

УДК 616.72-002+616.1]-02-084-085](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024288-98>

## Остеоартрит та серцево-судинні захворювання: етіологічні та клініко-патогенетичні взаємозв'язки, лікування та профілактика

О. М. Корж<sup>1</sup>, І. В. Корж<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет. Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

*In recent years, numerous studies have shown a link between osteoarthritis (OA) and cardiovascular disease (CVD). Comorbidity of one of these diseases is directly and significantly associated with an increased risk of developing another. Objective. Carrying out a critical analysis of the results of studies related to the relationship between CVD and OA, as well as an assessment of the possibilities of their joint prevention and treatment. Methods. Publications from the Google search system, electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science and other relevant sources of scientific and medical information were analyzed. The results. The main pathogenetic explanation of the relationship between CVD and OA is the presence of systemic, slowly progressing inflammation, which becomes especially important in patients of older age groups. The similarity of the composition of pro-inflammatory cytokines in the development of both CVD and OA enhances pathological changes in the structure of comorbidity. CVD and OA share common pathological mechanisms, such as oxidative and metabolic stress, molecular factors of endothelial dysfunction, hyperlipidemia, and systemic and local vascular remodeling. At the same time, it was established that OA develops against the background of CVD risk factors and progresses along with their accumulation. Special care should be taken when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The appointment of systemic forms of NSAIDs is not recommended for patients with high and very high cardiovascular risk. Conclusions. In patients with both conditions, the risk of one is directly related to an increased risk of the other. Further study of the role of comorbidities in the pathogenesis of OA will expand the understanding of the integration of cardiovascular risk factors. These facts provide prospects for further studying the role of comorbidities in the pathogenesis of OA, expanding the understanding of the integration of cardiovascular risk factors and successful cardiovascular prevention and treatment of OA. Keywords. Osteoarthritis, cardiovascular diseases, comorbidity.*

*В останні роки численні дослідження свідчать про зв'язок між остеоартритом (ОА) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Коморбідність одного з цих захворювань прямо та суттєво пов'язана з підвищеним ризиком розвитку іншого. Мета. Провести критичний аналіз результатів досліджень стосовно взаємозв'язку між ССЗ та ОА, а також оцінити можливості їхньої спільної профілактики та лікування. Методи. Проаналізовано публікації з пошукової системи Google, баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та інших релевантних джерел науково-медичної інформації. Результати. Основним патогенетичним поясненням взаємозв'язку між ССЗ та ОА є наявність системного повільно прогресуючого запалення, яке набуває особливого значення у пацієнтів старших вікових груп. Схожість складу прозапальних цитокінів у розвитку як ССЗ, так і ОА, посилює патологічні зміни у структурі коморбідності. ССЗ та ОА мають загальні патологічні механізми, такі як окислювальний та метаболічний стрес, молекулярні фактори ендотеліальної дисфункції, гіперліпідемія, а також системне та локальне судинне ремоделювання. При цьому встановлено, що ОА розвивається на тлі факторів ризику ССЗ та прогресує разом із їх накопиченням. При призначенні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) слід виявляти особливу обережність. Призначення системних форм НПЗП не рекомендується пацієнтам з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Висновки. У пацієнтів з обома станами ризик одного з них безпосередньо пов'язаний зі збільшенням ризику іншого. Подальше вивчення ролі супутніх захворювань у патогенезі ОА розширить розуміння інтеграції факторів серцево-судинного ризику. Ці факти надають перспективи для подальшого вивчення ролі супутніх захворювань у патогенезі ОА, розширення розуміння інтеграції факторів серцево-судинного ризику та успішної кардіоваскулярної профілактики та лікування ОА.*

**Ключові слова.** Остеоартрит, серцево-судинні захворювання, коморбідність

## Вступ

Відкриття універсальних механізмів та ролі кардіометаболічних чинників у патогенезі різних захворювань привело до формування парадигми спільної профілактики. Вона спрямована на запобігання серцево-судинних захворювань (ССЗ) та пов'язаних із ними коморбідних станів, які часто мають спільні патогенетичні механізми. Найбільш значущі відкриття зроблені в галузі вивчення дегенеративно-запальних захворювань суглобів, включаючи остеоартрит (ОА).

Термін «серцево-судинні захворювання» об'єднує широкий спектр нозологій із різними причинами виникнення, які супроводжуються ураженням серця, судин, головного мозку й інших органів. Ці захворювання є головною причиною смерті та стійкої інвалідності у всьому світі [1]. Головним механізмом, який лежить в основі розвитку ССЗ, є атеросклероз. Дослідження показують, що атеросклероз у 75 % випадків відповідає за розвиток ішемічних захворювань, хронічної серцевої недостатності (ХСН) та гострих серцево-судинних випадків, включаючи раптову коронарну смерть [2]. Крім того, виділяють інфекційні (бактеріальні, вірусні, грибові) ураження органів серцево-судинної системи, захворювання аутоімунного походження, онкологічні процеси. Найбільш поширеним ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ) [1].

Утилітарний підхід і підвищений інтерес до питань серцево-судинної коморбідності в разі ОА обумовлені кількома чинниками [3]. По-перше, значне економічне навантаження, яке зазначені захворювання мають на світову економіку. По-друге, на сьогодні відсутні ефективні консервативні методи лікування ОА. По-третє, поява все більшої кількості публікацій про роль кардіоваскулярних факторів у розвитку та прогресуванні ОА підвищує значущість цієї коморбідності. Нарешті, залишається невирішеним питання про терапевтичну ефективність існуючих методик кардіоваскулярної профілактики та терапії щодо ОА.

У останні роки численні дослідження пролили світло на зв'язок між ОА та різними факторами ризику, такими як ожиріння, АГ, судинне ремоделювання, порушення ліпідного обміну та гормональні дисбаланси. Проте залишаються невідомими причинно-наслідкові взаємовідносини між чинниками ризику для ССЗ та ОА [4, 5].

Іншими словами, виникає питання про те, чи можуть окремі фактори ризику ССЗ, такі як АГ і дисліпідемія, бути причиною розвитку дегенеративних захворювань суглобів.

Відповідь на нього може допомогти нам краще зрозуміти патогенез ОА та розробити ефективні методики лікування, засновані на принципах кардіоваскулярної профілактики.

*Мета:* провести критичний аналіз результатів досліджень, які стосуються взаємозв'язку між серцево-судинними захворюваннями й остеоартритом, а також оцінити можливості їхніх спільних профілактики та лікування.

