



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПІДЛУБНА АННА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.728.3-002-06:616.12-008.331.1-056.257-085]-055.2-048.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГОНАРТРИТУ У ЖІНОК
З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ
У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

А. М. Підлубна

Науковий керівник – **Фуштей Іван Михайлович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2024

АНОТАЦІЯ

Підлубна А. М. Оптимізація лікування гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою у практиці сімейного лікаря. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Мета роботи: підвищення ефективності діагностики та лікування гонартриту (ГА) у жінок з гіпертонічною хворобою (ГХ) та надлишковою масою (НМ) шляхом визначення особливостей клінічних проявів, стану внутрішньо серцевої гемодинаміки та ремоделювання міокарду, вивчення активації прозапальних цитокінів в поєднанні з нейрогуморальними факторами жирової тканини та оптимізації схеми комплексного лікування.

На першому етапі дослідження, на базі ревматологічного відділення міської КНП «Міська лікарні №10» ЗМР (м. Запоріжжя), за умови інформованої згоди, проспективно було обстежено 198 жінок, що у період 2018-2020 років знаходилися на стаціонарному лікуванні. Середній вік обстежених $62,6 \pm 1,9$ року, давність захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. У 82,8% випадків ГА поєднувався з остеохондрозом поперекового, грудного і шийного відділу хребта та у 27,2% – інших суглобів. Другий етап катamnестичного дослідження було проведене на базі кабінету сімейного лікаря другої амбулаторії КНП «ЦПМСД №9» ЗМР (м. Запоріжжя) у період 2019-2021 роки. Чисельність хворих на катamnестичному етапі складала 134 жінки. З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки на першому етапі дослідження були поділені на три групи. У

першу групу (Г1) було включено 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки з ГА та супутньою ГХ, у третю (Г3) групу – 65 жінок хворих на ГА із супутніми ГХ та НМ. Через об'єктивні причини (зміна постійного місця проживання, відмова від продовження участі у дослідженні та ін.) з загального контингенту було виключено 64 жінки. Таким чином на другому етапі дослідження чисельність сформованих груп рівномірно знизилась та становила 36 жінок у Г1, 57 жінок у Г2 та 41 жінка у Г3.

В дослідженні використано клінічний, інструментальний, лабораторний та статистичний методи.

Дослідження проведено у два етапи.

Протягом першого – *стаціонарного етапу* – всі хворі жінки контингенту дослідження проходили стандартне загально клінічне обстеження (що включало фізикальне обстеження, збір анамнестичних даних, їх аналіз), а також дослідження із використанням зазначених інструментальних та лабораторних методів. За результатами даного етапу було оптимізовано програму терапії жінок хворих на ГА із супутніми ГХ та НМ, а отримані дані слугували референтними для подальшої оцінки ефективності запропонованих терапевтичних втручань.

Другий – *катамнестичний етап* – включав оцінку ефективності застосування оптимізованої програми терапії після виписки зі стаціонару в умовах амбулаторії сімейної медицини та був здійснений шляхом аналізу динаміки клінічної картини ГА, змін прооксидантної та антиоксидантної систем, рівня С-реактивного протеїну (С-РП), змін цитокінової ланки та ліпідного спектру крові.

На першому етапі було визначено особливості клінічних проявів ГА у жінок з ГХ та НМ. Зокрема, за результатами загально-клінічного обстеження, альгофункціонального та артросонографічного досліджень уражених суглобів зазначеного контингенту хворих було встановлено

достовірне ($p < 0,05$) погіршення клінічної симптоматики у жінок з поєднаним перебігом ГА з ГХ та НМ, відносно ізольованого перебігу ГА, за такими показниками: біль при активних і пасивних рухах та пальпації, відчуттями скутості, наявності крепітації та припухлості суглобів. За результатами опитування за шкалами WOMAC та Lequesne виявлено, що поєднаний перебіг ГА з ГХ та НМ супроводжується підвищенням інтенсивності болю, зниженням рухливості та збільшенням функціональної недостатності, які посилюються по мірі приєднання супутньої патології та зі збільшенням стадії ГА. Встановлена наявність кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами ГА, артросонографічними даними та індексу маси тіла (ІМТ). Характеристики больового синдрому, пов'язаного із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та функціональності суглобів достовірно посилювались із підвищенням стадії ГА, приєднання коморбідної патології та збільшенням ІМТ. Також, аналіз артросонографічної картини перебігу ГА дозволив об'єктивно підтвердити факт значно більшого погіршення структурної та функціональної складової картини стану колінних суглобів у жінок з ГХ та НМ порівняно з ізольованим перебігом ГА.

Виявлено особливості та оцінено стан внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у жінок з ГА, ГХ та НМ. Зокрема було встановлено, що для жінок Г2 та Г3 характерне зростання об'ємів лівого та правого передсердь (ЛП і ПП), а також діаметрів ЛП, що з достовірністю $p < 0,001$ відрізняється від аналогічних показників в Г1. При цьому діаметр і об'єм ЛП у хворих Г3 були достовірно більшими ($p < 0,001$) порівняно з хворими жінками Г2. У хворих жінок Г2 та Г3 виявлені достовірно більші кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний діаметри (КСД та КДД) і об'єми лівого шлуночка (ЛШ), порівняно з Г1 ($p < 0,001$). За результатами оцінки показників фракції викиду (ФВ) встановлено, що зазначений показник у хворих жінок Г2 був достовірно нижчим ніж у Г1

($p < 0,001$). При цьому жінки Г3 мали достовірно нижчу ФВ ніж Г2 ($p < 0,01$). Показники передньо-заднього вкорочення волокон міокарда (ПЗВМ) і швидкості циркулярного вкорочення волокон міокарда (ШЦВМ) були нижчими у хворих жінок як Г2, так і Г3, порівняно з Г1 ($p < 0,001$). Наявність НМ у хворих Г3 негативно впливало на скоротливу здатність міокарда, про що свідчили достовірно нижчі значення ПЗВМ і ШЦВМ порівняно з хворими Г2 ($p < 0,01$). Окремо було встановлено, що у переважної більшості хворих Г3 (77,54%) і більше половини жінок Г2 (53,42%) мала місце гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка не була присутня у Г1. Нормальну геометрію ЛШ не мала жодна жінка Г3 та мали лише 2 жінки (2,22%) Г2, тоді як Г1 нормальна геометрія ЛШ встановлена у 81,26% обстежених. Переважаючими типами ремоделювання в Г2 були концентрична гіпертрофія (45,56%) і концентричне ремоделювання (42,22%), а у Г3 переважали більш несприятливі варіанти ремоделювання ЛШ: концентрична (64,06%) і ексцентрична (16,88%) гіпертрофія.

