) з генотипом GA та AA, є позитивним ефектом у перебігу коморбідних захворювань.

Показників ліпідного спектру крові (ЗХС, ТГ, ЗХ ЛПНЩ) після запропонованого лікування були вірогідно нижче, а показник ЗХ ЛПВЩ вірогідно вище ($p < 0,05$), як у підгрупах лікування та із урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR. ІА був вірогідно нижче з позитивною динамікою у 1,5-1,8 рази ($p < 0,05$) в підгрупах лікування та на 37,6%, 33%, 29% ($p < 0,05$) із урахуванням генотипів GG, GA та AA. Лікування холекальциферолом спричиняє вірогідне зниження ET-1 та підвищення NO ($p < 0,05$).

Відмічено вірогідне зниження показників запалення СРБ ($p < 0,05$), лейкоцитів ($p < 0,05$), ШОЕ ($p < 0,05$). У відповідь на позитивну динаміку від лікування у підгрупах 1, 3, 5 та із урахуванням генотипів достовірно знижувався рівень прозапального цитокіна ІЛ-6 на 46,52%, 31,5%, 25,11% (підгрупи лікування) та на 34,21%, 32,53%, 20,59% (GG, GA, AA) порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$).

Спостерігалися вірогідне вище показники концентрації ГВ у пацієнтів підгруп лікування, а також вірогідно нижче показники ГП та Г-S-T, МА плазми та еритроцитів у порівнянні із пацієнтами, що не отримували холекальциферол ($p < 0,05$). Показники ГВ були вірогідно на 9,3%, на 10,26% та 16% (генотипи GG, GA, AA) вище до показників перед початком лікування ($p < 0,05$). Активність ферментів ГП та Г-S-T вірогідно на 15,1% і 10,39% з генотипом GG нижче, на 19% та на 13% з генотипом GA та на 7% і 6% з генотипом AA до початкових даних ($p < 0,05$).

Пацієнти, що увійшли до підгруп 2, 4, 6 та не отримували призначення холекальциферолу вірогідної різниці у вищезазначених показниках на початку дослідження та через 3 місяці не було ($p > 0,05$).

Носії несприятливого генотипу AA, через 3 місяці застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО 1 раз на добу, демонстрували показники вірогідно вище до початку лікування, однак все ж були нижче показників генотипу GG і GA та не завжди досягали фізіологічної норми. На нашу думку, пацієнтам з OA, які є носіям несприятливого алелю A поліморфізму BsmI гену VDR варто продовжити терапевтичне застосування холекальциферолу ще на 1 місяць, з подальшим повторним біохімічним скринінгом. За умови досягнення нормальних значень показників рекомендувати профілактичну дозу холекальциферолу у дозі 2000 МО в осінньо-весняний період, з контролем лабораторних показників кожні 3 місяці.

Включення холекальциферолу до базового лікування OA із коморбідними АГ та ЦД2 має патогенетичну доцільність та справляє позитивний ефект на рівень концентрації вітаміну D, стану кальцій-фосфорного гомеостазу, зниження інсулінорезистентності, дисліпідемії, покращує стан ендотелію та активізує процеси антиоксидантного захисту, що в свою чергу покращує загальний стан та ЯЖ пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній праці наведено сучасне наукове та теоретично обґрунтоване клінічне узагальнення результатів дослідження: розкрито нові аспекти ролі вікових, гендерних та обмінних процесів в патогенезі коморбідного остеоартрозу, визначено їх роль в прогнозуванні, діагностиці та покращення ефективності лікування і профілактики з урахуванням генетичного маркера.

1. Перебіг остеоартрозу із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, асоціюється з переважанням осіб похилого віку (51,82%), де середній показник становив $65,72 \pm 2,2$ роки та жіночої статі (75,45%), характеризується більшою частотою (100%) та інтенсивністю (у 1,6 рази, $p < 0,05$) больового синдрому, збільшенням кількості скарг і симптомів (у 1,5 рази, $p < 0,05$) на скутість (100%), обмеженість обсягу рухів (95%), крепітацію (90%), обмеженням щоденного функціонування (у 1,4 рази, $p < 0,05$) та фізичного навантаження (у 1,9 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим остеоартрозом та відповідно зниженням якості життя, порушуючи стан як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я, що підтверджується результатами відповідних опитувальників.

2. За коморбідності остеоартрозу із артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом типу 2 спостерігається вірогідно нижче рівень вітаміну D у 1,6 - 1,9 рази, відповідно до показників практично здорових осіб ($p < 0,05$). На тлі дефіциту та недостатності вітаміну D порушується стан кальцій-фосфорного гомеостазу із вірогідним зниженим рівнем загального та іонізованого кальцію на 22% ($p < 0,05$) та фосфору на 31% ($p < 0,05$), кальцитоніну на 49% ($p < 0,05$) та компенсаторним підвищенням паратиреоїдного гормону на 54,05% ($p < 0,05$).

3. Остеоартроз поєднаний із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 супроводжується інсулінорезистентністю (підтверджується вірогідним підвищенням показника індексу HOMA-IR у 5,6 рази, $p < 0,05$),

дисліпідемією (вірогідне підвищення загального холестерину (на 49,21%, $p < 0,05$), тригліцеридів (на 71,64%, $p < 0,05$), ліпопротеїдів низької щільності (НА 78,35%, $p < 0,05$), індексу атерогенності (на 75,64%, $p < 0,05$) на тлі знижених ліпопротеїдів високої щільності (на 33,33%, $p < 0,05$). Водночас спостерігається дисфункція ендотелію, що підтверджується вірогідно на 75,64%, $p < 0,05$ вищим показником ендотеліну-1 та на 36,52%, $p < 0,05$ нижче показником монооксиду нітрогену. Збільшується активність системного запалення із зростанням ІЛ-6 у 5,3 рази, $p < 0,05$. Супроводжується вираженим проявом перекисного окиснення ліпідів (середній вміст малонового альдегіду плазми та еритроцитів вірогідно у 2,1 рази вище, $p < 0,05$) та оксидативного стресу (концентрація глутатіону відновленого була вірогідно у 1,7 рази нижче ($p < 0,05$) на тлі підвищених глутатіон пероксидази у 1,9 рази ($p < 0,05$) та глутатіон-S-трансферази у 1,7 рази ($p < 0,05$)).

4. Генотипування поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR у хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 встановило, що генотип GG визначався у 26,7% пацієнтів, несприятливий алель А переважав та становив 38,3% у пацієнтів з генотипом GA та 35% – AA.

5. Поліморфізм BsmI гена VDR асоціюється з вірогідно нижче рівнем вітаміну D у 1,6-1,8 рази з генотипами GG, GA та AA (до показників контрольної групи - $47,62 \pm 3,11$, $p < 0,05$) та вірогідно вище показником паратиреоїдного гормону у 2,4-3,1 рази у пацієнтів з генотипом GG, GA та AA (до показників контролю - $26,86 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$); підвищенням індексу HOMA-IR, особливо у групі із несприятливим алелем А, який був вірогідно у 5,6 рази вище (до показників контролю - $1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до показників генотипу GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$); дисліпідемією (вірогідно вище показники загального холестерину у 1,4-1,5 рази з генотипами GG, GA та AA до показників контрольної групи - $4,24 \pm 0,19$, $p < 0,05$, тригліцеридів у 1,6-1,7 рази (GG, GA, AA) до показників контрольної групи - $1,33 \pm 0,13$, $p < 0,05$, ліпопротеїдів низької щільності у 1,7-2 рази (GG, GA, AA) до показників контрольної групи - $2,05 \pm 0,13$,

$p < 0,05$, індексу атерогенності у 1,7-2,2 рази (GG, GA, AA) до показників контрольної групи - $2,68 \pm 0,32$, $p < 0,05$, на тлі знижених ліпопротеїдів високої щільності; стану ендотелію (вірогідно на 69,82% та 75,64% вище концентрація ендотеліну-1 в II та III групі до групи контролю ($2,94 \pm 0,13$, $p < 0,05$) та нижче показники монооксиду нітрогену на 27,18% і 36,52% до групи контролю ($19,14 \pm 0,81$, $p < 0,05$); прозапальний інтерлейкін-6 у 3-4,5 рази вище (GG, GA, AA) до показників контрольної групи - $6,88 \pm 0,57$, $p < 0,05$; показники малонового альдегіду плазми та еритроцитів вірогідно у 1,5-1,7рази та 1,5-2 рази вище (GG, GA, AA) до показників контрольної групи - $2,52 \pm 0,15$ та $6,68 \pm 0,17$, $p < 0,05$ та глутатіон відновлений вірогідно у 1,2-1,5 рази нижче (GG, GA, AA) до показників контрольної групи ($0,95 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

6. Ефективність комплексного лікування хворих на остеоартроз у поєднанні із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 холекальциферолом демонстрували зменшення больового синдрому, інтенсивності симптомів та покращення фізичної активності за даними опитувальника KOOS, підвищення якості життя за даними анкети MOS SF-36. Було досягнуто статистичної значущості показників концентрації вітаміну D, кальцій-фосфорного гомеостазу, зниження інсулінорезистентності та індексу атерогенності, вірогідне зниження прозапальних показників та перекисного окиснення ліпідів із підвищенням антиоксидантного захисту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення діагностичного процесу та розуміння стану якості життя пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 рекомендовано рутинне застосування опитувальників MOS SF-36 та KOOS.

2. З метою підвищення ефективності терапевтичного лікування хворих з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 рекомендовано проводити визначення концентрації рівня вітаміну D в крові з подальшим генотипуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

3. Рекомендовано у випадку остеоартрозу із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 призначати холекальциферол дозою 6000 МО на добу, тривалістю не менше 3 місяців та призначенням підтримуючої терапії у дозі 1500 МО на добу в осінньо-весняний період, з контролем лабораторних показників кожні 3 місяці. Такий терапевтичний підхід в лікуванні, за отриманими нами даними, впливає на стан вуглеводного, ліпідного, мінерального обміну, знижує оксидативний стрес та інтенсивність запального процесу.

4. За умов виявлення несприятливого алеля A у пацієнтів із остеоартрозом рекомендується холекальциферол 6000 МО на добу, впродовж 4 місяців та з подальшим призначенням підтримуючої терапії у дозі 2000 МО, в осінньо-весняний період, з контролем лабораторних показників кожні 3 місяці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Чернявський ВВ, Байло АЄ, Онишук ЛО, Тіщенко ВВ. Сучасні аспекти практичного застосування симптоматичних препаратів сповільненої дії у лікуванні остеоартриту (огляд літератури). Біль. Суглоби. Хребет. 2024;14(2):96-105. doi: [10.22141/pis.14.2.2024.423](https://doi.org/10.22141/pis.14.2.2024.423)
2. Tripathy SK, Gantaguru A, Nanda SN, Velagada S, Srinivasan A, Mangaraj M. Association of vitamin D and knee osteoarthritis in younger individuals. World J Orthop. 2020;11(10):418-25. doi: [10.5312/wjo.v11.i10.418](https://doi.org/10.5312/wjo.v11.i10.418)
3. Проценко ГО. Застосування хондропротекторів у хворих на остеоартрит в поєднанні з подагрою. Український ревматологічний журнал. 2024;2:12-6. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18848](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18848)
4. Рекалов ДГ, Головач Ю, Доценко СЯ, Данюк ІО, Калинич РЛ, Шевченко МВ, та ін. Ефективність неденатурованого колагену II типу при остеоартриті колінного суглоба порівняно з комбінацією глюкозаміну і хондроїтину. Український ревматологічний журнал. 2023;1:12-23. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17717](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17717)
5. Соколова ІІ, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine. 2024;3:153-61. doi: [10.21802/artm.2024.3.31.153](https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.153)
6. Дроботун ОВ, Колотилов НН, Коноваленко ВФ, Терновий НК. Оцінка впливу даларгіну на рівень вітаміну D та мелатоніну в сироватці крові у хворих зі злякисними пухлинами кісток та поліморбідністю. Біль. Суглоби. Хребет. 2024;14(1):36-41. doi: [10.22141/pis.14.1.2024.411](https://doi.org/10.22141/pis.14.1.2024.411)

7. Saengsiwaritt W, Ngamtipakon P, Udomsinprasert W. Vitamin D and autophagy in knee osteoarthritis: A review. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 02];123:110712. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576923010378?via%3DiHub> doi: [10.1016/j.intimp.2023.110712](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110712)
8. Григор'єва НВ, Солоненко ТЮ, Мусієнко АС. Дефіцит вітаміну D під час пандемії COVID-19 і війни в Україні. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2023;13(1):7-14. doi: [10.22141/pjs.13.1.2023.352](https://doi.org/10.22141/pjs.13.1.2023.352)
9. Григор'єва НВ, Тронко МД, Коваленко ВМ, Комісаренко СВ, Татарчук ТФ, Дєдуч НВ, та ін. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2023;13(2):60-76. doi: [10.22141/pjs.13.2.2023.368](https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.368)
10. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2024 Oct 11];22(19):10659. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8508879/pdf/ijms-22-10659.pdf> doi: [10.3390/ijms221910659](https://doi.org/10.3390/ijms221910659)
11. Лазарук ТЮ. Корекція порушень дефіциту вітаміну D та кальцієво-фосфорного гомеостазу у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. *Вісник морської медицини*. 2021;2:31-7. doi: <https://zenodo.org/deposit/5084723>
12. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2024 Sep 14];14(2):360. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8780067/pdf/nutrients-14-00360.pdf> doi: [10.3390/nu14020360](https://doi.org/10.3390/nu14020360)
13. Retamoso VR, Barbisan F, Moro GM, Maurer P, Rubio DV, Dos Santos LFV, et al. VDR, SOD-2, and CYP24A1 Gene Expression in Different Genotypes of BsmI SNP of the Vitamin D Receptor Gene in Individuals with Hypovitaminosis.