## Матеріал і методи

Проаналізовано публікації з пошукової системи Google, наукометричних електронних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та інших релевантних джерел науково-медичної інформації. Відібрано статті за останні 8 років (з 2017 по 2024 рік) за ключовими словами: остеоартрит, серцево-судинні захворювання, коморбідність.

## Результати та їх обговорення

*Патогенетичні особливості серцево-судинної патології у пацієнтів із остеоартритом*

Наразі залишається невизначеною характеру взаємозв'язків між ОА та ССЗ. Проте відомо, що симптоми ОА можуть бути пов'язані з несприятливим перебігом ССЗ. Біль у великих суглобах значно обмежує рухливість пацієнтів з ОА, а підтримання фізичної активності є ключовим аспектом лікування пацієнтів із ССЗ. У хворих, які страждають одночасно від ССЗ та ОА, коморбідність одного з цих захворювань прямо та суттєво пов'язана з підвищеним ризиком розвитку іншого [6]. Але недостатньо вивчено зв'язок між ОА та смертністю від ССЗ.

Механізми, які лежать в основі взаємозв'язку між ОА та ССЗ, досі недостатньо визначені. Ця ситуація частково пояснюється складністю організації та проведення досліджень з участю пацієнтів, які мають різні фенотипи ОА, фактори ризику й лікуються різними методиками. Наприклад, препарати, які здебільшого використовують для лікування ОА, а саме нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), спричиняють підвищений ризик розвитку ССЗ [5]. Крім того, знижений рівень фізичної активності в пацієнтів з ОА може стати додатковим негативним чинником для тих, хто страждає від ССЗ.

За останні 30 років істотно змінилося уявлення про ОА та його вплив на організм. Сьогодні його розглядають не лише як захворювання, яке вражає хрящ великих суглобів (як це було в 90-ті роки), або як хворобу, що впливає на

суглоб як єдине ціле (як це було на початку XXI століття), але також як патологію, пов'язану зі системним запаленням низької інтенсивності. Слід зазначити, що таке запалення також характерне для ССЗ і цукрового діабету (ЦД). Наприклад, рівень глюкози в крові в разі ЦД може призвести до ушкодження суглобів, руйнування хрящів і розвитку атеросклерозу [7].

Тому під час планування та проведення лікувальних заходів у пацієнтів, які страждають на ОА та ССЗ, важливо враховувати наявність системного запалення. Сьогодні об'єднання інформації щодо ОА та показники смертності викликають певні складнощі, оскільки на цей взаємозв'язок впливають безліч медіаторів і різних чинників, включаючи системне запалення. Поки що недостатньо інформації, щоб стверджувати про прямий зв'язок між ОА та загальною смертністю. Проте, спостерігається взаємозв'язок між ОА та деякими суглобами (такими як стегно, коліно та кисть), та збільшенням смертності від усіх причин [3].

Під час обговорення питання про взаємозв'язок між ОА та смертністю ми спираємося на результати досліджень, проведених у різних країнах із різними рівнями життя й організацією охорони здоров'я. Це означає, що ці дані не можна повністю переносити на нашу популяцію, проте вони є важливим джерелом інформації. Наприклад, R. Birtwhistle зі співавт. указують, що ОА є найбільш поширеною формою артриту, яка вражає 1 з 8 (13 %) канадців і є основною причиною болю й інвалідності в суспільстві [8]. Цю хворобу діагностують в будь-якому віці, але найчастіше — у жінок похилого віку. Із урахуванням старіння населення та збільшення ожиріння очікується, що поширеність ОА продовжить зростати і до 2040 року захворіє кожна четверта людина. Поширеність ОА в Канаді істотно впливає на якість життя і витрати системи охорони здоров'я. Доведено, що якість життя у людей з ОА знижується на 10–25 % порівняно зі загальним населенням [9].

Спробу вивчення взаємозв'язку між супутніми захворюваннями та структурним прогресуванням ОА було здійснено С. Roubille зі співавт., під час вивчення лікування пацієнтів із симптоматичним ОА колінного та/або кульшового суглобів без ожиріння [10]. За результатами цього дослідження, через 5 років ССЗ були достовірно пов'язані з рентгенологічним прогресуванням як за ОА колінного, так і кульшового суглобів. Це повідомлення вказує на необхідність комплексного лікування ССЗ у хворих із ОА та підкреслює

специфічний вплив серцево-судинної патології на структурне прогресування ОА у людей без ожиріння [10].

Надмірна маса тіла й ожиріння стали важливими проблемами сучасного суспільства й охорони здоров'я, вони асоціюються з інвалідністю, ЦД, АГ, серцево-судинними випадками та ОА [11]. Прогнозується, що до 2030 року надмірною масою тіла страждатимуть до 38 % населення світу, а ожирінням — 20 % [12].

Метаболічний синдром (МС), що включає порушення вуглеводного та ліпідного обміну, АГ та ожиріння, призводить до механічного навантаження суглобів й активації прозапальних сполук, які виробляються жировою тканиною. Це сприяє розвитку ОА та формуванню його метаболічного фенотипу. Адипоцити жирової тканини чинять як системний, так і локальний вплив на тканини суглобів. Наприклад, лептин, адипонектин і ліпокалін-2, вироблені жировою клітковиною, активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, призводячи до зміни диференціювання та фенотипу хондроцитів і синовіоцитів [14].

Результати загальнонаціонального дослідження у Південній Кореї, у якому брало участь 8 491 осіб, підтвердили високий ризик розвитку ОА у пацієнтів із МС, що становить 1,664 ( $p < 0,001$ ) [15]. Розглядаючи МС як чинник ризику розвитку ОА, слід урахувати його багатоконпонентність і багатоваріантність. Інтерес представляють результати Фремінгемського дослідження [16], що показали різну асоціацію компонентів метаболічного синдрому зі симптоматичним і рентгенологічним ОА. Після корекції результатів дослідження на індекс маси тіла або вагу пацієнтів виявлено сильну кореляцію АГ із вираженістю симптоматичних і рентгенологічних проявів ОА.

Основним патогенетичним поясненням взаємозв'язку між ССЗ та ОА є наявність системного, повільно прогресуючого запалення, яке набуває особливого значення у хворих старших вікових груп [17]. Схожість складу прозапальних цитокінів у розвитку як ССЗ, так і ОА посилює патологічні зміни в структурі коморбідності старіючих пацієнтів.

Больовий синдром відіграє важливу роль у зв'язку між ОА та ССЗ. Його наявність не лише збільшує ризик смертності в пацієнтів з ОА та ССЗ, а й сприяє дестабілізації їхнього стану [18]. Біль запускає симпато-адреналові реакції, які лежать в основі дестабілізації коморбідної патології. Вони можуть посилювати ендотеліальне

ушкодження, підвищувати артеріальний тиск і призводити до епізодів ішемії.