Вивчено вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез ГА у жінок з ГХ та НМ. Так, встановлено достовірне перевищення в сироватці крові хворих усіх сформованих груп концентрації ІЛ-1 β у порівнянні з референсними значеннями методики визначення: в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 – 3,7 рази та в Г3 – 4,8 рази. Тотожна тенденція зберіглась і у показниках концентрації ІЛ-6: в Г1 перевищення референсних значень у 2,5 рази, в Г2 – 3,5 рази та в Г3 – 3,7 рази. Показники ІЛ-10 були майже не змінними та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень. При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 β и ІЛ-6, та не значна ІЛ-10. Крім цього було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з НМ в Г3, $r=0,61$ ($p < 0,05$). Окремо було

визначено показники лептину у сироватці крові обстежених груп. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Показник концентрації фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) у хворих Г3 був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$), однак, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r=0,54$, $p < 0,05$). Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводило до активізації ГА у поєднанні з НМ. Також була виявлена наявність кореляції між рівнями ФНП- α та лептину у хворих з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r=0,54$, $p < 0,05$), що доводить роль системного запалення у патогенезі ГА у хворих з НМ.

Ефективно оптимізовано програму терапії ГА у жінок з ГХ та НМ. Зокрема встановлено, що додавання до стандартної терапії Розувастатину у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж від 1 місяця (для Г2) до 3 місяців (для Г3) дозволило підвищити ефективність лікування, зменшити інтенсивність і тривалість суглобового больового синдрому та значно покращило функціональну спроможність суглобів. Також, її застосування у комплексному лікуванні жінок хворих на ГА у поєднанні з ГХ та НМ сприяло достовірному зменшенню частки хворих жінок з обмеженням рухів в Г2 та Г3 на 62,21% та 52,12%, із вираженими больовими проявами при активних рухах на 24,89% та 52,12% та із припухлостями суглобів на

13,8% та 12,65%, відповідно, що свідчить про ефективність додавання до базисної терапії запропонованого типу препаратів. Призначення запропонованого лікувального комплексу в рамках оптимізованої програми терапії призвело до зменшення вмісту ІЛ-6 в Г2 та Г3 в 3,64 рази та 1,36 рази, С-РП в 1,97 рази та 1,12 рази, а також збільшення ІЛ-10 в 3,57 рази та 1,62 рази, відповідно.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що вперше було визначено роль системного запалення у патогенезі ГА у хворих на ГХ та НМ, зокрема встановлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та концентрацією лептину у сироватці хворих, який, у свою чергу, впливаючи на хондроцити спричиняє їх деградацію та, таким чином, обумовлює підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА; вперше визначено стан внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у сформованого контингенту хворих, зокрема доведено, що ГХ та НМ достовірно пов'язані із зниженням систолічної функції ЛШ, збільшенням кінцево-систолічних і кінцево-діастолічних розмірів та об'ємів, формуванням прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ у хворих на ГА, що має виняткове значення у контексті лікувально-реабілітаційних заходів; розширено уявлення щодо наявності кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами ГА, артросонографічними даними та ІМТ, зокрема встановлено що, характеристики больового синдрому, пов'язаного із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та функціональності суглобів достовірно посилювались із підвищенням стадії ГА, приєднанням коморбідної патології, ГХ та збільшенням ІМТ.

Практична значущість одержаних результатів полягає у тому, що було визначено цитокиновий профіль у жінок хворих на ГА в залежності від спектру супутньої патології, зокрема встановлено, що поєднання

запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі, що дозволило сформулювати пріоритетні напрямки для фармакологічної корекції в рамках оптимізованої програми терапії; оптимізовано програму терапії ГА, яка базується на принципах персоніфікованої медицини та включає в себе підбор специфічного варіанту фармакологічного лікування в залежності від спектру коморбідної патології, а також надання рекомендацій щодо дієтотерапії та модифікації способу життя, що дозволило суттєво підвищити ефективність лікування зазначеного контингенту хворих.

Публікації результатів дослідження. Результати відображено у 8 публікаціях, із них 4 статі, серед яких 3 статті – у фахових наукових виданнях України, в тому числі 1 стаття в журналі, що індексується наукометричною базою Web of Science, та 2 статті у журналі, що індексується наукометричною базою Scopus, а також 1 стаття – у закордонному виданні (Польща); 4 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 5 робіт – без співавторів.

Ключові слова: *артрит, гонартрит, гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, надлишкова вага, ожиріння, коморбідність, нейрогуморальні порушення, цитокіновий профіль, біомаркери, ультрасонографія, кардіоваскулярний ризик, кардіальне ремоделювання.*

ANNOTATION

Pidlubna A. M. Optimizing the treatment of gonarthrosis in women with hypertension and body mass excess in the practice of a general practitioner. – Qualified scientific work as the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 Health care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Purpose of work is to increase the effectiveness of the treatment of gonarthrosis (GA) in women with hypertension (HTN) and body mass excess (BME) in the clinical practice of a general practitioner by determining the characteristics of clinical manifestations, the state of intracardiac hemodynamics and myocardial remodeling, indicators of proinflammatory and neurohumoral factors and optimizing the therapy scheme.

The study was carried out in two stages. At the first stage, on the basis of the rheumatology department of «City Hospital № 10» (Zaporizhzhia, Ukraine), subject to informed consent, 198 women who were hospitalized in the period 2018-2020 were prospectively examined. The follow-up study of the second stage (2019-2021) was carried out at the outpatient department of the «Primary Health Care Center № 9» (Zaporizhzhia, Ukraine). At the follow-up stage, 134 women were examined.

In order to analyze the influence of comorbid pathology on the course of the main disease, all examined women were divided into three groups. The first group (G1) included 59 women with GA symptoms without accompanying pathology (36 women at the second stage of the study); the second group (G2) included 74 women with GA and HTN (53 women at the second stage); the third group (G3) included 65 women with GA, HTN and BME (41 women at the second stage).

Clinical, instrumental, laboratory and statistical methods were used in the research.

The study was carried out in two stages.

During the first – inpatient stage – all women of the research contingent underwent a standard general clinical examination (which included a physical examination, collection of anamnestic data, their analysis), as well as research using the specified instrumental and laboratory methods. Based on the results of this stage, the program of therapy for women with GA with concomitant HTN and BME was optimized, and the obtained data served as a reference for further evaluation of the effectiveness of the proposed therapeutic interventions.

The second – catamnetic stage – included the evaluation of the effectiveness of the application of the optimized therapy program after discharge from the hospital within the ambulatory department and was carried out by analyzing the dynamics of the clinical picture of GA, changes in the pro-oxidant and antioxidant systems, the level of C-RP, changes in the cytokine link and blood lipid spectrum.

The peculiarities of clinical manifestations of GA in women with HTN and BME have been determined. In particular, according to the results of a general clinical examination, algofunctional and arthrosonographic studies of the affected joints of the formed contingent of patients, a significant ($p<0.05$) worsening of clinical symptoms was established in women with a combined course of GA with HTN and BME, relative to the isolated course of GA, according to the following indicators: pain during active and passive movements and palpation, feelings of stiffness, presence of crepitus and swelling of the joints.

According to the results of the WOMAC and Lequesne scale survey, it was found that the combined course of GA with HTN and BME is accompanied by an increase in pain intensity, a decrease in mobility and an increase in functional disability, which increase with the addition of concomitant pathology and with an increase in the stage of GA.