Nutrients [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 14];15(16):3565. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10459192/pdf/nutrients-15-03565.pdf> doi: [10.3390/nu15163565](https://doi.org/10.3390/nu15163565)

14. Li HM, Liu Y, Zhang RJ, Ding JY, Shen CL. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: A meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:538-48. doi: [10.1093/rheumatology/keaa644](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa644)

15. Lenti MV, Klersy C, Brera AS, Ballesio A, Croce G, Padovini L, et al. Aging underlies heterogeneity between comorbidity and multimorbidity frameworks. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):1033-41. doi: [10.1007/s11739-021-02899-2](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02899-2)

16. MacRae C, Henderson D, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity and comorbidity patterns in the English National Health Service. *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100863. doi: [10.1016/j.xcrm.2022.100863](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100863)

17. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022[cited 2024 Oct 22];8(1):48. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7613517/pdf/EMS152972.pdf> doi: [10.1038/s41572-022-00376-4](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4)

18. Марков ЮІ. Поширеність і проблеми коморбідних (поліморбідних) станів в анестезіології: огляд літератури. *Медицина невідкладних станів*. 2019;8(103):25-30. doi: [10.22141/2224-0586.8.103.2019.192367](https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.103.2019.192367)

19. Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A, et al. Multimorbidity Mechanism and Therapeutic Research Collaborative (MMTRC). Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Health*. 2023;5(1):16-27. doi: [10.1016/s2589-7500\(22\)00187-x](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(22)00187-x)

20. Ren HL, Sun JL, Liu G. Comorbidity and multimorbidity for allergic diseases. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2022;56(6):735-9. doi: [10.3760/cma.j.cn112150-20220312-00229](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20220312-00229)

21. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019;3(77):33-44.

22. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb.* 2019;9:1-15. doi: [10.1177/2235042X19870934](https://doi.org/10.1177/2235042X19870934)

23. Zhou Y, Dai X, Ni Y, Zeng Q, Cheng Y, Carrillo-Larco RM, et al. Interventions and management on multimorbidity: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2023[cited 2024 Oct 03];87:101901. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163723000600> doi: [10.1016/j.arr.2023.101901](https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101901)

24. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity-from mechanisms to management. *Nat Med.* 2023;29(7):1649-57. doi: [10.1038/s41591-023-02420-6](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02420-6)

25. Lee C, Park YH, Cho B, Lee HA. A network-based approach to explore comorbidity patterns among community-dwelling older adults living alone. *Geroscience.* 2024;46(2):2253-64. doi: [10.1007/s11357-023-00987-z](https://doi.org/10.1007/s11357-023-00987-z)

26. 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](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.06.010)

27. Дроботун ОВ, Колотілов НН, Коноваленко ВФ, Терновий НК. Оцінка впливу даларгіну на рівень вітаміну D і мелатоніну в сироватці крові у хворих на злоякісні пухлини кісток і поліморбідність. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2024;14(1):36-41. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.1.2024.411>.

27. Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinstra S, et al. Risk of Comorbidities Following Physician-Diagnosed Knee or Hip Osteoarthritis: A Register-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(10):1689-95. doi: [10.1002/acr.24717](https://doi.org/10.1002/acr.24717)

28. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):183-91. doi: [10.1016/j.semarthrit.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.001)
29. Kamps A, Runhaar J, de Ridder MAJ, de Wilde M, van der Lei J, Zhang W, et al. Occurrence of comorbidity following osteoarthritis diagnosis: a cohort study in the Netherlands. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(4):519-28. doi: [10.1016/j.joca.2022.12.003](https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.12.003)
30. Лехкун АВ, Сидорчук ЛП, Заремська АЄ. Чинники ризику деформівного остеоартриту у практиці сімейного лікаря. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(3):48-51. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.8](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.8)
31. Рекалов ДГ. Коморбідність при остеоартриті: раціональний підхід до вибору терапії. *Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2021;2:56-7.
32. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568-78. doi: [10.1001/jama.2020.22171](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171)
33. Geczy QE, Thirumaran AJ, Carroll PR, McLachlan AJ, Hunter DJ. What is the most effective and safest Non-steroidal anti-inflammatory drug for treating osteoarthritis in patients with comorbidities? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(10):681-95. doi: [10.1080/17425255.2023.2267424](https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2267424)
34. Борткевич ОП. Остеоартрит: можливості впливу на гіперурикемію та порушення вуглеводного обміну. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021;21:18-9.
35. Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, Naredo E, Largo R, Reginster JY. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):1-5. doi: [10.1007/s40520-024-02714-w](https://doi.org/10.1007/s40520-024-02714-w)
36. Міністерство охорони здоров'я України. Настанова 00396. Остеоартроз. Київ: МОЗ України; 2017. 21 с.
37. Fan Z, Yan L, Liu H, Li X, Fan K, Liu Q, et al. The prevalence of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 03];25(1):51. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10053484/pdf/13075_2023_Article_3033.pdf doi: [10.1186/s13075-023-03033-7](https://doi.org/10.1186/s13075-023-03033-7)

38. Хиць АР. Остеоартрит: сучасна концепція розвитку. Український медичний часопис. 2020;7:1-4.

39. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184-95. doi: [10.1016/j.joca.2021.04.020](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020)

40. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602. doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31678-6)

41. Колесніченко ВА, Голка ГГ, Ханик ТЯ, Веклич ВМ. Епідеміологія остеоартрозу колінного суглоба. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2021;43:115-26. doi: [10.26565/2313-6693-2021-43-12](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-12)

42. Зінченко ЮВ. Особливі можливості моксонідину в лікуванні артеріальної гіпертензії. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2022;3-4:9-10.

43. Соколовський Д. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з метаболічними захворюваннями. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2022;5-6:28-9.

44. Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(1):21-31. doi: [10.1016/j.numecd.2021.09.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.007)

45. Загора О. Переваги застосування комбінації фіксованих дозувань для лікування артеріальної гіпертензії. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2022;5-6:18-9.

46. Карел НВ, Ярема НІ, Рега НІ, Ястремська СО. Частота виявлення артеріальної гіпертензії серед пацієнтів відомчої поліклініки. Медсестринство. 2019;2:5-7. doi: [10.11603/2411-1597.2019.2.10171](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2019.2.10171)

47. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022[cited 2024 Sep 23];21(1):74. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9107726/pdf/12933_2022_Article_1516.pdf doi: [10.1186/s12933-022-01516-6](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6)

48. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих [Інтернет]. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.07.2024 року № 1300. Київ: МОЗ України; 2024[цитовано 2024 Жов 26]. 52 с. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300_24072024_vkpm_diaabet_2.pdf

49. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi: [10.2337/dc23-s002](https://doi.org/10.2337/dc23-s002)

50. Tian X, Zuo Y, Chen S, Zhang Y, Zhang X, Xu Q, et al. Hypertension, Arterial Stiffness, and Diabetes: a Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2022;79(7):1487-96. doi: [10.1161/hypertensionaha.122.19256](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19256)

51. Соколова ІІ, Федів ОІ. Остеоартроз та комбінована патологія: особливості патогенезу (огляд літератури). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;6(6):26-32. doi: [10.26693/jmbs06.06.026](https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.026)

52. Дубкова АГ, Крилова АС, Цимбалюк ТС. Сучасні аспекти лікування та моніторингу остеоартрозу кистей. *Український ревматологічний журнал*. 2020;4:1-10. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16375](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16375)

53. Терещенко О. Мультидисциплінарний пацієнт – орієнтований підхід до лікування остеоартриту: новини з ESCEO. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021;22:20-1.

54. Головач ІЮ, Рекалов ДГ, Джутуру В, Яременко ОБ. Роль колагену в лікуванні остеоартриту: на стику рекомендацій. *Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2021;6:49-51.

55. Головач ІЮ. Мистецтво ведення пацієнтів з остеоартритом: на стик рекомендацій. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;5:50-1

56. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 04];22(5):2619. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7961389/pdf/ijms-22-02619.pdf> doi: [10.3390/ijms22052619](https://doi.org/10.3390/ijms22052619)

57. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711-2. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32230-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32230-3)

58. Яременко ОБ, Бур'бянов ОО. Нові можливості ведення хворих на остеоартрит. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;5:2-3.

59. Hall M, van der Esch M, Hinman RS, Peat G, de Zwart A, Quicke JG, et al. How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(1):32-41. doi: [10.1016/j.joca.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.09.010)

60. Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, Loeser RF, Troeberg L, Little CB. Osteoarthritis Pathophysiology: Therapeutic Target Discovery may Require a Multifaceted Approach. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(2):193-219. doi: [10.1016/j.cger.2021.11.015](https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.015)

61. Яременко ОБ. Кардіоваскулярний ризик у хворих на остеоартроз: результати всеукраїнського дослідження «Партнер». Український ревматологічний журнал. 2020;2(80):15-23. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15064](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15064)

62. Lo K, Au M, Ni J, Wen C. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Orthop Translat*. 2021;32:12-20. doi: [10.1016/j.jot.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.05.003)

63. Ashmeik W, Joseph GB, Nevitt MC, Lane NE, McCulloch CE, Link TM. Association of blood pressure with knee cartilage composition and structural knee abnormalities: data from the osteoarthritis initiative. *Skeletal Radiol*. 2020;49(9):1359-68. doi: [10.1007/s00256-020-03409-9](https://doi.org/10.1007/s00256-020-03409-9)

64. Xing X, Wang Y, Pan F, Cai G. Osteoarthritis and risk of type 2 diabetes: A two-sample Mendelian randomization analysis. *J Diabetes*. 2023 Nov;15(11):987-993. doi: 10.1111/1753-0407.13451.

65. Li Q, Wen Y, Wang L, Chen B, Chen J, Wang H, et al. Author Correction: Hyperglycemia-induced accumulation of advanced glycosylation end products in fibroblast-like synoviocytes promotes knee osteoarthritis. *Exp Mol Med*. 2022;54(6):862-5. doi: [10.1038/s12276-022-00788-y](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00788-y)

66. Qiu F, Li J, Gan L, Legerlotz K. Arthritis prevalence is associated with metabolic syndrome risk factors but not with physical activity in middle-aged and older patients - a cross-sectional study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2024[cited 2024 Nov 11];24(1):242. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10924363/pdf/12877_2024_Article_4859.pdf doi: [10.1186/s12877-024-04859-9](https://doi.org/10.1186/s12877-024-04859-9)

67. Tchentina EV, Markova GA, Sharapova EP. Insulin Resistance in Osteoarthritis: Similar Mechanisms to Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Metab* [Internet]. 2020[cited 2024 Sep 19];2020:4143802. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7261331/pdf/JNME2020-4143802.pdf> doi: [10.1155/2020/4143802](https://doi.org/10.1155/2020/4143802)

68. Ran L, Chen Q, Zhang J, Tu X, Tan X, Zhang Y. The multimorbidity of hypertension and osteoarthritis and relation with sleep quality and hyperlipemia/hyperglycemia in China's rural population. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2024 Oct 04];11(1):17046. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8382830/pdf/41598_2021_Article_96523.pdf doi: [10.1038/s41598-021-96523-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-96523-0)

69. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):221-30. doi: [10.1007/s40292-022-00507-8](https://doi.org/10.1007/s40292-022-00507-8)

70. Біловол ОМ, Князькова ІІ. Дисліпідемії при цукровому діабеті. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;20:24-5.