У контексті зв'язку між ОА та ССЗ, важливого значення набуває розвиток і прогресування саркопенії. Цей аспект коморбідності розглядається з кількох ракурсів: як незалежний чинник ризику смерті в осіб віком від 65 років, та як той, що сприяє прогресуванню ССЗ (включаючи хронічну серцеву недостатність), і як фактор, який знижує реабілітаційний потенціал, значно ускладнює відновлення пацієнтів похилого віку зі ССЗ та ОА. [19]. Особливу увагу слід приділити саркопенічному ожирінню, коли високий рівень жирової маси поєднується з відносно низьким рівнем м'язової. Останні огляди свідчать про значний вплив саркопенічного ожиріння на прогресування втрати рухливості й автономності в пацієнтів з ОА [20].

Хворі, які страждають на ОА у поєднанні з іншими захворюваннями, часто швидше втрачають не лише больову толерантність, а й мобільність, обумовлену зниженням рівня фізичної активності. Наприклад, низька швидкість ходьби, через ОА, значно впливає на ризик розвитку ССЗ, навіть після корекції на відомі фактори ризику [21]. Більш того, ОА посилює фізичні обмеження, пов'язані з проявами ССЗ [22], а у пацієнтів із різним ступенем тяжкості ССЗ прогресуючий ОА супроводжується поступовим погіршенням фізичного функціонування [23].

Таким чином, подібність чинників ризику між ОА та ССЗ відіграє ключову роль у високій поширеності цієї поліморбідності. Комбінація ССЗ та ОА має серйозні клінічні наслідки як щодо прогресування захворювання в пацієнтів похилого віку, так і в плані більш швидкого та серйозного порушення фізичної функціональності, що може призвести до втрати мобільності, зростання залежності та погіршення автономності. Це наголошує на необхідності більш ретельного підбору терапевтичних стратегій, запобігання небажаним побічними ефектами лікарських препаратів, а також не лише забезпечення адекватного знеболювання у пацієнтів, а й збільшення рівня фізичної активності та функціональності.

Активізація брадикініну, фактора росту ендотелію судин (VEGF) та матричних металопротеїназ (ММП), сприяє зміні фенотипу хондроцитів, що призводить до гіпертрофічного диференціювання та розширення ендотеліальних клітин у базальній зоні хряща суглоба. Це, зрештою, спричинює порушення біохімічних процесів у міжклітинному матриксі та розвиток ОА [24]. Наведені дані

свідчать про пряму дію АГ на тканини суглобів, стимулюючи ішемію та оксидативний стрес, що, у свою чергу, запускає процеси ангіопроліферації для адаптації до гіпоксичних умов. Тканинна гіпоксія, у відповідь на це, провокує ангіогенез під впливом VEGF, який призводить до патологічного диференціювання хондроцитів та експресії тканинних колагеназ, що, зрештою, посилює руйнування міжклітинної матриці в тканинах суглобів.

Загальні механізми розвитку ССЗ та ОА включають не лише ендотеліальну дисфункцію та судинне ремоделювання, а й порушення ліпідного обміну. Важливу роль у розумінні впливу гіперліпідемії на патогенез ОА відіграє Роттердамське дослідження, яке показало, що гіперхолестеринемія є незалежним чинником ризику ОА [25]. Ендотеліальна дисфункція та гіперліпідемія поєднуються в патогенетичний каскад судинного ремоделювання через лектиноподібний окисний рецептор-1 (LOX-1), який активно зв'язується з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), викликаючи активацію продукції оксиду азоту, потовщення інтими артерій та депонування ліпідів [26]. Зв'язування LOX-1 та ЛНП спричинює активацію NF-κB та продукції активних форм кисню в хондроцитах [27]. На тваринній моделі посттравматичного ОА було переконливо доведено, що експресія LOX-1 сприяє деградації хрящової тканини й утворенню остеофітів [28].

Ліпіди безпосередньо впливають на тканини суглобів, оскільки холестерин може накопичуватися в суглобовому хрящі, викликаючи дисфункцію мітохондрій та гіпертрофію хондроцитів через вироблення активних форм кисню [29]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що метаболізм холестерину у хондроцитах контролюється гідролазами, а їхня підвищена активність сприяє розвитку ОА. За умов експериментальної гіперліпідемії в тканинах суглобів спостерігаються процеси апоптозу, ангіопроліферації та патологічної осифікації [30].

Підвищений рівень холестерину в ЛПНЩ, які відіграють ключову роль у розвитку атеросклерозу, стимулює запалення синовіальної оболонки, активізуючи синовіальні макрофаги і фібробласти. Це призводить до виділення факторів росту, ММП та прозапальних цитокінів [31]. Запалення, спричинене введенням окислених ЛПНЩ у суглобову порожнину, провокує руйнування суглобового хряща [32]. Таким чином, порушення ліпідного обміну є важливим чинником розвитку ОА, оскільки накопичення ліпідів у суглобовому

хрящі викликає клітинний стрес й активує процеси деградації в тканинах суглобів.

Ураховуючи важливість АГ та гіперліпідемії у розвитку ОА, перед дослідниками постає питання про те, як поєднання факторів ризику ССЗ впливає на стан суглобів. Його значимість підтверджується результатами наукових досліджень, які демонструють високу поширеність коморбідних зв'язків у суспільстві. Наприклад, національне дослідження BEACH (Bettering the Evaluation and Care of Health), проведене в Австралії за участю 8 707 осіб, виявило, що найчастішою комбінацією коморбідності є поєднання АГ, гіперліпідемії й ОА [33].

#### *Остеоартрит і артеріальна гіпертензія*

Дослідження показують, що поєднання ОА та АГ поширене в різних країнах в діапазоні від 30 до 80 % випадків [34]. Це широке поширення обумовлене схожою патогенетичною основою та факторами ризику обох захворювань. Ризик розвитку АГ за ОА пов'язаний із надмірною масою тіла / ожирінням, недостатньою фізичною активністю та нераціональним харчуванням [35]. Фахівці виділяють гіподинамію як основний механізм розвитку АГ за ОА, спричинений порушенням рухливості великих суглобів (кульшових, колінних). Гіподинамія призводить до порушень ліпідного обміну, зниження толерантності міокарда до фізичного навантаження, зменшення еластичності судин, що зрештою спричинює підвищення артеріального тиску [36].