Correlation relationships between clinical manifestations of GA, arthrosonographic data, and body mass index (BMI) have been established. The characteristics of the pain syndrome associated with physical exertion, impaired mobility and functionality of the joints significantly increased with increasing stage of GA, the addition of comorbid pathology, and an increase in BMI.

In addition, the analysis of the arthrosonographic picture of the course of GA made it possible to objectively confirm the fact of a significantly greater deterioration of the structural and functional component of the picture of the condition of the knee joints in women with HTN and BME compared to the isolated course of GA.

Features of intracardiac hemodynamics and myocardial remodeling in women with HA, HTN and BME were identified and assessed. In particular, it was established that G2 and G3 women are characterized by an increase in the volumes of the left and right atria, as well as the diameters of the left ventricle, which differs with the reliability of $p < 0.001$ from similar indicators in G1.

At the same time, the diameter and volume of the left atrium in G3 patients were significantly greater ($p < 0.001$) compared to G2 patients. In patients with G2 and G3, significantly larger end systolic and diastolic diameters and volumes of the left ventricle were found, compared to G1 ($p < 0.001$).

According to the results of the evaluation of the indicators of the ejection fraction, it was established that the indicated indicator in sick women G2 was significantly lower than in G1 ($p < 0.001$).

At the same time, G3 women had a significantly lower ejection fraction than G2 ($p < 0.01$). Indicators of anterior-posterior shortening of myocardial fibers and speed of circular shortening of myocardial fibers were lower in patients with both G2 and G3 compared to G1 ($p < 0.001$).

The presence of BME in G3 patients had a negative effect on the contractility of the myocardium, which was evidenced by significantly lower values of these indicators compared to G2 patients ($p < 0.01$). Separately, it was

established that the vast majority of G3 patients (77.54%) and more than half of G2 women (53.42%) had hypertrophy of the left ventricle, which was not present in G1.

None of the G3 women had normal geometry of the left ventricle, and only 2 women (2.22%) had G2, while G1 normal geometry of the left ventricle was established in 81.26% of the examined. Predominant types of remodeling in G2 were concentric hypertrophy (45.56%) and concentric remodeling (42.22%), and in G3 more unfavorable variants of left ventricular remodeling prevailed: concentric (64.06%) and eccentric (16.88%) hypertrophy.

The influence of pro-inflammatory cytokines and neurohumoral factors of adipose tissue on the pathogenesis of GA in women with HTN and BME was studied. Thus, a significant increase in the concentration of IL-1 β in the blood serum of patients of all formed groups was established in comparison with the reference values of the determination method: in G1, the concentration was 2.7 times higher, in G2 – 3.7 times, and in G3 – 4.8 times.

The same trend was observed in IL-6 concentration indicators: in G1, the reference values were exceeded by 2.5 times, in G2 – 3.5 times, and in G3 – 3.7 times. Indicators of IL-10 were almost unchanged and did not exceed the normative level in G1 and G2. At the same time, a significant (up to $p < 0.001$ in G3) difference in the growth of IL-1 β and IL-6 concentrations, but not significant IL-10, was established. In addition, a significant ($p < 0.001$) increase in the level of C-RP was found in all groups of subjects.

A medium-strength direct correlation was also established between C-RP levels and BMI indicators in women with BME in G3, $r=0.61$ ($p < 0.05$). Leptin levels in the blood serum of the examined groups were determined separately. If in G1 and G2 their increase was not reliable ($p > 0.05$), then in G3 this indicator was increased 3.2 times ($p < 0.001$) relative to the reference age norms for women.

The level of TNF- α concentration in G3 patients was significantly higher in comparison with the reference values ($p < 0.05$), however, in this group no

significant differences were found from G1 and G2. That is, the growth of TNF- α was not significant, but at the same time, when evaluating the obtained results, a direct correlation of medium strength was obtained between the levels of TNF- α and BMI in women with BME from G3 ($r=0.54$, $p<0.05$).

Therefore, in the examined patients, an increase in the production of TNF- α in blood serum was found, which is a systemic inflammatory response and leads accompanied to the activation of GA in combination with BME. A correlation was also found between the levels of TNF- α and leptin in patients with G3 and a direct strong correlation was established: ($r=0.54$, $p<0.05$), which proves the role of systemic inflammation in the pathogenesis of GA in patients with from BME.

The program of GA therapy in women with HTN and BME has been effectively optimized. In particular, it was established that the addition to standard therapy of Rosuvastatin at a dose of 20 mg/day for 3 months and a solution of Arginine hydrochloride 4.2% 100 ml for 10 infusions with subsequent transition to an oral solution of Arginine aspartate in a dose of 5 ml four times a day for 1 month (for G2) to 3 months (for G3) made it possible to increase the effectiveness of the treatment, reduce the intensity and duration of the joint pain syndrome and significantly improve the functional capacity of the joints.

Also, its use in the complex treatment of women with GA in combination with HTN and BME contributed to a significant decrease in the proportion of sick women with movement restriction in G2 and G3 by 62.21% and 52.12%, with pronounced pain during active movements by 24.89% and 52.12% and with swelling of the joints by 13.8% and 12.65%, respectively, which indicates the effectiveness of adding the proposed type of drugs to the basic therapy. The appointment of the proposed treatment complex as part of an optimized therapy program led to a decrease in the content of IL-6 in G2 and G3 by 3.64 times and 1.36 times, C-RP by 1.97 times and 1.12 times, as well as an increase in IL-10 by 3.57 times and 1.62 times, respectively.

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time, the role of systemic inflammation in the pathogenesis of GA in patients with HTN and BME was determined, in particular, a direct correlation was established between BMI and the concentration of leptin in the serum of patients, which, in turn, affecting chondrocytes causes their degradation and, thus, causes an increase in the synthesis of IL-1 β , IL-6, and TNF- α as mediators of inflammatory and destructive processes in the cartilage tissue of joints in GA.

For the first time, the state of intracardiac hemodynamics and remodeling of the myocardium in the formed contingent of patients was determined, in particular, it was proven that HTN and BME are reliably associated with a decrease in the systolic function of the left ventricle, an increase in end-systolic and end-diastolic sizes and volumes, the formation of prognostic unfavorable types of left ventricle remodeling in patients with GA, which is of exceptional importance in the context of treatment and rehabilitation measures.

Expanded understanding of the presence of correlational relationships between the clinical manifestations of GA, arthrosonographic data and BMI, in particular, the characteristics of pain syndrome associated with physical exertion, impaired mobility and functionality of the joints were reliably increased with increasing stage of GA, the addition of comorbid pathology and an increase in BMI.

The practical significance of the obtained results lies in the fact that the cytokine profile of mononuclear cells in women with GA was determined, depending on the spectrum of accompanying pathology, in particular, it was established that the combination of inflammatory and destructive changes in the joints in HA with an increase in body weight and an increase in blood pressure creates conditions for the development of severe immunological disorders in the body, which allowed to formulate priority directions for pharmacological correction within the framework of an optimized therapy program; the GA therapy program was optimized, which is based on the principles of personalized

medicine and includes the selection of a specific variant of pharmacological treatment depending on the spectrum of comorbid pathology, as well as the provision of recommendations for diet therapy and lifestyle modification, which allowed to significantly increase the effectiveness of the treatment of the specified contingent of patients.