71. Azzini GOM, Santos GS, Visoni SBC, Azzini VOM, Santos RGD, Huber SC, et al. Metabolic syndrome and subchondral bone alterations: The rise of osteoarthritis - A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(5):849-55. doi: [10.1016/j.icot.2020.06.021](https://doi.org/10.1016/j.icot.2020.06.021)

72. Xiong J, Long J, Chen X, Li Y, Song H. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *Biomed Res Int [Internet]*. 2020[cited 2024 Oct 04];2020:3105248. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7048911/pdf/BMRI2020-3105248.pdf> doi: [10.1155/2020/3105248](https://doi.org/10.1155/2020/3105248)

73. Стрільчук ЛМ. Малоновий діальдегід та його роль у патогенезі нестабільних форм ішемічної хвороби серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020;87(2):20-5. doi: [10.35339/msz.2020.87.02.02](https://doi.org/10.35339/msz.2020.87.02.02)

74. Mocanu V, Timofte DV, Zară-Dănceanu CM, Labusca L. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis Require Integrative Understanding and Management. *Biomedicines [Internet]*. 2024[cited 2024 Sep 11];12(6):1262. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11201254/pdf/biomedicines-12-01262.pdf> doi: [10.3390/biomedicines12061262](https://doi.org/10.3390/biomedicines12061262)

75. Aderinto N, Abdulbasit MO, Tangmi ADE, Okesanya JO, Mubarak JM. Unveiling the growing significance of metabolism in modulating immune cell function: Exploring mechanisms and implications; a review. *Ann Med Surg (Long)*. 2023;85(11):5511-22. doi: [10.1097/ms9.0000000000001308](https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001308)

76. Hussain SM, Dawson C, Wang Y, Tonkin AM, Chou L, Wluka AE, et al. Vascular Pathology and Osteoarthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(5):748-60. doi: [10.3899/jrheum.181236](https://doi.org/10.3899/jrheum.181236)

77. Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2019;3(2):442-9. doi: [10.1136/rmdopen-2017-000442](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000442)

78. Amin A, Merza R, Baban MJ, Khan H, Hama-Ghareeb KA, Gubari MI, et al. Symptomatic knee osteoarthritis and dyslipidaemia. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(Suppl 2):s8. doi: [10.7861/clinmed.20-2-s8](https://doi.org/10.7861/clinmed.20-2-s8)

79. Бородин С, Короткий О, Юет А, Дворщенко К. Перекисне окиснення ліпідів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Біологія*. 2022;3:5-8. doi: [10.17721/1728.2748.2022.90.5-8](https://doi.org/10.17721/1728.2748.2022.90.5-8)

80. Xiang J, Yang X, Tan M, Guo J, Ye Y, Deng J, et al. NIR-enhanced Pt single atom/g-C₃N₄ nanozymes as SOD/CAT mimics to rescue ATP energy crisis by regulating oxidative phosphorylation pathway for delaying osteoarthritis progression. *Bioact Mater*. 2024;36:1-13. doi: [10.1016/j.bioactmat.2024.02.018](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.02.018)

81. Tang Y, Xu X, Zhang S, Kong W, Zhang W, Zhu T. Genetic liability for diet-derived circulating antioxidants, oxidative stress, and risk of osteoarthritis: a Mendelian randomization study. *Front Nutr* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 03];10:123. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10764631/pdf/fnut-10-1233086.pdf> doi: [10.3389/fnut.2023.1233086](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1233086)

82. Zahan OM, Serban O, Gherman C, Fodor D. The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. *Med Pharm Rep*. 2020;93(1):12-22. doi: [10.15386/mpr-142283](https://doi.org/10.15386/mpr-142283)

83. Riegger J, Schoppa A, Ruths L, Haffner-Luntzer M, Ignatius A. Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: a narrative review. *Cell Mol Biol Lett* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 11];28(1):76. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10541721/pdf/11658_2023_Article_489.pdf doi: [10.1186/s11658-023-00489-y](https://doi.org/10.1186/s11658-023-00489-y)

84. Chen Z, Huang Y, Chen Y, Yang X, Zhu J, Xu G, et al. CircFNDC3B regulates osteoarthritis and oxidative stress by targeting miR-525-5p/HO-1 axis. *Commun Biol*. 2023;6(1):1-15. doi: [10.1038/s42003-023-04569-9](https://doi.org/10.1038/s42003-023-04569-9)

85. 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. doi: [10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4288](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4288)

86. Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, et al. Low-Grade Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Cellular and Molecular Mechanisms and Strategies for Future Therapeutic Intervention. *Biomedicines* [Internet]. 2022[cited 2024 Oct 23];10(5):1109. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9139060/pdf/biomedicines-10-01109.pdf> doi: [10.3390/biomedicines10051109](https://doi.org/10.3390/biomedicines10051109)

87. Naumovs V, Groma V, Mednieks J. From Low-Grade Inflammation in Osteoarthritis to Neuropsychiatric Sequelae: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2024 Sep 11];23(24):16031. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9784931/pdf/ijms-23-16031.pdf> doi: [10.3390/ijms232416031](https://doi.org/10.3390/ijms232416031)

88. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):1-13. doi: [10.3390/medicina56110614](https://doi.org/10.3390/medicina56110614)

89. Huang JX, Xu SZ, Tian T, Wang J, Jiang LQ, He T, et al. Genetic Links Between Metabolic Syndrome and Osteoarthritis: Insights from Cross-Trait Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(6):169. doi: [10.1210/clinem/dgae169](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae169)

90. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2681-94. doi: [10.1093/rheumatology/keaa248](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248)

91. Mihailova A. Interleukin 6 Concentration in Synovial Fluid of Patients with Inflammatory and Degenerative Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):230-3. doi: [10.2174/1874471015666220128113319](https://doi.org/10.2174/1874471015666220128113319)

92. Liao Y, Ren Y, Luo X, Miranda AJ, Long JT, Leinroth A, et al. Interleukin-6 signaling mediates cartilage degradation and pain in posttraumatic osteoarthritis in a

sex-specific manner. *Sci Signal* [Internet]. 2022[cited 2024 Oct 10];15(744):eabn7082. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9382892/pdf/nihms-1829121.pdf> doi: [10.1126/scisignal.abn7082](https://doi.org/10.1126/scisignal.abn7082)

93. Wang Z, Zhu Z, Pan F, Zheng S, Parameswaran V, Blizzard L, et al. Long-term effects of vitamin D supplementation and maintaining sufficient vitamin D on knee osteoarthritis over 5 years. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):1-10. doi: [10.1186/s13075-023-03167-8](https://doi.org/10.1186/s13075-023-03167-8)

94. Wang J, Fan J, Yang Y, Moazzen S, Chen D, Sun L, et al. Vitamin D Status and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in Osteoarthritis Patients: Results from NHANES III and NHANES 2001-2018. *Nutrients*. 2022;14(21):1-13. doi: [10.3390/nu14214629](https://doi.org/10.3390/nu14214629)

95. Annamalai R, Sujhithra A, Danis Vijay D. Association between vitamin D and knee osteoarthritis in Indian population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 21];46:102278. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10696121/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.icot.2023.102278](https://doi.org/10.1016/j.icot.2023.102278)

96. Соколова ІІ, Федів ОІ. Рівень вітаміну Д та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2024;9:877-89. doi: [10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889)

97. Busa P, Huang N, Kuthati Y, Wong CS. Vitamin D reduces pain and cartilage destruction in knee osteoarthritis animals through inhibiting the matrix metalloprotease (MMPs) expression. *Heliyon* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 04];9(4):e15268. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10130884/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e15268](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15268)

98. Камінський ОВ. Дозування вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):435-42. doi: [10.22141/2224-0721.17.5.2021.241524](https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241524)

99. Berg KS, Marijnissen RM, Brink RHS, Oude Voshaar RC, Hegeman JM. Adverse health outcomes in vitamin D supplementation trials for depression: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2021;71:1-10. doi: [10.1016/j.arr.2021.101442](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101442)
100. Bouloukaki I, Markakis M, Pateli R, Lyronis I, Schiza S, Tsiligianni I. Vitamin D levels in primary care patients: correlations with clinical, seasonal, and quality-of-life parameters. *Fam Pract.* 2022;39(4):678-84. doi: [10.1093/fampra/cmab012](https://doi.org/10.1093/fampra/cmab012)
101. Michos ED, Cainzos-Achirica M, Heravi AS, Appel LJ. Vitamin D, Calcium Supplements, and Implications for Cardiovascular Health: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):437-49. doi: [10.1016/j.jacc.2020.09.617](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.617)
102. Xiao Q, Cai B, Yin A, Huo H, Lan K, Zhou G, et al. L-shaped association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in individuals with osteoarthritis: results from the NHANES database prospective cohort study. *BMC Med [Internet].* 2022[cited 2024 Sep 27];20(1):308. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9490951/pdf/12916_2022_Article_2510.pdf doi: [10.1186/s12916-022-02510-1](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02510-1)
103. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1-15. doi: [10.3390/ijms21186483](https://doi.org/10.3390/ijms21186483)
104. Arafat ES, Taha IM, Kattan SW, Babteen NA, Fawzy I. Associations between Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Vitamin D Receptor and Binding Protein. *J Diabetes Mellit.* 2020;10(4):222-35. doi: [10.4236/jdm.2020.104018](https://doi.org/10.4236/jdm.2020.104018)
105. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-63. doi: [10.7326/m22-3018](https://doi.org/10.7326/m22-3018)

106. Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(2):203-8. doi: [10.1515/hmbci-2020-0055](https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0055)
107. Kawahara T, Okada Y, Tanaka Y. Vitamin D efficacy in type 1 and type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab*. 2024;42(4):438-46. doi: [10.1007/s00774-024-01509-3](https://doi.org/10.1007/s00774-024-01509-3)
108. Bhat MH, Mohd M, Dar IH, Bhat JA. Role of Vitamin D Deficiency in Type 2 Diabetes: Association or Coincidence? *Clin Diabetol*. 2021;10(2):188-94. doi: [10.5603/DK.a2021.0029](https://doi.org/10.5603/DK.a2021.0029)
109. Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH, Mohammed AA. Impact of Vitamin D Level on Glycemic Control in Diabetes Mellitus Type 2 in Duhok. *Ann Med Surg* [Internet]. 2021[cited 2024 Oct 11];64:102208. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7988274/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.amsu.2021.102208](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102208)
110. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 11];24(20):15485. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10607188/pdf/ijms-24-15485.pdf> doi: [10.3390/ijms242015485](https://doi.org/10.3390/ijms242015485)
111. Dogan-Sander E, Mergl R, Willenberg A, Baber R, Wirkner K, Riedel-Heller SG, et al. Inflammation and the Association of Vitamin D and Depressive Symptomatology. *Nutrients*. 2021;13(6):1-15. doi: [10.3390/nu13061972](https://doi.org/10.3390/nu13061972)
112. Pérez-Castillo ÍM, Rivero-Blanco T, León-Ríos XA, Expósito-Ruiz M, López-Criado MS, Aguilar-Cordero MJ. Associations of Vitamin D Deficiency, Parathyroid hormone, Calcium, and Phosphorus with Perinatal Adverse Outcomes. A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2020;12(11):1-14. doi: [10.3390/nu12113279](https://doi.org/10.3390/nu12113279)
113. Hemmingway A, Kenny LC, Malvisi L, Kiely ME. Exploring the concept of functional vitamin D deficiency in pregnancy: Impact of the interaction between 25-

hydroxyvitamin D and parathyroid hormone on perinatal outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;108:821-9. doi: [10.1093/ajcn/nqy150](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy150)

114. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A et al. Рекомендації зі споживання вітаміну D для здорового населення Польщі й груп ризику дефіциту вітаміну D. Рекомендації Польської асоціації педіатричної ендокринології й діабету, Експертної групи за участі національних консультантів та представників наукових асоціацій: редакція 2018 р. Біль. Суглоби. Хребет. 2019;9(1):2-27. doi: [10.22141/2224-1507.9.1.2019.163055](https://doi.org/10.22141/2224-1507.9.1.2019.163055)

115. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC, Price AJ, Kaux JF, Maheu E, et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(4):547-60. doi: [10.1007/s40520-020-01515-1](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01515-1)

116. Harvey NC, Ward KA, Agnusdei D, Binkley N, Biver E, Campusano C, et al. Optimisation of vitamin D status in global populations. *Osteoporos Int.* 2024;35(8):1313-22. doi: [10.1007/s00198-024-07127-z](https://doi.org/10.1007/s00198-024-07127-z)

117. Mori T, Horibe K, Koide M, Uehara S, Yamamoto Y, Kato S, et al. The Vitamin D Receptor in Osteoblast-Lineage Cells Is Essential for the Proresorptive Activity of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ In Vivo. *Endocrinology* [Internet]. 2020[cited 2024 Oct 13];161(11):bqaa178. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/161/11/bqaa178/5912607> doi: [10.1210/endo/bqaa178](https://doi.org/10.1210/endo/bqaa178)

118. Driel M, Leeuwen J. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts. *Nutrients.* 2023;15(3):1-17. doi: [10.3390/nu15030480](https://doi.org/10.3390/nu15030480)

119. Fathi N, Ahmadian E, Shahi S, Roshangar L, Khan H et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:391-401. doi: [10.1016/j.biopha.2018.10.102](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.102)

120. Meza-Meza MR, Vizmanos B, Rivera-Escoto M, Ruiz-Ballesteros AI, Pesqueda-Cendejas K, Parra-Rojas I, et al. Vitamin D Receptor (VDR) Genetic Variants: Relationship of FokI Genotypes with VDR Expression and Clinical Disease

Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):1-20. doi: [10.3390/genes13112016](https://doi.org/10.3390/genes13112016)

121. Prasad M, Rajarajeswari D, Aruna P, Ramalingam K, Viswakumar R, Fathima N, et al. Status of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and 25-Hydroxy Vitamin D Deficiency with Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(3):335-41. doi: [10.1007/s12291-021-00984-z](https://doi.org/10.1007/s12291-021-00984-z)

122. Nabil IK, Mahmud Z, Tamanna S, Rahman MM, Rashid G. Vitamin D deficiency and the vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism rs2228570 (FokI) are associated with an increased susceptibility to hypertension among the Bangladeshi population. *PLoS One* [Internet]. 2024[cited 2024 Sep 27];19(3):e0297138. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10939211/pdf/pone.0297138.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0297138](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297138)

123. Nunes IFOC, Cavalcante AACM, Alencar MVOB, Carvalho MDF, Sarmiento JLR, Teixeira NSCCA, et al. Meta-Analysis of the Association Between the rs228570 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Arterial Hypertension Risk. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1211-20. doi: [10.1093/advances/nmaa076](https://doi.org/10.1093/advances/nmaa076)

124. Awasthi R, Manger PT, Khare RK. Fok I and Bsm I gene polymorphism of vitamin D receptor and essential hypertension: a mechanistic link. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):1-12. doi: [10.1186/s40885-022-00229-v](https://doi.org/10.1186/s40885-022-00229-v)

125. González Rojo P, Pérez Ramírez C, Gálvez Navas JM, Pineda Lancheros LE, Rojo Tolosa S, Ramírez Tortosa MDC, et al. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):1-13. doi: [10.3390/iims23158686](https://doi.org/10.3390/iims23158686)

126. Kazemian E, Davoodi SH, Akbari ME, Moradi N, Gharibzadeh S, Mondul AM, et al. Vitamin D Receptor (VDR) Allelic Variants Correlating with Response to Vitamin D3 Supplementation in Breast Cancer Survivors. *Nutr Cancer*. 2022;74(1):68-81. doi: [10.1080/01635581.2020.1869790](https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1869790)

127. Yildiz S, Tumer MK, Yigit S, Nursal AF, Rustemoglu A, Balel Y. Relation of vitamin D and BsmI variant with temporomandibular diseases in the Turkish

population. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(5):555-60. doi: [10.1016/j.bjoms.2020.08.101](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.101)

128. Hassan MH, Elsadek AAM, Mahmoud MA, Elsadek BEM. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Knee Osteoarthritis: Possible Correlations with TNF- α , Macrophage Migration Inhibitory Factor, and 25-Hydroxycholecalciferol Status. *Biochem Genet.* 2022;60(2):611-28. doi: [10.1007/s10528-021-10116-0](https://doi.org/10.1007/s10528-021-10116-0)

129. Lv C, Sun Y, Zhang ZY, Aboeela Z, Qiu X, Meng ZX. β -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. *J Mol Cell Biol [Internet].* 2022[cited 2024 Nov 05];14(7):mjac046. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9710517/pdf/mjac046.pdf> doi: [10.1093/jmcb/mjac046](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac046)

130. Fronczek M, Osadnik T, Banach M. Impact of vitamin D receptor polymorphisms in selected metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023;26(4):316-22. doi: [10.1097/mco.0000000000000945](https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000945)

131. Askari A, Ariya M, Davoodi SH, Shahraki HR, Ehrampoosh E, Homayounfar R. Vitamin K and D Status in Patients with Knee Osteoarthritis: An Analytical Cross-sectional Study. *Mediterr J Rheumatol.* 2021;32(4):350-7. doi: [10.31138/mjr.32.4.350](https://doi.org/10.31138/mjr.32.4.350)

132. Ege F, Sarıkaya S. FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene in patients with hip osteoarthritis: A case-control study. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2022;68(4):532-7. doi: [10.5606/tftrd.2022.9821](https://doi.org/10.5606/tftrd.2022.9821)

133. Erasmus R, Maepa S, Machingura I, Davids S, Raghubeer S, Matsha T. Vitamin D, Vitamin D-Binding Proteins, and VDR Polymorphisms in Individuals with Hyperglycaemia. *Nutrients.* 2022;14(15):1-16. doi: [10.3390/nu14153147](https://doi.org/10.3390/nu14153147)

134. Montazeri-Najafabady N, Dabbaghmanesh MH, Mohammadian Amiri R, Akbarzadeh M. Association of Vitamin D Receptor BsmI Gene Polymorphism with BMD Z-Score in Iranian Children and Adolescents (9 - 18 Years Old). *Int J Endocrinol Metab.* 2019;17(2):677-82. doi: [10.5812/ijem.82677](https://doi.org/10.5812/ijem.82677)

135. Alfaqih MA, Araidah A, Amarin Z, Saadeh R, Al-Shboul O, Khanfar M, et al. Association of vitamin D levels and polymorphisms in vitamin D receptor with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Rep.* 2022;18(1):1-10. doi: [10.3892/br.2022.1585](https://doi.org/10.3892/br.2022.1585)

136. Zeng Q, Zou D, Wei Y, Ouyang Y, Lao Z, Guo R. Association of vitamin D receptor gene rs739837 polymorphism with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):1-12. doi: [10.1186/s40001-022-00688-x](https://doi.org/10.1186/s40001-022-00688-x)

137. Shafie A, Askary AE, Almeahmadi M, Allam HH, Elsayyad LK, Hassan AF, et al. Association of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Genetic Variants With Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Saudi Patients. *In Vivo.* 2022;36(3):1444-52. doi: [10.21873/invivo.12850](https://doi.org/10.21873/invivo.12850)

138. Abouzeid M, Kruszyna M, Burchardt P, Kruszyna L, Głowska FK, Karaźniewicz-Lada M. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease-A Preliminary Study. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2024 Sep 05];13(9):3117. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8465937/pdf/nutrients-13-03117.pdf> doi: [10.3390/nu13093117](https://doi.org/10.3390/nu13093117)

139. Alkhedaide AQ, Mergani A, Aldhahrani AA, Sabry A, Soliman MM, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Taif population: a case-control study. *Braz J Biol* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 10];84:e250739. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/mqRDqnLcXY5QqzPqp45bvFP/?format=pdf&lang=en> doi: [10.1590/1519-6984.250739](https://doi.org/10.1590/1519-6984.250739)

140. Поворознюк ВВ, Дедух НВ, Яковенчук НМ. Вітамін D та остеоартроз. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2018;8(1):7-16. doi: [10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693](https://doi.org/10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693)

141. Mukhtar M, Sheikh N, Suqaina SK, Batool A, Fatima N et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: An Important Predictor of Arthritis Development. *Biomed Res Int.* 2019;2019:832-62. doi: [10.1155/2019/8326246](https://doi.org/10.1155/2019/8326246)

142. Lijun Li, Dongkui Ni, Fuliang Zhu, Zhuyan Jiang, Yubo Shi, Yunguo Wang, et al. No association between VDR gene polymorphisms and lumbar disc herniation in a Chinese population. *Int J Clin Exp Med* 2019;11(2):1009-14. <https://e-century.us/files/ijcem/11/2/ijcem0061845.pdf>

143. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, Vehmas T, Luoma K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):20. doi: 10.1186/ar1874.

144. Пасієшвіллі ЛМ, Терешкін КІ. Роль варіабельності гена рецептора вітаміну D (VDR) у прогнозуванні остеопенічних змін у хворих молодого віку на остеоартроз у поєднанні з ожирінням. *Український ревматологічний журнал.* 2018;3(69):70.

145. Ansari MGA, Mohammed AK, Wani KA, Hussain SD, Alnaami AM, Abdi S, et al. Vitamin D Receptor Gene Variants Susceptible to Osteoporosis in Arab Post-Menopausal Women. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;43(3):1325-34. doi: [10.3390/cimb43030094](https://doi.org/10.3390/cimb43030094)

146. Гонцарюк ДО, Христич ТМ. Роль порушень маркерів запалення, оксидантно-протиоксидантного, протеїназно-інгібіторного гомеостазу, показників холестеринового обміну при остеоартрозі у поєднанні з метаболічним синдромом. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 2024;1:4-6.

147. Øiestad BE, Årøen A, Røtterud JH, Østerås N, Jarstad E, Grotle M, et al. The efficacy of strength or aerobic exercise on quality of life and knee function in patients with knee osteoarthritis. A multi-arm randomized controlled trial with 1-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):1-12. doi: [10.1186/s12891-023-06831-x](https://doi.org/10.1186/s12891-023-06831-x)

148. Atukorala I, Hunter DJ. A review of quality-of-life in elderly osteoarthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(4):365-81. doi: [10.1080/14737167.2023.2181791](https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2181791)

149. Schepman P, Robinson R, Blakeman KH, Wilhelm S, Beck C, et al. Factors influencing quality of life in patients with osteoarthritis: analyses from the BISCUITS study. *Scand J Pain*. 2022;23(1):139-48. doi: [10.1515/sipain-2021-0213](https://doi.org/10.1515/sipain-2021-0213)

150. Соколова П. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2024;93(2):27-33. doi: [10.35339/ekm.2024.93.2.sok](https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2.sok).

151. Цирюк ОІ, Цейслер ЮВ, Струбчевська КР, Козик МО, Остапченко ДІ та ін. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(1):45-52. doi: [10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241/](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241/).

152. Carlberg C, Raczyk M, Zawrotna N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 03];62:102695. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10119805/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.redox.2023.102695](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695)

153. Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, et al. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(1):845-67. doi: [10.1007/s40200-020-00704-z](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00704-z)

154. Чекман ІС, Горчакова НО, Бережний ВВ, Давидюк АВ, Романько МР. Фармакологія вітаміну D. *Сучасна педіатрія*. 2017;2:28-36. doi: [10.15574/SP.2017.82.28](https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28)

155. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021;13(12):1-11. doi: [10.3390/nu13124415](https://doi.org/10.3390/nu13124415)

156. Хиць А. Основні принципи дозування вітаміну D. *Дитячий лікар*. 2023;3:55-9.

157. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2024

Sep 22];14(19):4148. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9573415/pdf/nutrients-14-04148.pdf> doi: [10.3390/nu14194148](https://doi.org/10.3390/nu14194148)

158. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;46:14-20. doi: [10.1016/j.ijisu.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2017.08.010)

159. Diao N, Yang B, Yu F. Effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Biochem*. 2017;50(18):1312-16. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.09.001)

160. Beudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020;80(18):1947-59. doi: [10.1007/s40265-020-01423-8](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01423-8)

161. Zhao ZX, He Y, Peng LH, Luo X, Liu M, He CS, et al. Does vitamin D improve symptomatic and structural outcomes in knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(9):2393-403. doi: [10.1007/s40520-020-01778-8](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01778-8)

162. Mathieu S, Soubrier M, Peirs C, Monfoulet LE, Boirie Y, Tournadre A. A Meta-Analysis of the Impact of Nutritional Supplementation on Osteoarthritis Symptoms. *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2024 Sep 27];14(8):1607. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9025331/pdf/nutrients-14-01607.pdf> doi: [10.3390/nu14081607](https://doi.org/10.3390/nu14081607)

163. Bian P, Jin X, Shou Z. Effects of Monthly Intramuscular High-Dose Vitamin D2 on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Immune Parameters in Very Elderly Chinese Patients with Vitamin D Deficiency. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 04];2021:1343913. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8545514/pdf/IJE2021-1343913.pdf> doi: [10.1155/2021/1343913](https://doi.org/10.1155/2021/1343913)

164. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(11):2603-23. doi: [10.1007/s40520-022-02279-6](https://doi.org/10.1007/s40520-022-02279-6)

165. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R 2). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2016[updated 2016; cited 2023 Oct 12]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6 R2 Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).

166. Верховна Рада України. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації від 01.10.2008 [Інтернет]. Київ; 2288[цитовано 2024 Вер 21]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text

167. Рада Європи. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS164) [Інтернет]. Київ; 2000[цитовано 2024 Вер 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994>

168. Рада міжнародних організацій медичних наук. Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей. Женева; 2016. 132 с.

169. Misir A, Yildiz KI, Kizkapan TB, Incesoy MA. Kellgren-Lawrence grade of osteoarthritis is associated with change in certain morphological parameters. *Knee.* 2020;27(3):633-41. doi: [10.1016/j.knee.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.knee.2020.04.013)

170. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 вересня 2024 року № 1581. Київ: МОЗ України; 2024. 71 с.

171. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: [10.2337/dc24-S002](https://doi.org/10.2337/dc24-S002)

172. Коробка О. Остеоартроз: основні принципи діагностики та лікування. *Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2022;5-6:84-5.

173. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Остеоартроз у жінок: чи є відмінності? *Огляд. Медична наука України*. 2019;15(1-2):93-100.

174. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1-18. doi: [10.3390/nu14071483](https://doi.org/10.3390/nu14071483)

175. Jones PJ, Ma R, McNally RJ. Bridge Centrality: A Network Approach to Understanding Comorbidity. *Multivariate Behav Res*. 2021;56(2):353-67. doi: [10.1080/00273171.2019.1614898](https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1614898)

176. Liang X, Mounier N, Apfel N, Khalid S, Frayling TM, Bowden J. Using clustering of genetic variants in Mendelian randomization to interrogate the causal pathways underlying multimorbidity from a common risk factor. *Genet Epidemiol [Internet]*. 2024[cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gepi.22582> doi: [10.1002/gepi.22582](https://doi.org/10.1002/gepi.22582)

177. Liu T, Wang Y, Meng T, Ren Q, Shi H, Lin C. Association between cardiovascular health and all-cause mortality risk in patients with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):1-12. doi: [10.1186/s12891-024-07729-y](https://doi.org/10.1186/s12891-024-07729-y)

178. Wagan AA, Surahyo P, Bhutto AQ, Asghar A. Osteoarthritis knee and modifiable cardiovascular risk factors: play in tandem. *Pak J Med Sci*. 2023;39(6):1711-6. doi: [10.12669/pjms.39.6.7596](https://doi.org/10.12669/pjms.39.6.7596)

179. Денисюк ВІ, Денисюк ОВ. Остеоартроз: стандарти діагностики та лікування за результатами доказової медицини. *Український медичний часопис*. 2012;1(87):91-5.

180. Білай СІ. Використання опитувальника SF-36 в оцінці якості життя у пацієнтів із уратним нефролітіазом, коморбідним з метаболічним синдромом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4:44-50. doi: [10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12797](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12797)

181. Романов ВО, П'ятчаніна ТВ, Ковирьова ОВ. Медичні комунікатори для сімейної медицини. Медична інформатика та інженерія. 2020;1:78-83. doi: [10.11603/mie.1996-1960.2020.1.11132](https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2020.1.11132)

182. Борнштейн Н, Мурешану ДФ. Брошура шкал і тестів для оцінки стану пацієнта. Основні шкали клінічної оцінки – від гострого інсульту до нейрореабілітації. 2019;87-92.

183. Yao R, Yang L, Wang J, Zhou Q, Li X, Yan Z, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the simplified Chinese version of the knee injury and Osteoarthritis Outcome Score in patients after total knee arthroplasty. Heliyon [Internet]. 2024[cited 2024 Sep 08];10(5):e26786. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10904241/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e26786](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26786)

184. Larsen P, Rathleff MS, Roos EM, Elsoe R. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) - National record-based reference values. Knee. 2023;43:144-52. doi: [10.1016/j.knee.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.knee.2023.06.004)

185. Horta-Baas G, Vargas-Mena R, Alejandro E, Peláez-Ballestas I, Romero-Figueroa MDS, Queipo G. Psychometric properties of the 12-item Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS-12) Spanish version for people with knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2021;40(4):1547-58. doi: [10.1007/s10067-020-05403-x](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05403-x)

186. Урбанович АМ, Максимець ТА, СклярOVA ОС. Діагностична цінність опосередкованих індексів інсулінорезистентності у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця на тлі ожиріння з нормальним рівнем глюкози натще. Проблеми ендокринологічної патології. 2019;2:66-72. doi: [10.21856/j-PEP.2019.2.10](https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.10)

187. Huffman KF, Ambrose KR, Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Callahan LF. The Critical Role of Physical Activity and Weight Management in Knee and Hip Osteoarthritis: A Narrative Review. *J Rheumatol.* 2024;51(3):224-33. doi: [10.3899/jrheum.2023-0819](https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0819)

188. Messier SP, Callahan LF, Losina E, Mihalko SL, Guermazi A, Ip E, et al. The osteoarthritis prevention study (TOPS) - A randomized controlled trial of diet and exercise to prevent Knee Osteoarthritis: Design and rationale. *Osteoarthr Cartil Open.* 2023;6(1):1-10. doi: [10.1016/i.ocarto.2023.100418](https://doi.org/10.1016/i.ocarto.2023.100418)

189. Lu EMC. The role of vitamin D in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2023;58(2):213-24. doi: [10.1111/jre.13083](https://doi.org/10.1111/jre.13083)

190. Kui A, Buduru S, Labunet A, Balhuc S, Negucioiu M. Vitamin D and Temporomandibular Disorders: What Do We Know So Far? *Nutrients.* 2021;13(4):1-12. doi: [10.3390/nu13041286](https://doi.org/10.3390/nu13041286)

191. Guo G, Wang Y, Xu X, Lu K, Zhu X, Gu Y, et al. Effectiveness of Yijinjing exercise in the treatment of early-stage knee osteoarthritis: a randomized controlled trial protocol. *BMJ Open [Internet].* 2024[cited 2024 Oct 10];14(3):e074508. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10921529/pdf/bmjopen-2023-074508.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2023-074508](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074508)

192. Марков ЮІ. Поширеність і проблеми коморбідних (поліморбідних) станів анестезіології: огляд літератури. *Медицина невідкладних станів.* 2019;8(103):25-30. doi: [10.22141/2224-0586.8.103.2019.192367](https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.103.2019.192367)

193. Чабан ОС, Хаустова ОО. Психосоматична коморбідність і якість життя у пацієнтів похилого віку. *Нейронews.* 2016;2(1):8-12.

194. Simpson AHRW, Clement ND, Simpson SA, Pandit H, Smillie S, Leeds AR, et al. A preoperative package of care for osteoarthritis, consisting of weight loss, orthotics, rehabilitation, and topical and oral analgesia (OPPORTUNITY): a two-centre, open-label, randomised controlled feasibility trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(4):237-46. doi: [10.1016/s2665-9913\(23\)00337-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(23)00337-5)

195. Dluzniewski A, Allred C, Casanova MP, Moore JD, Cady AC, Baker RT. Longitudinal Invariance Testing Of The Knee Injury Osteoarthritis Outcome Score For Joint Replacement Scale (KOOS-JR). *Int J Sports Phys Ther.* 2023;18(5):1094-105. doi: [10.26603/001c.86129](https://doi.org/10.26603/001c.86129)

196. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, Krejciova-Rajaniemi Z, Grawe AP, Gao T, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging.* 2021;1:598-615. doi: [10.1038/s43587-021-00082-y](https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y)

197. Park CY. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients.* 2019;11(2):243. doi: [10.3390/nu11020243](https://doi.org/10.3390/nu11020243).

198. Amirkhizi F, Asoudeh F, Hamed-Shahraki S, Asghari S. Vitamin D status is associated with inflammatory biomarkers and clinical symptoms in patients with knee osteoarthritis. *Knee.* 2022;36:44-52. doi: [10.1016/j.knee.2021.12.006](https://doi.org/10.1016/j.knee.2021.12.006)

199. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 квітня 2023 року №730 «Профілактика та лікування аліментарного рахіту».

200. Germain MJ, Paul SK, Fadda G, Broumand V, Nguyen A, McGarvey NH, et al. Real-world assessment: effectiveness and safety of extended-release calcifediol and other vitamin D therapies for secondary hyperparathyroidism in CKD patients. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):1-9. doi: [10.1186/s12882-022-02993-3](https://doi.org/10.1186/s12882-022-02993-3)

201. Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2024 Sep 25];13:992666. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9558279/pdf/fendo-13-992666.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.992666](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.992666)

202. Zhang S, Wang D, Zhao J, Zhao H, Xie P, Zheng L, et al. Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1-12. doi: [10.1186/s12889-024-17682-z](https://doi.org/10.1186/s12889-024-17682-z)

203. Konstari S, Sääksjärvi K, Heliövaara M, Rissanen H, Knekt P, Arokoski JPA, et al. Associations of Metabolic Syndrome and Its Components with the Risk of Incident Knee Osteoarthritis Leading to Hospitalization: A 32-Year Follow-up Study. *Cartilage*. 2021;13(Suppl 1):1445S-56S. doi: [10.1177/1947603519894731](https://doi.org/10.1177/1947603519894731)

204. Little CB. Cholesterol, systemic inflammation, interleukin-1 β , and osteoarthritis risk - aligning animal models with specific patient endotypes provides novel insights. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(3):298-9. doi: [10.1016/j.joca.2022.11.009](https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.009)

205. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020[cited 2024 Oct 18];129:110452. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8404686/pdf/nihms-1610167.pdf> doi: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452)

206. Zhang K, Ji Y, Dai H, Khan AA, Zhou Y, Chen R, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Synovial Fluid: Potential Predictors of Disease Severity of Primary Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2021;13(1):1465-73. doi: [10.1177/19476035211007919](https://doi.org/10.1177/19476035211007919)

207. Tuckermann J, Adams RH. The endothelium-bone axis in development, homeostasis and bone and joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):608-20. doi: [10.1038/s41584-021-00682-3](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00682-3)

208. Au M, Liu Z, Rong L, Zheng Y, Wen C. Endothelin-1 induces chondrocyte senescence and cartilage damage via endothelin receptor type B in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(12):1559-71. doi: [10.1016/j.joca.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.08.006)