Хронічне запалення за ОА впливає не лише на ушкодження перихондральних тканин, але також на ендотелій судин, що може призвести до ендотеліальної дисфункції, яка є однією зі значних причин розвитку АГ. Мезодермальне походження субхондральних ділянок кістки, оболонки, зв'язки, капсули і періартикулярних м'язів зумовлює опосередковане травмування ендотелію. Описана коморбідна асоціація має зворотну характеристику взаємозв'язку. Тривалий перебіг АГ може негативно впливати на фізичний і хімічний гомеостаз суглобів, який провокує порушення перфузії субхондральної кістки й ішемії, що, у свою чергу, впливає на ангіогенно-остеогенний зв'язок і цілісність функціональної одиниці кістки та хряща.

Деякі доклінічні експериментальні публікації описують позитивний вплив  $\beta$ -блокаторів і блокаторів кальцієвих каналів на перебіг ОА [37]. Також є відомості, що свідчать про зв'язок метаболічного синдрому та АГ із розвитком ОА колінних суглобів [38], що підтверджує

перспективність вивчення впливу препаратів, які використовуються під час лікування цих нозологій, на перебіг ОА.

#### *ОА й ішемічна хвороба серця (ІХС)*

Регулярне вживання нестероїдних протизапальних препаратів пов'язане з ризиком розвитку гострих ішемічних серцево-судинних ускладнень. Порушення балансу простагліцину та тромбоксану А<sub>2</sub> може призвести до посилення адгезії й агрегації тромбоцитів, а також до підвищеного тромбоутворення. Згідно з метааналізом М. Bally зі співавт. [39], регулярне вживання НПЗП збільшує ризик розвитку гострих ішемічних серцево-судинних ускладнень. Співвідношення склали 1,24 (95 % довірчий інтервал 0,91–1,82) для целекоксибу; 1,48 (1,00–2,26) — ібупрофен; 1,50 (1,06–2,04) — диклофенак; 1,53 (1,07–2,33) — напроксен та 1,58 (1,07–2,17) — рофекоксиб. Ризик зростає зі збільшенням дозування препаратів [40]. Цей ефект, на думку фахівців, через дисбаланс простагландинів і подальше погіршення еластичності судин. Відповідно до наявних даних, найбільш виражену атеротромботичну дію має диклофенак [40].

Хронічне запалення в суглобах викликає примусову гіподинамію, тісно пов'язану з ожирінням, цукровим діабетом / інсулінорезистентністю та дисліпідемією, які є відомими факторами ризику розвитку та прогресування ІХС. Цукровий діабет / інсулінорезистентність і дисліпідемія також впливають на прогресію деструкції суглоба за ОА, що призводить до погіршення його функціональності. У пацієнтів із таким діагнозом виникає так звана діабетична остеоартропатія. Хронічне порушення мікроциркуляції в разі діабету спричинює прогресування деструкції кістково-хрящових структур. Зменшення рухливості за ОА унаслідок гіподинамії та прогресування захворювання, у свою чергу, негативно корелює з ризиком розвитку гострих серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із уже стабільною ІХС [41, 42]. Ураховуючи вищенаведене, можна припустити, що хворих із ІХС та ОА слід віднести до особливої групи ризику, яка потребує розробки індивідуального підходу до лікування ОА з метою мінімізації ризику серцево-судинних ускладнень.

#### *ОА та хронічна серцева недостатність*

Одним із суттєвих негативних впливів ОА на перебіг ХСН є хронічний больовий синдром. Біль, спричинений розтягуванням м'язів, травмами та запальними процесами кістково-суглобової системи, стимулює виділення катехоламінів у кровотік, що, у свою чергу, призводить до

збільшення концентрації норадреналіну в плазмі. Цей процес викликає частіше серцевих скорочень, затримку натрію, судинний спазм, збільшуючи навантаження на міокард. Такі механізми неминуче призводять до ремоделювання міокарда та прогресування вже наявної ХСН [43, 44]. Присутність хронічного больового синдрому за ОА обумовлює необхідність постійного прийому НПЗП. Проте одним із побічних ефектів НПЗП є затримка рідини в організмі та дестабілізація артеріального тиску.

Згідно з європейськими метааналізами за період 2000–2010 років, під час використання нестероїдних НПЗП (диклофенак, кеторолак, напроксен), особливо в разі збільшення дозувань, ризик декомпенсації ХСН та повторної госпіталізації значно зростає. Прийом НПЗП також пов'язаний із пригніченням клубочкової фільтрації, посиленням каналцевої реабсорбції натрію та посиленням судинної резистентності внаслідок інгібування активності циклооксигенази 1 та 2, яка, у свою чергу, регулює вироблення простагландинів. Простагландини та простагландин відповідують за вазодилатацію та регуляцію адгезії тромбоцитів. Пригнічення цих механізмів провокує підвищення периферичної резистентності судин, погіршення мікроциркуляції та порушення судинного гемостазу [45–47].

Важливість раннього оцінювання ризику декомпенсації основної серцево-судинної патології у пацієнтів з ОА, особливо ХСН, наголошується у світлі можливих негативних наслідків. Крім необхідності застосування ехокардіографічного дослідження й аналізу рівня мозкового натрійуретичного пептиду або його N-кінцевого фрагмента (BNP/NT-proBNP), активно обговорюються можливості використання імунологічних маркерів для оцінювання ризику декомпенсації до появи клінічно виражених симптомів. Особливий інтерес являє собою застосування галектину-3 — галактозидзв'язуючого протеїну, що регулює активацію клітинного циклу, запалення, фіброз і ремоделювання міокарда. Цей білок відіграє ключову роль під час регуляції імунологічного каскаду за ОА [48]. Експериментальні дослідження показують, що галектин-3 є одним із основних регуляторів процесів ремоделювання міокарда за ХСН [49]. Підвищення рівня галектину-3 асоціюється з підвищеним ризиком смертності та повторної госпіталізації [50].

Досліджень, присвячених вивченню властивостей та динаміки рівня галектину-3 у пацієнтів з ОА, проведено недостатньо. Проте окремі пра-

ці й огляди підтверджують активну експресію та виділення галектину-3 запаленою синовіальною оболонкою в пацієнтів з ОА [51, 52]. В експериментальному дослідженні показано, що галектин-3 сприяє дисфункції та ушкодженню суглобового хряща шляхом активації транскрипційного фактора NF-κB і мітоген-активованих протеїнкіназ [53].

Прогресування ОА призводить до зменшення фізичної активності пацієнтів, що, за наявності ХСН, є негативним прогностичним фактором. Ураховуючи біологічні властивості галектину-3 як цитокіну, що регулює процеси ремоделювання міокарда, фіброзу та апоптозу, можна припустити, що цей маркер може бути корисним під час оцінювання ризику декомпенсації ХСН у пацієнтів з ОА, оскільки підвищення його рівня асоціюється з таким ризиком. Незважаючи на відсутність великих досліджень щодо оцінки ролі галектину-3 у групі пацієнтів, цей напрямок викликає значний інтерес і може бути перспективним для майбутніх досліджень.