Publications. The results are reflected in 9 publications, including 4 articles, including 3 articles in specialized scientific publications of Ukraine (1 of them in the journal indexed by Web of Science database and 2 of them in the journal indexed by Scopus database), as well as 1 article in a foreign publication (Poland); 5 theses reports; 6 works – without co-authors.

Key words: *arthritis, gonarthritis, hypertension, arterial hypertension, overweight, obesity, comorbidity, neurohumoral disorders, cytokine profile, biomarkers, ultrasonography, cardiovascular risk, cardiac remodeling.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9) (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
2. Pidlubna A. M. Assessment of the state of intracardiac hemodynamics and myocardial remodeling in women with gonarthritis, hypertension and overweight. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. № 11 (7). P. 185-194. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.017> (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
3. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2022. № 1. С. 27-31. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.5) (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
4. Pidlubna A. M., Gapon K. V. Dynamics of clinical manifestations of gonarthritis in women with hypertension and body mass excess under the influence of complex therapy. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, № 6. С. 506-510. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.287455> (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
5. Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Актуальні питання клінічної медицини : тези XV Всеукр. наук.-практ. конф. молод. вч. з міжн. уч. Запоріжжя, 19 листопада, 2021*. С. 226-228. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)
6. Підлубна А. М. Показники прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня*

фармакологічна корекція : мат. наук.-практ. конф. з міжн. уч. 16 листопада 2023р., м. Харків. С. 377-378. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

7. Підлубна А. М. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом оптимізованої програми фармакологічної терапії у хворих на гонартрит. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч. 17 листопада 2023р., м. Харків. С. 56-57. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

8. Підлубна А. М. Комплексна терапія гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Медична наука – 2023* : мат. Всеук. наук.-практ. конф. мол. вч. 01 грудня 2023р., м. Полтава. С. 36-37. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ФАКТОРІВ РИЗИКУ, КОМОРБІДНОСТІ, МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ПІДХОДІВ ДО ТЕРАПІЇ ГОНАРТРИТУ	29
1.1 Актуальні відомості щодо поширеності, факторів ризику та особливостей перебігу остеоартриту	29
1.2 Особливості перебігу остеоартриту із коморбідною патологією	34
1.3 Сучасні методи діагностики та прогнозування перебігу остеоартриту	39
1.4 Сучасні підходи до терапії дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів	44
1.5 Актуальні відомості щодо застосування L-аргініну у комплексному лікуванні хворих на поєднану патологію із гіпертонічною хворобою	52
1.6 Сучасні відомості щодо використання розувастатину у лікуванні хворих на поєднану патологію із гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГОНАРТРИТУ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ	65

РОЗДІЛ 4	ОЦІНКА	СТАНУ	ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ	
	ГЕМОДИНАМІКИ	І	РЕМОДЕЛЮВАННЯ	МІОКАРДУ У
	ЖІНОК	З	ГОНАРТРИТОМ,	ГІПЕРТОНІЧНОЮ
	ХВОРОБОЮ	ТА	НАДЛИШКОВОЮ	МАСОЮ
				80
РОЗДІЛ 5	ПОКАЗНИКИ	ПРОЗАПАЛЬНИХ	ТА	
	НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ	ФАКТОРІВ	ПРИ	ГОНАРТРИТІ
	У	ЖІНОК	З	ГІПЕРТОНІЧНОЮ
	ХВОРОБОЮ	ТА	НАДЛИШКОВОЮ	МАСОЮ
				90
РОЗДІЛ 6	ОПТИМІЗОВАНА	ПРОГРАМА	ТЕРАПІЇ	ГОНАРТРИТУ
	У	ЖІНОК	З	ГІПЕРТОНІЧНОЮ
	ХВОРОБОЮ	ТА	НАДЛИШКОВОЮ	МАСОЮ
				100
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ	ТА	УЗАГАЛЬНЕННЯ	РЕЗУЛЬТАТІВ
	ДОСЛІДЖЕННЯ			111
ВИСНОВКИ				130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ				134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ				136
ДОДАТОК А	АКТИ	ВПРОВАДЖЕННЯ		152
ДОДАТОК Б	СПИСОК	ОПУБЛІКОВАНИХ	АВТОРОМ	ПРАЦЬ
	НА	ТЕМУ	ДИСЕРТАЦІЇ	161
ДОДАТОК В	ВІДОМОСТІ	ПРО	АПРОБАЦІЮ	РЕЗУЛЬТАТІВ
	ДИСЕРТАЦІЇ			163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

A	–	Максимальна швидкість пізнього передсердного наповнення
DT	–	Швидкість раннього діастолічного потоку
E	–	Максимальна швидкість раннього наповнення
IVRT	–	Час ізовольюмічного розслаблення
BTC	–	Відносна товщина стінок лівого шлуночка
BXC	–	Висота суглобового хряща
G1	–	Перша група
G2	–	Друга група
G3	–	Третя група
GA	–	Гонартрит
ГЛШ	–	Гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	–	Гіпертонічна хвороба
ЕЗВД	–	Ендотелійзалежна вазодилатація
ІІ-1 β	–	Інтерлейкін-1 β
ІІ-10	–	Інтерлейкін-10
ІІ-6	–	Інтерлейкін-6
ІММЛШ	–	Індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	–	Індекс маси тіла
КДД	–	Кінцеводіастолічний діаметр
КДО	–	Кінцеводіастолічний об'єм
КСД	–	Кінцевосистолічний діаметр
КСО	–	Кінцевосистолічний об'єм
ЛП	–	Ліве передсердя
ЛП-Д	–	Ліве передсердя - діаметр

ЛШ	–	Лівий шлуночок
ММЛШ	–	Маса міокарда лівого шлуночка
НМ	–	Надлишкова вага
НПЗП	–	Нестероїдні протизапальні препарати
ПЗВМ	–	Передньо-заднього вкорочення волокон міокарда
ПП	–	Праве передсердя
С-РП	–	С-реактивного протеїну
ТЗСЛШд	–	Товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
ТЗСЛШс	–	Товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу
ТЛА	–	Тиск у легеневій артерії
ТМШПд	–	Товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу
ТМШПс	–	Товщина міжшлуночкової перегородки у систолу
УО	–	Ударний об'єм
ФВ	–	Фракція викиду
ФНП- α	–	Фактор некрозу пухлин- α
ФНС	–	Функціональна недостатність суглобів
ШПХ СА	–	Швидкість пульсової хвилі систоли аорти
ШПХ ЧА	–	Швидкість пульсової хвилі черевної аорти
ШЦВМ	–	Швидкості циркулярного вкорочення волокон міокарда

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Актуальність дослідження захворювань опорно-рухового апарату визначається значною поширеністю зазначених станів серед населення України. Особливе значення у контексті розвитку стійкої непрацездатності займають дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів – остеоартрити, їх хронічний невинно прогресуючий перебіг призводить до значного обмеження повсякденного функціонування та якості життя хворих. У цьому контексті особливої уваги заслуговує гонарtrit (ГА), як один із варіантів остеоартриту, що асоціюється із втратою працездатності та зниження якості життя найбільше. Більше третини хворих ортопедичних клінік страждає на остеоартрит, у загальній популяції поширеність цього стану сягає від 6 до майже 12%. З віком ризик виникнення остеоартриту суттєво збільшується: статистичні дані визначають поширеність ГА серед старшої вікової групи на рівні близько 70% для жінок та до 60% для чоловіків. За останнє десятиріччя показники поширеності непрацездатності, що зумовлена остеоартритом, зросли у 3–5 разів. Експерти ВООЗ прогнозують, що протягом наступного десятиріччя остеоартрит вийде у топ-чотири причини серед інвалідизуючих захворювань серед жінок та у топ-вісім – серед чоловіків. [11, 47, 79, 115].