209. Zhang X, Hou L, Guo Z, Wang G, Xu J, Zheng Z, et al. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis. *Cell Death Discov*. 2023;9(1):1-13. doi: [10.1038/s41420-023-01613-9](https://doi.org/10.1038/s41420-023-01613-9)

210. Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 09];8(1):56. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9898571/pdf/41392_2023_Article_1330.pdf doi: [10.1038/s41392-023-01330-w](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w)

211. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-33. doi: [10.1002/art.41142](https://doi.org/10.1002/art.41142)

212. Dantas LO, Salvini TF, McAlindon TE. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy. *Braz J Phys Ther.* 2021;25(2):135-46. doi: [10.1016/j.bipt.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.bipt.2020.08.004)

213. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(11):1578-89. doi: [10.1016/j.joca.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011)

214. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthr Cartil.* 2020;28(3):242-48. doi: [10.1016/j.joca.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.002)

215. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwée D, Boyadzhieva V, Conaghan PG, 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](https://doi.org/10.1136/ard-2023-225041)

216. Liu SY, Zhu WT, Chen BW, Chen YH, Ni GX. Bidirectional association between metabolic syndrome and osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:1-10. doi: [10.1186/s13098-020-00547-x](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00547-x)

217. Jiménez-Muro M, Soriano-Romani L, Mora G, Ricciardelli D, Nieto JA. The microbiota-metabolic syndrome axis as a promoter of metabolic osteoarthritis. *Life Sci [Internet].* 2023[cited 2024 Oct 18];329:121944. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320523005799?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.lfs.2023.121944](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121944)

218. Li J, Wang G, Xu X, Li Z, Shen Y, Zhang C, et al. Identification of immune-associated genes in diagnosing osteoarthritis with metabolic syndrome by integrated

bioinformatics analysis and machine learning. *Front Immunol* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 21];14:1134412. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10150333/pdf/fimmu-14-1134412.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1134412](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134412)

219. Valdes AM. Metabolic syndrome and osteoarthritis pain: common molecular mechanisms and potential therapeutic implications. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(1):7-9. doi: [10.1016/j.joca.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.015)

220. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(4):501-15. doi: [10.1016/j.joca.2021.06.013](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.013)

221. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-13. doi: [10.1038/s41430-020-0558-v](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-v)

222. 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;5(9):508-22. doi: [10.1016/s2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(23)00163-7)

223. Baker MC, Sheth K, Liu Y, Lu D, Lu R, Robinson WH. Development of Osteoarthritis in Adults With Type 2 Diabetes Treated With Metformin vs a Sulfonylurea. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 03];6(3):e233646. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10028483/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2023.3646](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.3646)

224. Song P, Hwang JS, Park HC, Kim KK, Son HJ, Kim YJ, et al. Therapeutic Applications of Type 2 Diabetes Mellitus Drug Metformin in Patients with Osteoarthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):1-15. doi: [10.3390/ph14020152](https://doi.org/10.3390/ph14020152)

225. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:55-64. doi: [10.1007/978-3-030-33330-0_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_7)

226. Xie J, Wang Y, Lu L, Liu L, Yu X, Pei F. Cellular senescence in knee osteoarthritis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 03];70:101413. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721001604?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.arr.2021.101413](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101413)

227. Zemedikun DT, Lee H, Nirantharakumar K, Raza K, Chandan JS, Lord JM, et al. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with osteoarthritis in the UK: a latent class analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):1-12. doi: [10.1186/s13075-022-02909-4](https://doi.org/10.1186/s13075-022-02909-4)

228. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

229. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

230. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th ed. Harvard: Harvard University; 2016. 962 p.

231. Lenti MV, Klersy C, Brera AS, Ballesio A, Croce G, Padovini L, et al. Aging underlies heterogeneity between comorbidity and multimorbidity frameworks. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):1033-41. doi: [10.1007/s11739-021-02899-2](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02899-2)

232. Stahl-Toyota S, Nikendei C, Nagy E, Bönsel S, Rollmann I, Unger I, et al. Interaction of mental comorbidity and physical multimorbidity predicts length-of-stay in medical inpatients. *PLoS One* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 24];18(6):e0287234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10287009/pdf/pone.0287234.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0287234](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287234)

233. Gallucci A, Trimarchi PD, Tuena C, Cavedoni S, Pedroli E, Greco FR, et al. Technologies for frailty, comorbidity, and multimorbidity in older adults: a systematic review of research designs. *BMC Med Res Methodol*. 2023;23(1):1-15. doi: [10.1186/s12874-023-01971-z](https://doi.org/10.1186/s12874-023-01971-z)

234. Banerjee A, Hurst J, Fottrell E, Miranda JJ. Multimorbidity: Not Just for the West. *Glob Heart*. 2020;15(1):1-4. doi: [10.5334/gh.835](https://doi.org/10.5334/gh.835)
235. Head A, Fleming K, Kypridemos C, Pearson-Stuttard J, O'Flaherty M. Multimorbidity: the case for prevention. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(3):242-4. doi: [10.1136/jech-2020-214301](https://doi.org/10.1136/jech-2020-214301)
236. Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, Vázquez-Fuentes BR, Díaz-Borjón A, Arce-Salinas CA, Álvarez-Hernández E, et al. Comorbidity burden in terms of disability in patients with osteoarthritis in Mexico. The IMPACTAR registry. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(8):440-6. doi: [10.1016/j.reumae.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.reumae.2020.03.004)
237. McKevitt S, Jinks C, Healey EL, Quicke JG. The attitudes towards, and beliefs about, physical activity in people with osteoarthritis and comorbidity: A qualitative investigation. *Musculoskeletal Care*. 2022;20(1):167-79. doi: [10.1002/msc.1579](https://doi.org/10.1002/msc.1579)
238. Li B, Yang Z, Li Y, Zhang J, Li C, Lv N. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024[cited 2024 Oct 18];15:1352671. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11110169/pdf/fendo-15-1352671.pdf> doi: [10.3389/fendo.2024.1352671](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1352671)
239. Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, Napoli N, Papalia R, Denaro V, et al. Osteoarthritis and type 2 diabetes: From pathogenetic factors to therapeutic intervention. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 03];36(3):e3254. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3254> doi: [10.1002/dmrr.3254](https://doi.org/10.1002/dmrr.3254)
240. Zhu Z, Sheng X, Zhang J, Yao X. Association between type 2 diabetes status and osteoarthritis in adults aged ≥ 50 years. *J Orthop Sci*. 2022;27(2):486-91. doi: [10.1016/j.ios.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ios.2020.12.001)
241. Courties A. Osteoarthritis and diabetes: Is there a true link? *Joint Bone Spine* [Internet]. 2024[cited 2024 Oct 22];91(3):105684. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X2300163X?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jbspin.2023.105684](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105684)

242. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293-311. doi: [10.1016/j.mcna.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007)
243. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2024 Sep 21];22(17):9208. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8431625/pdf/ijms-22-09208.pdf> doi: [10.3390/ijms22179208](https://doi.org/10.3390/ijms22179208)
244. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):128-34. doi: [10.1097/bor.0000000000000923](https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000923)
245. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):222-38. doi: [10.1007/s12016-022-08941-1](https://doi.org/10.1007/s12016-022-08941-1)
246. Whittaker JL, Truong LK, Dhiman K, Beck C. Osteoarthritis year in review 2020: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(2):190-207. doi: [10.1016/j.joca.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.005)
247. Minnig MCC, Golightly YM, Nelson AE. Epidemiology of osteoarthritis: literature update 2022-2023. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(2):108-12. doi: [10.1097/bor.0000000000000985](https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000985)
248. Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, Loeser RF, Troeberg L, Little CB. Osteoarthritis Pathophysiology: Therapeutic Target Discovery may Require a Multifaceted Approach. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):193-219. doi: [10.1016/j.cger.2021.11.015](https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.015)
249. Rim YA, Nam Y, Ju JH. The Role of Chondrocyte Hypertrophy and Senescence in Osteoarthritis Initiation and Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):1-15. doi: [10.3390/ijms21072358](https://doi.org/10.3390/ijms21072358)
250. Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(2):237-48. doi: [10.1016/j.joca.2021.11.001](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.001)
251. Shih PC, Lee YH, Tsou HK, Cheng-Chung Wei J. Recent targets of osteoarthritis research. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep

27];37(2):101851. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694223000372?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.berh.2023.101851](https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101851)

252. Zhou J, Huang J, Li Z, Song Q, Yang Z, Wang L, et al. Identification of aging-related biomarkers and immune infiltration characteristics in osteoarthritis based on bioinformatics analysis and machine learning. *Front Immunol* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 13];14:1168780. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10368975/pdf/fimmu-14-1168780.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1168780](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168780)

253. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(2):221-38. doi: [10.1016/j.cger.2021.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.013)

254. Courties A, Kouki I, Soliman N, Mathieu S, Sellam J. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024;32(11):1397-404. doi: [10.1016/j.joca.2024.07.014](https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.07.014)

255. Delplace V, Boutet MA, Le Visage C, Maugars Y, Guicheux J, Vinatier C. Osteoarthritis: From upcoming treatments to treatments yet to come. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2021[cited 2024 Oct 13];88(5):105206. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X21000786?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jbspin.2021.105206](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105206)

256. Tuncay Duruöz M, Öz N, Gürsoy DE, Hande Gezer H. Clinical aspects and outcomes in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 28];37(2):101855. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694223000414?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.berh.2023.101855](https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101855)

257. Siddiq MAB, Oo WM, Hunter DJ. New therapeutic strategies in osteoarthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2024[cited 2024 Sep 28];91(6):105739. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X24000502?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jbspin.2024.105739](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2024.105739)

258. Liao Z, Han X, Wang Y, Shi J, Zhang Y, Zhao H, et al. Differential Metabolites in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(19):1-15. doi: [10.3390/nu15194191](https://doi.org/10.3390/nu15194191)

259. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1493-7. doi: [10.1038/s41430-020-0697-1](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1)

260. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, Hamano T, Tomosugi T, Futamura K, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Prespecified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(2):303-11. doi: [10.1002/jbmr.4469](https://doi.org/10.1002/jbmr.4469)

261. Bell C, Prior A, Appel CW, Frølich A, Pedersen AR, Vedsted P. Multimorbidity and determinants for initiating outpatient trajectories: A population-based study. *BMC Public Health* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 15];23(1):739. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10120141/pdf/12889_2023_Article_15453.pdf doi: [10.1186/s12889-023-15453-w](https://doi.org/10.1186/s12889-023-15453-w)

262. Zhang Z, Yuan M, Shi K, Xu C, Lin J, Shi Z, et al. Association between multimorbidity trajectories, healthcare utilization, and health expenditures among middle-aged and older adults: China Health and Retirement Longitudinal Study. *J Affect Disord*. 2023;330:24-32. doi: [10.1016/j.jad.2023.02.135](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.135)

263. Furdela V, Pavlyshyn H, Kovalchuk T, Haliyash N, Luchyshyn N, Kozak K, et al. Prevalence of arterial hypertension among Ukrainian students: the comparison of European and American guidelines. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(2):123-31. doi: [10.5114/pedm.2022.112859](https://doi.org/10.5114/pedm.2022.112859)

264. Yan L, Ge H, Xu Q, Jiang D, Shen A, Yang M, et al. Dyslipidemia induced inflammation mediated the association between obesity and Osteoarthritis: a population-based study. *BMC Public Health* [Internet]. 2024[cited 2024 Nov 19];24(1):3155. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11562305/pdf/12889_2024_Article_20616.pdf doi: [10.1186/s12889-024-20616-4](https://doi.org/10.1186/s12889-024-20616-4)

265. Yoon SH, Meyer MB, Arevalo C, Tekguc M, Zhang C, Wang JS, et al. A parathyroid hormone/salt-inducible kinase signaling axis controls renal vitamin D activation and organismal calcium homeostasis. *J Clin Invest* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 08];133(9):e163627. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10145948/pdf/jci-133-163627.pdf> doi: [10.1172/jci163627](https://doi.org/10.1172/jci163627)

266. Bollen SE, Bass JJ, Fujita S, Wilkinson D, Hewison M, Atherton PJ. The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. *Cell Signal* [Internet]. 2022[cited 2024 Oct 22];96:110355. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656822001176?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.cellsig.2022.110355](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110355)