#### *Терапевтичні стратегії у пацієнтів з ОА та ССЗ*

На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо розробки спеціалізованих стратегій лікування ОА у пацієнтів із ССЗ. Проте варто згадати рекомендації OARSI (2019) [54], в яких виділено фенотип ОА з ССЗ та наведено обмеження щодо застосування НПЗП і розширення програм немедикаментозного лікування.

Програми немедикаментозної терапії включають такі компоненти:

1. Навчання з основних аспектів розвитку та прогресування ОА, управління больовим синдромом, запобігання катастрофізації болю та мотивації до виконання комплексів вправ;
2. Структуровані комплекси зміцнювальних вправ;
3. Упорядковані комплекси кардіовправ;
4. Розроблені комплекси вправ для тренування балансу та рівноваги;
5. Структуровані програми вправ поліпшення стану кістково-м'язової системи;
6. Вправи Тай-Чі;
7. Інші форми йоги;
8. Дієта — для контролю ваги або з високим протизапальним потенціалом.

Дослідження останніх років підтверджують протизапальний потенціал пребіотиків і пробіотиків для лікування ОА [55, 56]. Можливість їхнього впливу на склад кишкової мікробіоти розглядається як потенційна стратегія протизапальної терапії ОА і рекомендується для більшості

пацієнтів [57], насамперед враховуючи кількість інформації про сприятливий вплив певних видів мікробіоти на судинне старіння.

У разі призначення НПЗП слід виявляти особливу обережність. Їх застосування може викликати дисбаланс між синтезом протромботичних (тромбоксану) та антитромботичних (простацикліну) чинників за рахунок незбалансованої блокади циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2, що збільшує загальний судинний ризик і може призвести до гострих кардіоваскулярних подій. Призначення системних форм НПЗП не рекомендується пацієнтам із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком [58].

У недавньому аналізі кардіоваскулярних випадків, у разі використання НПЗП для лікування ОА і болю в спині вказується, що в пацієнтів похилого віку краще місцеві форми НПЗП (пластирі з НПЗП), але ризик гострого інфаркту міокарда виявився порівнянним із ризиком за перорального застосування [59]. Тому рекомендується приймати НПЗП, включаючи місцеві форми, з обережністю, передусім пацієнтам цієї категорії й особам із підвищеним ризиком розвитку ССЗ.

#### *Перспективи спільної профілактики ОА та ССЗ*

Результати проведених досліджень наочно демонструють, що ССЗ та ОА мають загальні патологічні механізми, такі як окислювальний і метаболічний стрес, молекулярні чинники ендотеліальної дисфункції, гіперліпідемія, а також системне та локальне судинне ремодельовання. Водночас встановлено, що ОА розвивається на тлі факторів ризику ССЗ та прогресує разом із їхнім накопиченням. Ці факти надають перспективи для успішної кардіоваскулярної профілактики та лікування ОА.

Дослідження показують, що аеробні навантаження протягом 30 хв на день 5 днів на тиждень, здатні знижувати рівень болю в суглобах і концентрацію вихідно підвищених атерогенних ліпідів, включаючи загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ і тригліцериди [33]. Дієта з обмеженням споживання холестерину та прийомом харчових добавок, які містять довголанцюгові жирні кислоти омега-3, також сприяє зменшенню рівня атерогенних ліпідів у пацієнтів з ОА та метаболічним синдромом [61]. Незважаючи на відсутність достовірної інформації щодо її впливу на розвиток та прогресування ОА, можна припустити, що фізичні вправи та дієта можуть відігравати ключову роль у спільній стратегії профілактики ССЗ та ОА.

Фармакологічні препарати також відіграють значну роль у боротьбі з ССЗ та ОА. У світлі актуальності проблеми ОА та ССЗ було створено фіксовану комбінацію амлодипіну та целекоксибу. Вона має системні протизапальні та вазодилатуючі ефекти, спеціально розроблена для терапії ОА та АГ [62].

Результати шестирічного проспективного дослідження (2004–2010 р.) є багатообіцяючими в контексті спільної профілактики ОА та АГ. Воно довело зниження частоти розвитку ОА у пацієнтів з АГ, які приймали  $\geq 3$  гіпотензивних препаратів (відношення шансів 0,4; 95 % довірчий інтервал: 0,1–1,0) [63]. В експериментальному дослідженні на моделі щурів, які страждають на ожиріння, було переконливо доведено, що лікування антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів еплереноном призводило до уповільнення ремодельовання тканин суглобів під впливом компонентів метаболічного синдрому [64].

Також ведуться дослідження потенційних ефектів бета-адреноблокаторів для лікування ОА. Наприклад, небіволол, відомий бета-адреноблокатор, знижує транскриптомну активність NF- $\kappa$ B у хондроцитах, яка перешкоджає розвитку ОА [65]. Таким чином, існує підстава припускати, що лікування кардіоваскулярної патології може надавати потенційну користь шляхом корекції факторів коморбідності та прямого впливу на тканини суглобів. Отже потрібні великі клінічні розробки, щоб оцінити ефективність спільної терапії ОА та ССЗ. Проте вже зараз зрозуміло, що активне управління коморбідними захворюваннями та факторами ризику їхнього розвитку здатне змінити хід прогресування ОА.

Існують припущення про потенційну користь статинів у терапії ОА. У низці експериментальних досліджень було показано, що аторвастатин здатний пригнічувати дисметаболічні ефекти ліпідів на тканині суглобів [66]. Передбачуваний позитивний вплив статинів на тканини суглобів пов'язаний із пригніченням перекисного окислення ліпідів, деяких внутрішньоклітинних сигнальних шляхів та апоптозу [67]. Унаслідок багатоцентрового дослідження встановлено, що прийом статинів знижує темпи звуження суглобової щілини на 46 % [68]. Утім, ключовим недоліком цієї праці є відсутність урахування дозування та використання різних препаратів статинів.

Неоднозначні результати були отримані у чотирирічному дослідженні, де брали участь 4 448 пацієнтів. Відповідно до нього, прийом статинів протягом більше п'яти років знижує ризик

розвитку болю в суглобах. Суперечності полягають у тому, що застосування аторвастатину знижує ймовірність виникнення симптомів ОА, тоді як прийом розувастатину збільшує [69].