Було встановлено спектр супутніх соматичних захворювань та патологічних станів, що негативно впливають на перебіг остеоартриту та / або підвищують ризик його виникнення. Більшість дослідників до ряду таких захворювань відносять гіпертонічну хворобу (ГХ) – за різними статистичними даними частота коморбідності варіює від 60 до 76%; метаболічний синдром та надлишкова маса (НМ) різного рівня – від 50 до 53%. Слід також відзначити високі показники частоти виявлення поєднання дистрофічно-дегенеративних захворювань суглобів із психічними порушеннями, зокрема депресивного спектру. Названі стани чинять свій вплив

на вираженість алгічних проявів та загальний фізичний стан хворих через складні патогенетичні механізми, вивчення яких є актуальним у контексті розробки нових методів терапії зазначених станів [63, 96, 85].

Серед факторів ризику виникнення остеоартриту дослідники відносять жіночу стать. На частку жінок, які страждають ГА, припадає приблизно 70% числа хворих на первинний остеоартрит. За різними даними, ознаки виявили ГА у 15% загальної популяції жінок, тоді як в групі чоловіків того ж віку він відзначався майже в 2 рази рідше [28, 110, 113].

Як відомо, іншим не менш важливим фактором ризику остеоартриту та ГА зокрема вважається похилий вік, хоча в даний час спостерігається зростання чисельності хворих молодого (навіть підліткового) віку [21, 31, 55, 98]. За різними даними, у 70% умовно здорових людей у віці 50 років і старше при рентгенологічному обстеженні колінних суглобів виявляються рентгенологічні ознаки ГА. Питання ранньої діагностики ГА у чоловіків і жінок різних вікових груп вимагають проведення подальших інтенсивних досліджень [77, 101, 105, 129].

Сучасні дослідження опосередковано підтверджують патогенетичні зв'язки між ГА та НМ: остеоартрит колінного суглобу асоціюється із дисбалансом між процесами катаболізму та анаболізму, що супроводжується підвищенням накопичення ліпідів. Саме тому дослідники пропонують розглядати НМ у якості фактору ризику чи навіть передвісника маніфестації ГА [44, 59, 74].

Питання терапії хворих на остеоартрит залишається предметом дискусій у науковій спільноті. За клінічними рекомендаціями провідних профільних міжнародних організацій нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є невід'ємною складовою будь-яких варіантів та схем терапії хворих на дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів. Важливість терапевтичного впливу НПЗП на остеоартрит важко переоцінити, однак, використання препаратів даної групи пов'язано із рядом обмежень та

ризиків. Більшість дослідників погоджуються, що задача по формуванню індивідуальної схеми терапії із вибором конгруентного НПЗП знаходиться у сфері компетентностей лікаря загальної практики. Саме спеціалісти первинної ланки, у підборі НПЗП, повинні знайти баланс між очікуваними терапевтичними ефектами, як то зниження алгічних проявів та, відповідно, покращення якості життя, та побічними ефектами, що пов'язані зі цими препаратами – підвищення артеріального тиску, формування резистентності до препаратів антигіпертензивної терапії, диспепсичні порушення тощо [38, 46, 50, 91, 88].

Таким чином в ході проведеного дослідження літературних джерел встановлено, що питання оптимізації лікування ГА у жінок з ГХ та НМ у практиці сімейного лікаря є актуальним та своєчасним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано за планом НДР кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з запальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика та лікування» (№ держреєстрації 0115U000658).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою шляхом визначення особливостей клінічних проявів, стану внутрішньо серцевої гемодинаміки та ремоделювання міокарду, вивчення активації прозапальних цитокінів в поєднанні з нейрогуморальними факторами жирової тканини та оптимізації схеми комплексного лікування.

Для реалізації поставленої мети було сформовано такі **задачі**:

1) визначити особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою;

2) виявити особливості та оцінити стан внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у жінок з гонартритом, гіпертонічною хворобою та надлишковою масою;

3) вивчити вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою;

4) оптимізувати програму терапії гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – гонартрит у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою.

Предмет дослідження – клінічні, ультрасонографічні та лабораторні характеристики гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою.

Методи дослідження: клінічний, інструментальний, лабораторний та статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше було визначено роль не тільки місцевого аутоімунного процесу у патогенезі ГА, а і системного запалення у хворих на ГХ та НМ, зокрема встановлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та концентрацією лептину у сироватці хворих, який, у свою чергу, впливаючи на хондроцити спричиняє їх деградацію та, таким чином, обумовлює підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА.

Вперше визначено стан внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у сформованого контингенту хворих, зокрема доведено, що ГХ та НМ достовірно пов'язані із зниженням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), збільшенням кінцево-систолічних і кінцево-діастолічних розмірів та об'ємів, формуванням прогностично несприятливих

типів ремоделювання ЛШ у хворих на ГА, що має виняткове значення у контексті лікувально-реабілітаційних заходів.

Розширено уявлення щодо наявності кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами ГА, артросонографічними даними та ІМТ, зокрема характеристики больового синдрому, пов'язаного із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та функціональності суглобів достовірно посилювались із підвищенням стадії ГА, приєднанням коморбідної патології та збільшенням ІМТ.

Практична значущість одержаних результатів

Визначено цитокіновий профіль у жінок хворих на ГА в залежності від спектру супутньої патології, зокрема встановлено, що поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі, що дозволило сформулювати пріоритетні напрямки для фармакологічної корекції в рамках оптимізованої програми терапії.

Оптимізовано програму терапії ГА, яка базується на принципах персоніфікованої медицини та включає в себе підбор специфічного варіанту фармакологічного лікування в залежності від спектру коморбідної патології, а також надання рекомендацій щодо дієтотерапії та модифікації способу життя, що дозволило суттєво підвищити ефективність лікування зазначеного контингенту хворих.