267. Gholami A, Montazeri-Najafabady N, Karimzadeh I, Dabbaghmanesh MH, Talei E. The effect of BsmI (rs1544410) single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor (VDR) on insulin resistance in healthy children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2024[cited 2024 Oct 11];24(1):54. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10792823/pdf/12887_2023_Article_4503.pdf doi: [10.1186/s12887-023-04503-2](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04503-2)

268. Ege F, Sarıkaya S. FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene in patients with hip osteoarthritis: A case-control study. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2022;68(4):532-7. doi: [10.5606/tftrd.2022.9821](https://doi.org/10.5606/tftrd.2022.9821)

269. Ghiasvand R, Rashidian A, Abaj F, Rafiee M. Genetic variations of vitamin D receptor and vitamin D supplementation interaction in relation to serum vitamin D and metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2023;93(6):535-58. doi: [10.1024/0300-9831/a000762](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000762)

270. Morrison RJM, Fishley WG, Rankin KS, Reed MR. The effect of vitamin D supplementation on outcomes following total hip or knee arthroplasty surgery: a rapid systematic review of current evidence. *EFORT Open Rev*. 2022;7(5):305-11. doi: [10.1530/eor-21-0136](https://doi.org/10.1530/eor-21-0136)

271. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care*. 2022;49(2):275-86. doi: [10.1016/j.pop.2021.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.11.004)

272. Ong KY, Lee PSS, Lee ES. Patient-centred and not disease-focused: a review of guidelines and multimorbidity. *Singapore Med J*. 2020;61(11):584-90. doi: [10.11622/smedj.2019109](https://doi.org/10.11622/smedj.2019109)

273. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 08];15(3):695. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9920487/pdf/nutrients-15-00695.pdf> doi: [10.3390/nu15030695](https://doi.org/10.3390/nu15030695)

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та комбінована патологія: особливості патогенезу (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(6):26-32. **(Фахове видання України)**. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.026> *(Здобувачка опрацювала огляд літератури та підготувала статтю до друку)*.

2. Соколова П. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(2):27-33. **(Фахове видання України)**. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2.sok>

3. Соколова П, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи і інновації науки. 2024;8(42):1147-61. **(Фахове видання України)**. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161) *(Здобувачка виконала дослідження, провела аналіз та статистично опрацювала дані, здійснила аналіз отриманих результатів, узагальнила та підготувала статтю до друку)*.

4. Соколова П, Федів ОІ. Рівень вітаміну Д та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи і інновації науки. 2024;9(43):877-89. **(Фахове видання України)**. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889) *(Здобувачка виконала дослідження, опрацювала статистично, узагальнила отримані результати та підготувала статтю до друку)*.

5. Соколова П, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine. 2024;3:153-61. **(Фахове видання України)**. DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.153 *(Здобувачка*

проводила відбір та обстеження пацієнтів, провела аналіз та статистичну обробку даних, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Соколова П, Федів ОІ. Остеоартроз та коморбідність: особливості метаболізму кісткової тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни. Чернівці, 15-16 квітня 2021:134-5 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

2. Соколова П, Федів ОІ. Показники про- та антиоксидантної системи в крові та ліпідний обмін у хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. 99 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 12, 14, 19 лютого 2018:115-20 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

3. Соколова П. Взаємозв'язок порушень стану ендотелію на розвиток та прогресування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією. 101 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 8, 10, 15 лютого 2021: 159-60

4. Соколова П, Федів ОІ. Вплив дисліпідемії на перебіг остеоартрозу. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. Харків, 19 квітня 2019: 63-4 *(Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез).*

5. Соколова П, Федів ОІ. Зміни ендотелію у хворих на остеоартроз.

Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Львів, 26-27 квітня 2019: 45-9 (*Здобувачка проводила відбір, обстеження пацієнтів, здійснювала аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тез*).

6. Соколова ІІ. Показники про- та антиоксидантної систем в крові хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання медичної теорії та практики». Дніпро, 7-8 грудня 2018: 76-9

7. Соколова ІІ. Вплив комплексної терапії остеоартрозу та артеріальної гіпертензії на показники цитокінового статусу. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоритичної, експериментальної та практичної медицини». Одеса, 14-15 грудня 2018: 56-8

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Sokolova II. Features vascular-thrombocytic hemostasis in the patients of osteoarthritis in combination with arterial hypertension. International independent scientific journal. 2019;3(1):18-21. DOI: https://www.iis-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/IISJ_3_1.pdf

2. Sokolova II. State of lipid exchange, pro - and antioxidant systems in blood in the patients of osteoarthritis in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Danish Scientific Journal. 2019;23(1):40-3. DOI: https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_23_1.pdf

3. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Пат. 139480 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № и 2019 06035, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1 (*Здобувачка виконала дослідження, опрацювала отримані дані статистично, здійснила аналіз та узагальнення, підготувала патент*).

4. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики тромбоцитарного гемостазу у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 139479

Україна, МПК (2006.01) G01N 33/50. № и 2019 06034, заявл. 31.05.2019; опубл. 10.01.2020. Бюл. №1 *(Здобувачка виконала дослідження, опрацювала отримані дані статистично, здійснила аналіз та узагальнення, підготувала патент).*

5. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №34/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

6. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики стану ендотелію у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Раціоналізаторська пропозиція №35/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

7. Соколова ІІ, Федів ОІ. Спосіб діагностики структурно-функціональних змін периферичних артерій у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Раціоналізаторська пропозиція №37/19 від 22.04.2019 *(Здобувачка опрацювала отримані результати та підготувала раціоналізаторську пропозицію).*

ДОДАТОК Б

Анкета «Коротка форма для оцінювання здоров'я – 36»

(Short form-36 (SF-36) health status questionnaire)

Сьогоднішня дата: ____/____/____ Дата народження: ____/____/____

П.І.Б.: _____

Інструкція: У цій анкеті Вам необхідно відобразити уявлення про своє здоров'я.

Будь ласка, відповідайте на кожне запитання. Якщо Вам важко однозначно відповісти на будь-яке із них, оберіть відповідь, що найбільше підходить Вашому варіанту.

Варіанти відповідей	Бал
---------------------	-----

1. Як Ви можете загалом оцінити своє здоров'я?

Закресліть одну цифру

• Відмінно	1
• Дуже добре	2
• Добре	3
• Задовільно	4
• Погано	5

2. Як би Ви оцінили своє здоров'я порівняно з минулим роком?

Закресліть одну цифру

• Набагато краще	1
• Дещо краще	2
• Так само, як і рік тому	3
• Дещо гірше	4
• Значно гірше	5

3. Наступне запитання стосується Вашої повсякденної активності. Чи обмежена зараз активність через стан Вашого здоров'я? Якщо так, то на скільки?

Закресліть одну цифру

Вид повсякденної активності	Так, дуже обмежена	Так, дещо обмежена	Ні, зовсім не обмежена
• Активність, що потребує великих енергетичних витрат (біг та інші види спорту, підняття важких речей)	1	2	3

• Активність, що потребує помірних енергетичних витрат (перестановка меблів, прибирання, спортивні ігри, боулінг та ін.)	1	2	3
• Підняти і перенести неважкий вантаж	1	2	3
• Піднятися на кілька прольотів сходів	1	2	3
• Піднятися на один проліт сходів	1	2	3
• Зігнути, розігнути, стати на коліна	1	2	3
• Пройти >1,609 км	1	2	3
• Пройти 0,805 м	1	2	3
• Пройти 91,44 м	1	2	3
• Самостійно помитися та одягтися	1	2	3

4. Чи відчували Ви протягом останніх 4 тижнів будь-які утруднення при виконанні роботи або інших видів діяльності, зумовлені станом Вашого фізичного здоров'я?

Закресліть одну цифру

Показник	Так	Ні
• Ви витрачали менше часу на виконання роботи або інших видів діяльності, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували менше роботи, ніж зазвичай?	1	2
• Ви відчували обмеження при виконанні деяких видів роботи?	1	2
• Чи були у Вас утруднення при виконанні будь-якої роботи або інших видів регулярної діяльності (наприклад, це потребувало більших зусиль)?	1	2

5. Чи відчували Ви протягом останніх 4 тижнів будь-яке із нижчеперелічених утруднень при виконанні роботи або інших видів діяльності, зумовлених емоційними порушеннями (наприклад депресія, занепокоєння)?

Закресліть одну цифру

Показник	Так	Ні
• Ви менше часу витрачали на виконання роботи або інших видів діяльності, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували менше роботи, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували роботу не так ретельно, як звичайно?	1	2

6. Наскільки стан Вашого фізичного здоров'я та емоційні порушення протягом останніх 4 тижнів заважали нормальному спілкуванню з оточуючими?

Закресліть одну цифру

• Не заважали	1
• Дещо заважали	2
• Помірно заважали	3
• Значно заважали	4
• Дуже заважали	5

7. Охарактеризуйте біль у тілі, який відчували протягом останніх 4 тижнів?

Закресліть одну цифру

• Біль відсутній	1
• Дуже легкий біль	2
• Легкий біль	3
• Помірний біль	4
• Сильний біль	5
• Дуже сильний біль	6

8. Наскільки біль заважав Вам виконувати роботу (включаючи роботу по будинку та поза будинком) протягом останніх 4 тижнів?

Закресліть одну цифру

• Не заважав	1
• Дещо заважав	2
• Помірно заважав	3
• Значно заважав	4
• Дуже заважав	5

9. Це запитання стосується того, як Ви почували себе протягом останніх 4 тижнів. На кожне питання, будь ласка, дайте одну найбільш близьку до істини відповідь. Отже, скільки часу протягом останніх 4 тижнів:

Закресліть одну цифру

	Увесь час	Більшу частину часу	Достатній час	Якийсь час	Небагато часу	Зовсім ні
• Ви відчували, що живете повноцінним життям?	1	2	3	4	5	6
• Ви відчували нервозність?	1	2	3	4	5	6

• Ви були настільки пригнічені, що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе спокійно і умиротворено?	1	2	3	4	5	6
• У Вас було багато енергії?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе занепалим духом, у зневірі?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе виснаженим?	1	2	3	4	5	6
• Ви були щасливою людиною?	1	2	3	4	5	6
• Відчували втому?	1	2	3	4	5	6

10. Скільки часу протягом останніх 4 тижнів стан Вашого фізичного здоров'я або емоційні порушення заважали Вашій соціальній активності (наприклад візити до друзів, родичів)?

Закресліть одну цифру

• Увесь час	1
• Більшу частину часу	2
• Деяку частину часу	3
• Невелику частину часу	4
• Не заважали	5

11. Наскільки ПРАВДИВИМ або НЕПРАВДИВИМ є кожне з наступних тверджень?

Закресліть одну цифру

Показник	Безумовно правдиве	Скоріше правдиве	Не знаю	Скоріше неправдиве	Безумовно неправдиве
• Мені здається, що я хворію частіше, ніж інші люди	1	2	3	4	5
• Я знаю, що я так само здоровий, як і інші люди	1	2	3	4	5

• Я очікую погіршення здоров'я	1	2	3	4	5
• Моє здоров'я чудове	1	2	3	4	5

ДОДАТОК В

Анкета з оцінки стану колінних суглобів – KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score)

Сьогоднішня дата: ____/____/____ Дата народження: ____/____/____
П.І.Б.: _____

Інструкція: Ця анкета запитує про Вашу думку стосовно Вашого коліна. Ця інформація допоможе нам стежити за тим, як Ви почуваетесь стосовно Вашого коліна, та за тим, наскільки Ви в змозі виконувати Ваші звичайні діяльності.

Дайте, будь ласка, відповідь на кожне запитання, відмітивши галочкою тільки один відповідний квадратик для кожного запитання. Якщо Ви не впевнені, як відповісти на запитання, будь ласка, дайте найкращу відповідь, яку Ви можете.

Симптоми

Відповідаючи на ці запитання, слід подумати про симптоми ураження колін, які були у Вас впродовж **останнього тижня**.

S1. Чи мали Ви набрякання коліна?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S2. Чи відчували Ви скрегіт, чули хруст або будь-який інший вид шуму, коли Ви робили рухи в колінному суглобі?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S3. Чи мали Ви заклинення або блокування коліна, коли Ви ним рухали?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S4. Чи могли Ви повністю розігнути Ваше коліно?