Цікавим підходом до використання статинів у терапії ОА є внутрішньосуглобове введення симвастатину. Експериментальне дослідження довело, що у мишей, яким були проведені внутрішньокісткові ін'єкції симвастатинкон'югованого гідроґелю, відзначалося зниження тканинної експресії прозапальних цитокінів і ММП-13, а також збільшення експресії колагену 2 типу [70]. Ці експерименти та клінічні розробки надають основу для інтеграції стратегії гіполіпідемічної терапії, яка застосовується в кардіоваскулярній профілактиці, лікуванні ОА. Очевидно, що потрібне подальше вивчення терапевтичних властивостей різних режимів лікування, оптимальних доз різних молекул статинів та інших гіполіпідемічних препаратів із метою профілактики та лікування ОА.

## Висновки

Аналіз експериментальних, клінічних і великомасштабних досліджень дозволяє розглядати тканини суглобів як органи-мішені для низки кардіоваскулярних чинників. АГ, гіперліпідемія, ожиріння відносяться до найбільш значущих факторів ризику розвитку дегенеративних захворювань суглобів. У деяких дослідженнях первинне значення цих чинників у патогенезі ОА підтверджено.

Хоча характер зв'язку між ОА та ССЗ не до кінця зрозумілий, відомо, що симптоми ОА пов'язані з несприятливим перебігом ССЗ. У пацієнтів з обома станами ризик одного з них безпосередньо пов'язаний зі збільшенням ризику іншого. Подальше вивчення ролі супутніх захворювань у патогенезі ОА розширить розуміння інтеграції факторів серцево-судинного ризику. Розуміння значущості судинних аспектів ОА сприяє покращенню патогенетичних підходів у консервативному лікуванні.

Наразі існують підстави вважати, що активна корекція кардіоваскулярних факторів зі застосуванням нефармакологічних і фармакологічних методів може бути корисною для лікування ОА. Розвиток нових методик ранньої діагностики ризику декомпенсації ССЗ у пацієнтів із ОА є перспективним напрямом. Імуномодуючі цитокіни можуть бути найбільш ефективними маркерами для діагностики таких випадків.

Експериментальні дослідження підтверджують позитивний вплив  $\beta$ -блокаторів і блокаторів кальцієвих каналів на перебіг ОА. Аналіз публікацій підтверджує наявність цілої низки патогенетичних асоціацій ОА зі захворюваннями серцево-судинної системи, що слід урахувати під час ведення таких пацієнтів у клінічній практиці.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Mensah, G. A., Fuster, V., Murray, C. J. L., & Roth, G. A. (2023). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.*, 82(25), 2350-2473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007
2. Miao, Q., Zhang, Y., Miao, Q., Yang, X., Zhang, F., Yu, Y., & Li, D. (2020). Sudden death from ischemic heart disease while driving: Cardiac pathology, clinical characteristics, and countermeasures. *Medical Science Monitor*, 27. doi:10.12659/msm.929212
3. (2023). 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.*, 5(9), e508-e522. doi:10.1016/S2665-9913(23)00163-7
4. Englund, M. (2023). Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *Journal of Internal Medicine*, 293(6), 681-693. doi:10.1111/joim.13634
5. Geczy, Q. E., Thirumaran, A. J., Carroll, P. R., McLachlan, A. J., & Hunter, D. J. (2023). What is the most effective and safest non-steroidal anti-inflammatory drug for treating osteoarthritis in patients with comorbidities? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(10), 681-695. doi:10.1080/17425255.2023.2267424
6. Wang, H., Bai, J., He, B., Hu, X., & Liu, D. (2016). Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*, 6(1). doi:10.1038/srep39672
7. Berenbaum, F. (2011). Diabetes-induced osteoarthritis: From a new paradigm to a new phenotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(8), 1354-1356. doi:10.1136/ard.2010.146399
8. Birtwhistle, R., Morkem, R., Peat, G., Williamson, T., Green, M. E., Khan, S., & Jordan, K. P. (2015). Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: An epidemiologic cohort study from the Canadian primary care Sentinel surveillance network. *CMAJ Open*, 3(3), E270-E275. doi:10.9778/cmajo.20150018
9. Marshall, D. A., Liu, X., Barnabe, C., Yee, K., Faris, P. D., Barber, C., ... Lix, L. (2019). Existing comorbidities in people with osteoarthritis: A retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*, 9(11), e033334. doi:10.1136/bmjopen-2019-033334
10. Roubille, C., Coste, J., Sellam, J., Rat, A., Guillemin, F., & Roux, C. H. (2021). Association of baseline cardiovascular diseases with 5-Year knee and hip osteoarthritis progression in non-obese patients: Data from the KHOALA cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3353. doi:10.3390/jcm10153353
11. Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Pino, J., Mera, A., González-Gay, M. A., Gómez, R., ... Gualillo, O. (2019). Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical Pharmacology*, 165, 196-206. doi:10.1016/j.bcp.2019.03.030
12. Smith, K. B., & Smith, M. S. (2016). Obesity statistics. *Primary*