Особистий внесок здобувача. Авторкою персонально проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення даних актуальних літературних даних, самостійно обстежено хворих з контингенту дослідження, проведено усі клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження. Первинний матеріал повністю зібраний авторкою, самостійно виконана його систематизація, статистичний та клініко-інформаційний аналіз, узагальнено закономірності. Безпосередньо авторкою досліджень

написані усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні пропозиції. Здобувачем не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданнях кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», а також науково-практичних конференціях:

– XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р.

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція», м. Харків, 16 листопада 2023 р.

– Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки», м. Харків, 17 листопада 2023 р.

– Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 01 грудня 2023 р.

Апробація дисертаційної роботи проводилась на міжкафедральному засіданні Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 29 січня 2024 р.

Публікації. Результати відображено у 8 публікаціях, із них 4 статі, серед яких 3 статті – у фахових наукових виданнях України, в тому числі 1 стаття в журналі, що індексується наукометричною базою Web of Science, та 2 статті у журналі, що індексується наукометричною базою Scopus, а також 1 стаття – у закордонному виданні (Польща); 4 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 5 робіт – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 139 джерел (49 кирилицею і 90 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями та 3 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ФАКТОРІВ РИЗИКУ, КОМОРБІДНОСТІ, МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ПІДХОДІВ ДО ТЕРАПІЇ ГОНАРТРИТУ

1.1 Актуальні відомості щодо поширеності, факторів ризику та особливостей перебігу остеоартриту

Остеоартрит, без перебільшення – найбільш поширене та інвалідизуюче дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів у світі. Експерти National Health and Nutrition Examination Survey (США), вказують на дану групу захворювань як на таку, що входить у топ-три хронічних хвороб серед осіб старшої вікової групи [14].

За деякими міжнаціональними дослідженнями, на остеоартрит хворіє приблизно 20% населення планети, при чому показники його розповсюдженості не залежать від етнічного фактору. Актуальність проблем ГА обумовлена не тільки його широкою розповсюдженістю, а й високим ризиком розвитку обмежень функції колінних суглобів, що супроводжується значним зниженням якості життя пацієнтів і нерідко призводять до часткового порушення працездатності або стійкої інвалідизації хворих [5].

На сьогодні в структурі загальної захворюваності населення України хвороби опорно-рухового апарату посідають одну з провідних позицій. До того ж, таке захворювання суглобів, як остеоартрит має хронічний прогресуючий перебіг що призводить до втрати працездатності й інвалідності значного відсотка хворих з цією патологією. У цьому контексті особливої уваги заслуговує ГА, як один із варіантів остеоартриту, що асоціюється із втратою працездатності та зниження якості життя найбільше. Кожен третій ортопедичний хворий страждає від

остеоартриту, у загальній популяції поширеність цього стану сягає від 6,4 до 12%. Серед осіб старше 65 років ознаки остеоартриту спостерігаються у 68% жінок і 58% чоловіків. Експерти ВООЗ прогнозують, що протягом наступного десятиріччя остеоартрит вийде у топ-чотири причини серед інвалідизуючих захворювань серед жінок та у топ-вісім – серед чоловіків [3,17, 51].

Було встановлено спектр супутніх соматичних захворювань та патологічних станів, що негативно впливають на перебіг остеоартриту та / або підвищують ризик його виникнення. Більшість дослідників до ряду таких захворювань відносять ГХ – за різними статистичними даними частота коморбідності варіює від 60 до 76%; метаболічний синдром та НМ різного рівня – від 50 до 53%. Слід також відзначити високі показники частоти виявлення поєднання дистрофічно-дегенеративних захворювань суглобів із психічними порушеннями, зокрема депресивного спектру. Названі стани чинять свій вплив на вираженість алгічних проявів та загальний фізичний стан хворих через складні патогенетичні механізми, вивчення яких є актуальним у контексті розробки нових методів терапії зазначених станів [63].

Серед факторів ризику виникнення остеоартриту дослідники відносять жіночу стать. На частку жінок, які страждають ГА, припадає приблизно 70% числа хворих на первинний остеоартрит. За різними даними, ознаки виявили ГА у 15% загальної популяції жінок, тоді як в групі чоловіків того ж віку він відзначався майже в 2 рази рідше [6, 110, 113].

Як відомо, іншим не менш важливим фактором ризику остеоартриту та ГА зокрема вважається похилий вік [55], хоча в даний час спостерігається зростання чисельності хворих молодого (навіть підліткового) віку [21, 31, 98]. За різними даними, у 70% умовно здорових людей у віці 50 років і старше при рентгенологічному обстеженні

колінних суглобів виявляються рентгенологічні ознаки ГА. Питання ранньої діагностики ГА у чоловіків і жінок різних вікових груп вимагають проведення подальших інтенсивних досліджень [101, 77, 129, 105, 60].

Ризик виникнення остеоартриту значно вищий серед літніх людей, що мають супутні метаболічні порушення (в рамках ендокринологічної патології, ожиріння або інших патологічних станів, що супроводжуються НМ). Названі стани не лише здатні спровокувати виникнення остеоартриту але і погіршити його перебіг, обумовити швидке прогресування та навіть підвищити ризик смертності [52, 90].

Сама лише наявність НМ підвищує ризик виникнення остеоартриту у два рази. Патогенетичний механізм такого впливу визначається схильністю жирової тканини до акумуляції найбільших сектреторів прозапальних цитокінів – макрофагів. Саме підвищені показники ІЛ-6, ФНПа і сироваткового амілоїду А виявляють у хворих на ГА із НМ найчастіше [118].

Синяченко О. В. та співавтори (2013) досліджували гендерно-віковий аспект ГА на контингенті у 104 хворих на остеоартрит колінних суглобів середній вік яких склав приблизно 55 років. За результатами проведеної роботи автори встановили, що для чоловіків, хворих на ГА, типовими є наявність кіст Бейкера, трабекулярний набряк у найближчих до ураженого суглобу м'язах, лігаментоз, специфічні зміни у хрестоподібній зв'язці. У той час коли для жінок, що страждають на ту саму патологію, специфічними є субхондрональний склероз, зміни у задньому розі медіального меніску, формування кіст у кістковій тканині та наявність тілець Гоффа у внутрішньосуглобовому просторі. Крім цього автори стверджують, що значний вплив на подальший перебіг захворювання та його прогноз у цілому на ряду із його тривалістю чинить вік початку, або так званого дебюту [5].

Wallis J. A. разом із співавторами (2019) провели метаналіз актуальних літературних даних, що присвячені досвіду життя хворих на ГА. У дослідженні автори проаналізували результати більше двадцяти робіт, загальна чисельність контингенту яких сягала біля 700 хворих. За результатами даного аналізу авторами було визначено значний вплив захворювання на соціальний та психологічний аспекти життя хворих: частими були повідомлення про емоційний стрес та втрату соціальних контактів, що супроводжувалось відчуття занепокоєння за своє майбутнє у хворих на ГА. На фоні цього досить широкого поширення мали і відношення щодо ГА, як до непоправних, майже «фізіологічних» вікових змін у суглобах. Вказана точка зору не втрачала своєї актуальності майже до моменту хірургічного лікування. Також, автори наголошують на закономірності, що була виявлена між рівнем задоволеності хворих від отриманого лікування та рівнем їх освіченості щодо ГА в цілому та ефективних методів лікування зокрема. Позитивний вплив на лікування та підтримання ефективного рівня комплаєнсу мали саме дії лікарів: уважне вислуховування скарг хворих, висловлювання надії на покращення стану у майбутньому та надання своєчасних рекомендацій щодо лікування захворювання.