Завжди	Часто	Інколи	Рідко	Ніколи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S5. Чи могли Ви повністю зігнути Ваше коліно?

Завжди	Часто	Інколи	Рідко	Ніколи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Скутість

Наступні запитання стосуються того, наскільки сильну скутість суглобу Ви відчували впродовж **останнього тижня** у Вашому коліні. Скутість – це відчуття обмеження або уповільнення рухів у Вашому колінному суглобі.

S6. Наскільки сильною була скутість Вашого колінного суглоба одразу після того, як Ви прокидалися вранці?

Відсутня	Слабка	Помірна	Сильна	Дуже сильна
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S7. Наскільки сильною була скутість Вашого коліна після того, як Ви сиділи, лежали або відпочивали **пізніше вдень**?

Відсутня	Слабка	Помірна	Сильна	Дуже сильна
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Біль

P1. Як часто Ви відчуваєте біль у коліні?

Ніколи	Щомісяця	Щотижня	Щодня	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Наскільки сильний біль Ви відчували у коліні за **останній тиждень** під час наступних діяльностей?

P2. Повертання на нозі у коліні

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Повного розгинання коліна

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Повного згинання коліна

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. Ходьби вгору або вниз сходами

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. Ходьби вгору або вниз сходами

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Вночі в ліжку

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. Сидячи або лежачи

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. Стоячи вертикально

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Функція, повсякденне життя

Наступні запитання стосуються Вашої фізичної функції. Під цим, ми маємо на увазі Вашу спроможність рухатися та піклуватися про себе. Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за останній тиждень через Ваше коліно.

A1. Спускатися сходами

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2. Підніматися сходами

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за **останній тиждень** через Ваше коліно.

A3. Вставати із сидячого положення

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A4. Стоячи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A5. Нагинатися до підлоги/піднімати предмет з підлоги

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A6. Ходити по плоскій поверхні

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A7. Сідати у машину/виходити з машини

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A8. Ходити у магазин за покупками

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A9. Одягати шкарпетки/панчохи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A10. Вставати з ліжка

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A11. Знімати шкарпетки/панчохи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A12. Лежати у ліжку (перевертатися або підтримувати положення коліна)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A13. Залазити у ванну/вилазити з ванни

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A14. Сидячи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A15. Сідати на унітаз/вставати з унітазу

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за **останній тиждень** через Ваше коліно.

A16. Виконувати інтенсивні повсякденні домашні справи (переміщення важких коробок, миття та тертя підлоги, інше)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A17. Виконувати легкі повсякденні домашні справи (готування їжі, витирання пилу, інше)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Функція, спорт та активний відпочинок

Наступні запитання стосуються Вашої фізичної функції при активності на більш високому рівні. Відповідаючи на запитання, слід подумати про те, наскільки важко Вам було впродовж **останнього тижня** через Ваше коліно.

SP1. Сидячи навпочіпках

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP2. Бігати

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP3. Сtribати

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP4. Повертатися на нозі з враженим коліном

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP5. Стоячи на колінах

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Якість життя

Q1. Як часто Ви думаєте про проблему з Вашим коліном?

Ніколи	Щомісяця	Щотижня	Щодня	Постійно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. Чи змінили Ви свій спосіб життя для того, щоб уникати діяльностей, що можуть пошкодити Ваше коліно?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3. Наскільки Вас турбує те, що Ви недостатньо впевнені у Вашому коліні?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4. Взагалі, як багато клопоту Ви маєте з Вашим коліном?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Дуже дякуємо Вам за те, що відповіли на усі запитання у цій анкеті.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

« 05 » 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів дисертаційного дослідження Інеси Соколової
в освітній процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання опитувальників SF-36 та KOOS для оцінки якості життя та діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; Соколова Інеса Іллівна.

3. Джерело інформації: Соколова І. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(2):1-7. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2>.

4. Впроваджено: кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

5. Терміни впровадження: 1 липня 2024 року по 1 вересня 2024 року.

6. Форма впровадження: у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини.

7. Ефективність впровадження: застосування результатів наукових досліджень Соколової І.І. для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно оптимізації діагностики якості життя та впливу коморбідності у хворих на остеоартроз.

Відповідальний за впровадження:

професор закладу вищої освіти,

кафедри внутрішньої медицини

Буковинського державного

медичного університету, д.мед.н.



Лариса ВОЛОШИНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 05 » _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів дисертаційного дослідження Інеси Соколової
в освітній процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Вплив поліморфізму BsmI гена VDR на показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові, стан ендотелію у хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2»
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; Соколова Інеса Іллівна.
- 3. Джерело інформації:** Соколова ІІ, Федів ОІ. Зміни ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від BsmI поліморфізму гена VDR. Art of Medicine. 2024;3:153-61. DOI: [10.21802/artm.2024.3.31.153](https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.153).
- 4. Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.
- 5. Терміни впровадження:** вересень 2024 року – листопад 2024 року.
- 6. Форма впровадження:** у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини.
- 7. Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Соколової І.І. для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно оптимізації діагностики якості життя та впливу коморбідності у хворих на остеоартроз.

Відповідальний за впровадження:

професор закладу вищої освіти,
кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного
медичного університету, д.мед.н.

Лариса ВОЛОШИНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»

генеральний директор, проф. Домбровський Д.Б.

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 02 »

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова ІІ, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи та інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

5. Місце впровадження: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, вул. Головна, 137.

6. Термін впровадження: вересень 2024 року – листопад 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників рівня вітаміну Д, про- і антиоксидантного захисту та поліморфізму BsmI гена VDR дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Відповідальний за впровадження:

Олександр Іванович Федів / *Соколова Інеса Іллівна*

(посада, підпис, ПІБ)

« 02 » 12 2024 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування»
генеральний директор Войцеховський О.Ф.

(освітяк закладу, в якому проведено впровадження)

« 12 » листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова ІІ, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи та інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

5. Місце впровадження: ОКНП «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», м. Сторожинець, вул. Видинівського, 22.

6. Термін впровадження: серпень 2024 року – жовтень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників рівня вітаміну Д, про- і антиоксидантного захисту та поліморфізму BsmI гена VDR дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

« 12 » листопада 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
КНП «Сторожинська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування»
генеральний директор Войчковський О.Ф.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
« 12 » листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова ІІ, Федів ОІ. Рівень вітаміну Д та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи і інновації науки.2024;9(43):877-89. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889).

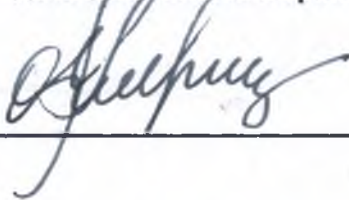
5. Місце впровадження: ОКНП «Сторожинецька багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», місто Сторожинець, вул. Видинівського, 22.

6. Термін впровадження: серпень 2024 року – жовтень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників якості життя із використанням опитувальника MOS SF-36, рівня вітаміну Д, мінерального обміну дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з остеоартрозом із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Відповідальний за впровадження:



(посада, підпис, ПІБ)

« 12 » листопада 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня»
Снятинської міської ради,
генеральний директор Кркош В.М.
(керівник закладу, в якому проводиться впровадження)

« 11 . 10 . 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація оцінки якості життя та діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 із використанням опитувальників SF-36 та KOOS».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові автора: Соколова Інеса Іллівна.

4. Джерело інформації: Соколова І. Вплив коморбідності на якість життя хворих з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(2):1-7. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.2>.

5. Місце впровадження: КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня» Снятинської міської ради, м. Снятин, вул. Стефаніка, 2.

6. Термін впровадження: липень 2024 року – вересень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників психологічного та фізичного компоненту здоров'я дає можливість оцінити якість життя, прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід пацієнтів з остеоартрозом на тлі коморбідності.

Відповідальний за впровадження:

Мерішанко директор ММ *Григорук І.І.*

(посада, підпис, ПІБ)

« 7 » жовтня 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Снятинська багатопрофільна лікарня»
Снятинської міської ради,
генеральний директор Крюкош В.М.
(керівник закладу, який у проведено впровадженні)

« 7.10. 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова ІІ, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи та інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

5. Місце впровадження: КНП «Снятинська багатопрофільна лікарня» Снятинської міської ради, м. Снятин, вул. Стефаніка, 2.

6. Термін впровадження: липень 2024 року – вересень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників рівня вітаміну Д, про- і антиоксидантного захисту та поліморфізму BsmI гена VDR дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор МП Ткачук С.І.
(посада, підпис, ПІБ)

« 7 » *листопада* 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
КНП ДМР «Дунаєвська
багатопрофільна лікарня»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 15 » Метюкара 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету тину 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова І, Федів ОІ. Рівень вітаміну Д та стан мінерального обміну у пацієнтів з остеоартрозом обтяженим коморбідною патологією. Перспективи і інновації науки.2024;9(43):877-89. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9\(43\)-877-889](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-9(43)-877-889).

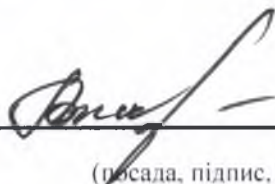
5. Місце впровадження: КНП ДМР «Дунаєвська багатопрофільна лікарня», Хмельницька обл., Кам'янець-Подільський р-н, місто Дунаївці, вул.Соборна, 7.

6. Термін впровадження: серпень 2024 року – жовтень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників якості життя із використанням опитувальника MOS SF-36, рівня вітаміну Д, мінерального обміну дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з остеоартрозом із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Відповідальний за впровадження:



(посада, підпис, ПІБ)

« 15 » Метюкара 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 15 » меморанда 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Соколова Інеса Іллівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Соколова ІІ, Федів ОІ. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д та деякими показникам, що відображають інтенсивність запального процесу і стану антиоксидантної системи у хворих з остеоартрозом, обтяженим супутньою патологією з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Перспективи та інновації науки. 2024;8(42):1147-61. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1147-1161](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1147-1161).

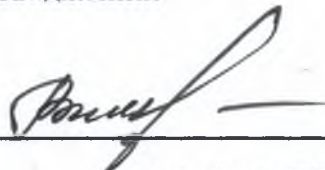
5. Місце впровадження: КНП ДМР «Дунаєвецька багатопрофільна лікарня», Хмельницька обл., Кам'янець-Подільський район, м. Дунаївці, вул. Соборна, 7.

6. Термін впровадження: серпень 2024 року – жовтень 2024 року.

7. Зауважень та пропозицій організації, що впровадила: немає.

Ефективність впровадження: Визначення показників рівня вітаміну Д, про- і антиоксидантного захисту та поліморфізму BsmI гена VDR дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Відповідальний за впровадження:



(посада, підпис, ПІБ)

« 15 » меморанда 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Театральна пл., 2.

3. Автор розробки: Федів Олександр Іванович д.мед.н., професор, Соколова Інеса Іллівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини.

4. Джерело інформації: патент на корисну модель №139480 від 10.01.2020 р. Федів ОІ, Соколова ІІ. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

5. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень – 60.

6. Результати застосування за період з січень - квітень р.

Позитивні (кількість спостережень)	60
Не визначені	0
Негативні	0

7. Ефективність впровадження. Оскільки, у хворих на остеоартроз в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 суттєво порушується стан судинної стінки, що погіршує перебіг захворювань та призводить до ускладнень, потребує своєчасної діагностики. При підвищенні рівнів ЗХ > 5,2 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ЛПНЩ > 3,35 ммоль/л, КА > 3 і рівні МА плазми > 2,45 мкмоль/л, МА еритроцитів > 6,89 мкмоль/л, ГП > 69,4 ммоль/л, ГТ > 13,84 ммоль/л та знижені рівні ЛПВЩ < 1,03 ммоль/л, ГВ < 0,96 ммоль/л діагностується ендотеліальна дисфункція.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впроваджували розробку: немає

Особа, відповідальна за впровадження

В.О. Завідувача ВНЕМІД
МХОР
Сисак Дмитро Сергійович

підпис



« 6 » травня 2024р.