- Care: *Clinics in Office Practice*, 43(1), 121-135. doi:10.1016/j.pop.2015.10.001
13. Courties, A., Gualillo, O., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(11), 1955-1965. doi:10.1016/j.joca.2015.05.016
  14. Belluzzi, E., El Hadi, H., Granzotto, M., Rossato, M., Ramonda, R., Macchi, V., ... Favero, M. (2017). Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology*, 232(8), 1971-1978. doi:10.1002/jcp.25716
  15. Lee, B., Yang, S., Kwon, S., Choi, K., & Kim, W. (2019). Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: A cross-sectional nationwide survey study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 0. doi:10.2340/16501977-2561
  16. Niu, J., Clancy, M., Aliabadi, P., Vasani, R., & Felson, D. T. (2017). Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis & Rheumatology*, 69(6), 1194-1203. doi:10.1002/art.40087
  17. Wang, H., Bai, J., He, B., Hu, X., & Liu, D. (2016). Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*, 6(1). doi:10.1038/srep39672
  18. Cleveland, R., Alvarez, C., Schwartz, T., Losina, E., Renner, J., Jordan, J., & Callahan, L. (2019). The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: A community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(4), 593-602. doi:10.1016/j.joca.2018.12.008
  19. Misra, D., Fielding, R. A., Felson, D. T., Niu, J., Brown, C., & Nevitt, M. (2019). Risk of knee osteoarthritis with obesity, Sarcopenic obesity, and Sarcopenia. *Arthritis & Rheumatology*, 71(2), 232-237. doi:10.1002/art.40692
  20. Suh, D., Han, K., Hong, J., Park, J., Bae, J., Moon, Y., & Kim, J. (2016). Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: A cross-sectional study using the fifth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(4), 605-611. doi:10.1016/j.joca.2015.10.011
  21. Hawker, G. A., Croxford, R., Bierman, A. S., Harvey, P. J., Ravi, B., Stanaitis, I., & Lipscombe, L. L. (2014). All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: A population based cohort study. *PLoS ONE*, 9(3), e91286. doi:10.1371/journal.pone.0091286
  22. Rushton, C., & Kadam, U. (2014). Impact of non-cardiovascular disease comorbidity on cardiovascular disease symptom severity: A population-based study. *International Journal of Cardiology*, 175(1), 154-161. doi:10.1016/j.ijcard.2014.05.001
  23. Prior, J. A., Jordan, K. P., & Kadam, U. T. (2014). Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis Co-morbidity and physical health: A population-based study. *Rheumatology*, 53(10), 1794-1802. doi:10.1093/rheumatology/keu175
  24. Haywood, L., McWilliams, D. F., Pearson, C. I., Gill, S. E., Ganesan, A., Wilson, D., & Walsh, D. A. (2003). Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(8), 2173-2177. doi:10.1002/art.11094
  25. Dahaghin, S., Bierma-Zeinstra, S. M., Koes, B. W., Hazes, J. M., & Pols, H. A. (2007). Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(7), 916-920. doi:10.1136/ard.2005.045724
  26. Cominacini, L., Rigoni, A., Pasini, A. F., Garbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., ... Sawamura, T. (2001). The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *Journal of Biological Chemistry*, 276(17), 13750-13755. doi:10.1074/jbc.m010612200
  27. Nishimura, S., Akagi, M., Yoshida, K., Hayakawa, S., Sawamura, T., Munakata, H., & Hamanishi, C. (2004). Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) binding to lectin-like ox-LDL receptor-1 (LOX-1) in cultured bovine articular chondrocytes increases production of intracellular reactive oxygen species (ROS) resulting in the activation of NF- $\kappa$ B. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12(7), 568-576. doi:10.1016/j.joca.2004.04.005
  28. Hashimoto, K., Mori, S., Oda, Y., Nakano, A., Sawamura, T., & Akagi, M. (2016). Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 45(5), 412-422. doi:10.3109/03009742.2015.1135979
  29. Farnaghi, S., Prasad, I., Cai, G., Friis, T., Du, Z., Crawford, R., ... Xiao, Y. (2016). Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *The FASEB Journal*, 31(1), 356-367. doi:10.1096/fj.201600600r
  30. Choi, W., Lee, G., Song, W., Koh, J., Yang, J., Kwak, J., ... Chun, J. (2019). The CH25H-CYP7B1-ROR $\alpha$  axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature*, 566(7743), 254-258. doi:10.1038/s41586-019-0920-1
  31. De Munter, W., Geven, E., Blom, A., Walgreen, B., Helsen, M., Joosten, L., ... Van Lent, P. (2017). Synovial macrophages promote TGF- $\beta$  signaling and protect against influx of S100A8/S100A9-producing cells after intra-articular injections of oxidized low-density lipoproteins. *Osteoarthritis and Cartilage*, 25(1), 118-127. doi:10.1016/j.joca.2016.07.020
  32. Harrison, C., Henderson, J., Miller, G., & Britt, H. (2016). The prevalence of complex multimorbidity in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 40(3), 239-244. doi:10.1111/1753-6405.12509
  33. Pastraigus, C., Ancuta, C., Miu, S., Ancuta, E., & Chiriac, R. (2012). Knee osteoarthritis, dyslipidemia syndrome and exercise. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 116(2), 481-486.
  34. Anyfanti, P., Gkaliagkousi, E., Triantafyllou, A., Koletsos, N., Gavriilaki, E., Galanopoulou, V., ... Douma, S. (2020). Hypertension in rheumatic diseases: Prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *Journal of Human Hypertension*, 35(5), 419-427. doi:10.1038/s41371-020-0348-y
  35. Wallace, I. J., Worthington, S., Felson, D. T., Jurmain, R. D., Wren, K. T., Majanen, H., ... Lieberman, D. E. (2017). Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(35), 9332-9336. doi:10.1073/pnas.1703856114
  36. Pengpid, S., & Peltzer, K. (2017). Multimorbidity in chronic conditions: Public primary care patients in four Greater Mekong countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(9), 1019. doi:10.3390/ijerph14091019
  37. Ching, K., Houard, X., Berenbaum, F., & Wen, C. (2021). Hypertension meets osteoarthritis — revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 533-549. doi:10.1038/s41584-021-00650-x
  38. Xie, Y., Zhou, W., Zhong, Z., Zhao, Z., Yu, H., Huang, Y., & Zhang, P. (2020). Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 40(2), 711-724. doi:10.1007/s10067-020-05216-y
  39. Bally, M., Dendukuri, N., Rich, B., Nadeau, L., Helin-Salmivaara, A., Garbe, E., & Brophy, J. M. (2017). Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian

- meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, j1909. doi:10.1136/bmj.j1909
40. Krotz, F., & Struthmann, L. (2010). A review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID Diclofenac. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, 10(1), 53-65. doi:10.2174/187152910790780041
  41. Stewart, R. A., Held, C., Hadziosmanovic, N., Armstrong, P. W., Cannon, C. P., Granger, C. B., ... White, H. D. (2017). Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1689-1700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017
  42. Atiqzaman, M., Karim, M. E., Kopec, J., Wong, H., & Anis, A. H. (2019). Role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: A longitudinal study. *Arthritis & Rheumatology*, 71(11), 1835-1843. doi:10.1002/art.41027
  43. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
  44. Ungprasert, P., Srivali, N., & Thongprayoon, C. (2015). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Cardiology*, 39(2), 111-118. doi:10.1002/clc.22502
  45. Cooper, C., Chapurlat, R., Al-Daghri, N., Herrero-Beaumont, G., Bruyère, O., Rannou, F., ... Reginster, J. (2019). Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs & Aging*, 36(S1), 15-24. doi:10.1007/s40266-019-00660-1
  46. Majeed, M. H., Ali, A. A., & Khalil, H. A. (2019). A review of the pharmacological management of chronic pain in patients with heart failure. *Innov Clin Neurosci*, 16(11), 25-27.
  47. Ungprasert, P., Srivali, N., & Kittanamongkolchai, W. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 26(9), 685-690. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.012
  48. Hu, Y., Yelehe-Okouma, M., Ea, H., Jouzeau, J., & Reboul, P. (2017). Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine*, 84(1), 15-20. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.029
  49. Gehlken, C., Suthahar, N., Meijers, W. C., & De Boer, R. A. (2018). Galectin-3 in heart failure. *Heart Failure Clinics*, 14(1), 75-92. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.009
  50. Zhong, X., Qian, X., Chen, G., & Song, X. (2019). The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46(3), 197-203. doi:10.1111/1440-1681.13048
  51. Wu, C., Lv, Z., Li, X., Zhou, X., Mao, W., & Zhu, M. (2021). Galectin-3 in predicting mortality of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *The Heart Surgery Forum*, 24(2), E327-E332. doi:10.1532/hcf.3547
  52. De Lange-Brokaar, B., Ioan-Facsinay, A., Van Osch, G., Zuurmond, A., Schoones, J., Toes, R., ... Kloppenburg, M. (2012). Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: A review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(12), 1484-1499. doi:10.1016/j.joca.2012.08.027
  53. Chou, W., Tsai, K., Hsieh, P., Wu, C., Jou, I., Tu, Y., & Ma, C. (2021). Galectin-3 facilitates inflammation and apoptosis in chondrocytes through upregulation of the <sc>TLR</sc>-mediated oxidative stress pathway in <sc>TC28a2</sc> human chondrocyte cells. *Environmental Toxicology*, 37(3), 478-488. doi:10.1002/tox.23414
  54. Bannuru, R., Osani, M., Vaysbrot, E., Arden, N., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S., ... McAlindon, T. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578-1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011
  55. Lei, M., Guo, C., Wang, D., Zhang, C., & Hua, L. (2017). The effect of probiotic lactobacillus casei Shirota on knee osteoarthritis: A randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Beneficial Microbes*, 8(5), 697-704. doi:10.3920/bm2016.0207
  56. Arora, V., Singh, G., O-Sullivan, I., Ma, K., Natarajan Anbazhagan, A., Votta-Velis, E. G., ... Im, H. (2021). Gut-microbiota modulation: The impact of the gut-microbiota on osteoarthritis. *Gene*, 785, 145619. doi:10.1016/j.gene.2021.145619
  57. Hao, X., Shang, X., Liu, J., Chi, R., Zhang, J., & Xu, T. (2021). The gut microbiota in osteoarthritis: Where do we stand and what can we do? *Arthritis Research & Therapy*, 23(1). doi:10.1186/s13075-021-02427-9
  58. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. (2013). *The Lancet*, 382(9894), 769-779. doi:10.1016/s0140-6736(13)60900-9
  59. Minhas, D., Nidhaan, A., & Husni, M. E. (2023). Recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease risk. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 49(1), 179-191. doi:10.1016/j.rdc.2022.08.006
  60. Kikuchi, S., Togo, K., Ebata, N., Fujii, K., Yonemoto, N., Abraham, L., & Katsuno, T. (2021). Database analysis on the relationships between nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment variables and incidence of acute myocardial infarction in Japanese patients with osteoarthritis and chronic low back pain. *Advances in Therapy*, 38(3), 1601-1613. doi:10.1007/s12325-021-01629-6
  61. Thomas, S., Browne, H., Mobasheri, A., & Rayman, M. P. (2018). What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology*, 57(suppl\_4), iv61-iv74. doi:10.1093/rheumatology/key011
  62. Angeli, F., Trapasso, M., Signorotti, S., Verdecchia, P., & Reboldi, G. (2018). Amlodipine and celecoxib for treatment of hypertension and osteoarthritis pain. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(11), 1073-1084. doi:10.1080/17512433.2018.1540299
  63. Lo, G. H., McAlindon, T. E., Katz, J. N., Driban, J. B., Price, L. L., Eaton, C. B., ... Suarez-Almazor, M. E. (2017). Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clinical Rheumatology*, 36(9), 2121-2128. doi:10.1007/s10067-017-3656-z
  64. Deng, C., Bianchi, A., Presle, N., Moulin, D., Koufany, M., Guillaume, C., ... Pizard, A. (2017). Eplerenone treatment alleviates the development of joint lesions in a new rat model of spontaneous metabolic-associated osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 315-316. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210700
  65. Li, Z., Liu, B., Zhao, D., Wang, B., Liu, Y., Zhang, Y., ... Li, B. (2017). Protective effects of Nebivolol against interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )-induced type II collagen destruction mediated by matrix metalloproteinase-13 (MMP-13). *Cell Stress and Chaperones*, 22(6), 767-774. doi:10.1007/s12192-017-0805-x
  66. Gierman, L. M., Kühnast, S., Koudijs, A., Pieterman, E. J., Kloppenburg, M., Van Osch, G. J., ... Zuurmond, A. (2013). Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE\*3Leiden. CETP mice—a translational model for atherosclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(5), 921-927. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203248
  67. Hosseinzadeh, A., Bahrapour Juybari, K., Kamarul, T., & Sharifi, A. M. (2019). Protective effects of atorvastatin on high glucose-induced oxidative stress and mitochondrial apoptotic signaling pathways in cultured chondrocytes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 75(2), 153-162. doi:10.1007/

s13105-019-00666-8

68. Haj-Mirzaian, A., Mohajer, B., Guermazi, A., Conaghan, P. G., Lima, J. A., Blaha, M. J., ... Demehri, S. (2019). Statin use and knee osteoarthritis outcome measures according to the presence of Heberden nodes: Results from the osteoarthritis initiative. *Radiology*, 293(2), 396-404. doi:10.1148/radiol.2019190557
69. Veronese, N., Koyanagi, A., Stubbs, B., Cooper, C., Guglielmi, G., Rizzoli, R., ... Reginster, J. (2019). Statin use and knee osteoarthritis outcomes: A longitudinal cohort study. *Arthritis Care & Research*, 71(8), 1052-1058. doi:10.1002/acr.23735
70. Tanaka, T., Matsushita, T., Nishida, K., Takayama, K., Nagai, K., Araki, D., ... Kuroda, R. (2019). Attenuation of osteoarthritis progression in mice following intra-articular administration of simvastatin-conjugated gelatin hydrogel. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13(3), 423-432. doi:10.1002/term.2804

Стаття надійшла до редакції 29.04.2024

---

## OSTEOARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASES: ETIOLOGICAL AND CLINICAL-PATHOGENETIC RELATIONSHIPS, TREATMENT AND PREVENTION

O. M. Korzh<sup>1</sup>, I. V. Korzh<sup>2</sup><sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Ukraine<sup>2</sup> Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Olexii Korzh, MD, Prof.: om.korzh@knu.edu.ua

✉ Iryna Korzh, MD, PhD: ikorzh@ukr.net