Окрім цього автори висвітлюють проблему психологічного супроводу хворих на остеоартрит з метою профілактики виникнення вторинних депресивних станів, через обмеження соціальної взаємодії та загальне зниження активності через захворювання. Вони наголошують, що ефективним є застосування психотерапевтичних втручань, які проводять профільні спеціалісти. Згідно з досліджуваними даними, поєднання протокольних методів лікування із психотерапевтичною роботою призводить до суттєвого зниження больових проявів (за рахунок здобуття навичок подолання болю), підвищує продуктивність та позитивно пливає на якість життя.

Окремо, розглядаючи дослідження, в яких приймали участь особи, які здійснюють догляд з хворими на ГА, автори виявили, що доцільним є боротьба із хибними переконаннями щодо остеоартриту, його лікування та прогнозу серед даного контингенту також, оскільки їх думка часто суттєво впливає на хворих, призводячи до вторинних порушень [73].

Pelletier J. P. разом із співавторами (2023) в рамках власного дослідження перевірили гіпотезу, що одноразова та / або повторювана травма колінного суглобу слугує фактором ризику формування ГА у довгостроковій перспективі. Для перевірки указаної гіпотези автори провели дослідження біля шести з половиною тисяч випадків уражених остеоартритом колінних суглобів, яким не передувала травматизація, та трохи менше тисячі випадків ГА у хворих, в житті яких протягом останніх двадцяти років мали місце травма колінного суглобу нехірургічного походження. Підчас дослідження двічі були оцінені соціально-демографічні, загально-клінічні та структурні показники, у тому числі дані рентгенологічних та МРТ досліджень: вперше – на початку дослідження, та вдруге – через 8 років після початку. Для хворих, що мали досвід травми колінного суглобу, були характерні більш виражені алгічні прояви та обмеження функцій, зниження товщини суглобової щілини та ширину суглобових поверхонь хряща, зниження об'єму медіального хрящу, більш обширні ураження кісткового мозку у порівнянні з хворими, що такого досвіду не мали. Авторам вдалось підтвердити первинну гіпотезу та встановити, що нехірургічна травма колінного суглобу грає роль фактору ризику остеоартриту у осіб похилого віку [121].

Vitaloni M. разом із колегами (2019) провели аналіз більше шестисот досліджень, в центрі яких було визначення показники якості життя хворих на ГА. Автори прийшли до висновку, що наявність остеоартриту колінного суглобу суттєво знижують якість життя хворих

(навіть на початкових ступенях розвитку хвороби); жіноча стать асоціюється із нижчими показниками якості життя аніж чоловіча серед контингенту хворих на ГА; супутні НМ та низький рівень фізичної активності у цих хворих також були пов'язані із більш низькими показниками задоволеності власним життям; натомість проведення сімейними лікарями (або іншими спеціалістами) інформаційних програм, направлених на здобуття хворими навичок самоконтролю стану колінного суглобу, достовірно покращували досліджувані показники; щодо впливу хірургічного лікування автори встановили, що досвід перенесеного хірургічного втручання з приводу ГА швидше асоціювався із покращенням показників якості життя у хворих, однак вказана закономірність суттєво залежала від віку, показнику ІМТ та наявності супутніх психічних порушень (депресії). Окремо авторами було підкреслено, що показник якості життя хворих на ГА також залежав від рівня освіти, матеріального становища, психоемоційного стану та особливостей мікросоціального оточення (ставлення членів родини, колег до хвороби тощо). Також дослідники наголошують на важливості оцінки показників якості життя у хворих на остеоартрит з метою реалізації найбільш ефективного плану лікування [78].

1.2 Особливості перебігу остеоартриту із коморбідною патологією

Останнім часом набуває актуальності тенденція до наукового пошуку у сфері поєднаної, або так званої коморбідної, патології, коли наявні патологічні стани у різних органах та системах чинять взаємним вплив та призводять до зміни характеру перебігу клінічної картини, роблячи її атиповою. У науковому дискурсі найчастіше розглядаються найбільш поширені комбінації основного (первинного) захворювання із коморбідними (вторинними) патологічними станами, що, як правило,

мають спільні етіопатогенетичні фактори (наприклад ішемічна хвороба серця та ГХ) [19, 102, 67].

Особливої уваги вчених у цьому контексті заслуговують поєднання патології суглобів та вторинних метаболічних порушень та серцево-судинних захворювань. Так, загальновідомо, що остеоартрит характеризується високим ризиком комбінації з кардіоваскулярною патологією, що є вторинною та формується на фоні фармакологічного лікування із застосування нестероїдних протизапальних засобів. Негативно впливають на вказані захворювання суглобів і похилий вік, наявність надлишкової маси тіла та підвищення артеріального тиску [8, 26, 41, 137].

Показник коморбідності ГХ та остеоартриту перевищує 60% усіх випадків. Вказана комбінація супроводжується підвищенням концентрації С-РП у крові та більш вираженими алгічними проявами у зоні ураженого суглоба [44, 130].

Група дослідників із США визначає остеоартрит як одну із головних проблем системи охорони здоров'я сучасності, не в останню чергу через значні патогенетичні зв'язки із захворюваннями серцево-судинної системи, які, у свою чергу, займають провідні місця у структурі причин інвалідизації та смертності. Наразі в актуальному науковому дискурсі відбувається зміна погляду щодо остеоартриту: думка, що він є проявом локального порушення морфофункціонального стану суглоба, визначається застарілою та змінюється на його визначення, як прояв системного патологічного стану, в рамках якого відбуваються зміни метаболізму сполучної тканини через імунологічні порушення. В рамках нової концепції поглядів остеоартрит також асоціюється із іншими патологічними станами, що суттєво збільшують кардіоваскулярний ризик, такими як інсулінорезистентний цукровий діабет та порушення обміну ліпідів [134].

Іншими авторами з США було проведено дослідження поширеності поєднання остеоартриту із метаболічними порушеннями та проявами системного запалення. На контингенті біля восьми тисяч хворих вони встановили, що наявність метаболічних порушень обумовлює збільшення ризику виникнення остеоартриту у більш ранньому віці. Метаболічний синдром акомпанував деструктивним порушенням у суглобах у майже 60% випадків, а ще біля чверті хворих мали хоча б одну соматичну патологію: ГХ, ожиріння (абдомінальну форму), підвищений рівень цукру, тригліцеридів та низький рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові. При цьому, автори повідомляють, що наявність супутніх метаболічних порушень нівелює різницю у ризику виникнення остеоартриту між різними гендерними та расовими групами [113].

Інші дослідники з Каліфорнійського університету, провівши обстеження більше шести тисяч пацієнтів, що зверталися за амбулаторною (загально-клінічною) медичною допомогою у віці старше 35 років, встановили поширеність остеоартриту на рівні більше 16% серед жінок та трохи менше 12% серед чоловіків. Оцінюючи фактори, які впливають на більш тяжкий перебіг захворювання, дослідники визначили, що жіноча стать, наявність надлишковою ваги тіла, артеріальна гіпертензія та куріння асоціюються з більш вираженим алгічним синдромом та значними порушеннями функції суглобів. На відміну від чоловіків, серед жінок було визначено кореляційні зв'язки між тяжкістю симптоматики остеоартриту та цукровим діабетом; ступінь кореляційного зв'язку поступово збільшувалась з віком хворих жінок [100].

Деякі автори вказують на доцільність використання показнику ІМТ, як інтегрального прогностичного маркеру несприятливого перебігу остеоартриту, на який важливо звертати особливу увагу за наявності супутніх кардіо-васкулярних порушень. Загальновідомо, що за умов наявності ожиріння в першу чергу виникають ураження колінних

суглобів – ГА, деформація інших суглобів, як, наприклад, тазостегнових, виникає наступною. На сьогоднішній день відомо про дослідження, в рамках яких було визначено прямий зв'язок між показником ІМТ та кількістю уражених остеоартритом суглобів та рентгенологічною стадією захворювання. Межовим показником ІМТ з точки зору високого ризику формування ГА є 25 м/с², показник більше 27 м/с² асоціюється із значною вірогідністю швидкого прогресування рентгенологічної стадії остеоартриту колінних суглобів [13, 75, 99, 124].

Група дослідників з Італії присвятили свою роботу позначенню структури коморбідної патології у хворих на остеоартрит. На контингенті у більше ніж двадцять п'ять тисяч дорослих осіб, з яких дві третини – жінки, дослідники визначили, що трохи більше половини респондентів страждають на артеріальну гіпертензію (біля 53%), п'ята частина – на ожиріння (до 21%), цукровий діабет (2-го типу) мали до 15% хворих, на захворювання респіраторної системи (в основному у формі хронічної обструктивної хвороби легень) страждали біля 13% опитаних. Також автори визначали, що жінки, хворі на ГА, мають більш виражені алогічні прояви порівняно із чоловіками аналогічної вікової групи [61].

На складні патогенетичні зв'язки між остеоартритом та кардіоваскулярною патологією вказують виявлені у цієї категорії хворих зміни у концентрації макро- та мікроелементів крові, зокрема гіпокальціємія і гіперкальціурія. Зазначені зміни є провокуючим фактором для виникнення більш тяжкого вторинного стану – остеопорозу, наявність якого є підставою для застосування замісної терапії [30, 97].

Значну кількість наукових робіт присвячено проблемі взаємного впливу остеоартриту та коморбідної патології. Зокрема, Швець Н. В. (2015), досліджуючи патогенетичні зв'язки між дегенеративно-дистрофічних захворюванням суглобів та артеріальною гіпертензією із

ожирінням, прийшла до висновку, що наявність такої комбінації патологічних станів асоціюється із значно більшими середньодобовими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску, при чому виявлений прямий кореляційний зв'язок між вказаними змінами та ІМТ у хворих. Механізм за яким прогресування одного захворювання призводить до прогресування іншого автор бачить у тому, що жирова тканина, виконуючи свою ендокринну функцію, продукує гормони та цитокіни, які через багаторівневу систему взаємодії призводять до активації симпатoadреналової системи та збільшення артеріального тиску. Перспективним автор вбачає дослідження показників цитокінового профілю у хворих на остеоартрит із супутньою артеріальною гіпертензією але без ознак НМ, з метою прогнозування перебігу погіршення вказаних станів [45].

Група авторів на чолі із О. В. Танас (2016) також присвятили свою роботу питанню клінічних проявів остеоартриту, що поєднується із артеріальною гіпертензією та ожирінням. У своєму дослідженні автори використовували артросонографію та батарею альгофункціональних шкал на контингенті у 76 хворих. За результатами проведеного дослідження автори прийшли до висновку про вказана комбінація патологічних станів призводить до розвитку вторинного запалення у колінних суглобах, що супроводжується більш сильними алгічними проявами, зниженням функціональної активності у формі обмеження рухів. Також автори засвідчили взаємозв'язок між ІМТ хворих та деякими артросонографічними показниками, як то висота суглобового хряща, наявністю випоту у синовіальній щілині та рівнем крайового кісткового проростання [40].

С. П. Крочак та Н. В. Григор'єва (2014) присвятили своє дослідження проблемі приєднання до ГА вторинного системного остеопорозу. На контингенті у 206 жінок із остеоартритом різного

ступеня та 284 жінки без ознак дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, що відносяться до різних вікових груп, автори встановили, що зі збільшенням віку зростає частота ризик виникнення системного остеопорозу. Також дослідниками було встановлено, що частіше вказані порушення виникають у жінок, що мають більші показники маси тіла [20].

Таким чином, за результатами досліджень зарубіжних і вітчизняних вчених, проблема поєднання остеоартриту з метаболічним синдромом і артеріальною гіпертензією є важливою і актуальною у світовій медицині. Згідно з літературними даними, остеоартрит – патологія, яка часто поєднується з різними захворюваннями і синдромами. Провідна роль в розвитку і прогресуванні остеоартриту у пацієнтів середнього і похилого віку належить таким компонентам метаболічного синдрому, як артеріальна гіпертензія і ожиріння.

1.3 Сучасні методи діагностики та прогнозування перебігу остеоартриту

Пошук нових методів діагностики ГА залишається актуальною темою наукових досліджень у сучасного ревматологічному дискурсі [24, 84, 81, 116, 53]. З 2016 року опубліковано перший систематичний огляд літератури, присвячений виділенню підгруп остеоартриту колінного суглоба. Автори [83] підтверджують, що остеоартрит колінного суглоба являє собою гетерогенну патологію, що характеризується не тільки різними механізмами розвитку, але і різними наслідками. Вони виділили шість основних фенотипів остеоартриту, кожен з яких мав свої клінічні особливості.

Крім того, автори роблять висновок, що виділення підгруп може мати велике значення для подальших розробок індивідуальних і більш ефективних підходів до терапії у таких пацієнтів. Виділені наступні

фенотипи: «хронічний біль», «запальний», «метаболічний», «зв'язаний з механічною перенапругою», «з первинними змінами субхондральної кістки за типом гіпертрофічних або атрофічних змін і зміненим профілем маркерів кісткового обміну», «з мінімальними змінами суглобів». Метаболічний варіант, що характеризується частою наявністю метаболічних факторів (ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія) і специфічного профілю біомаркерів (високий рівень сироваткового лептину).

Сучасні дослідження опосередковано підтверджують патогенетичні зв'язки між ГА та НМ: остеоартрит колінного суглобу асоціюється із дисбалансом між процесами катаболізму та анаболізму, що супроводжується підвищенням накопичення ліпідів. Саме тому дослідники пропонують розглядати НМ у якості фактору ризику чи навіть передвісника маніфестації ГА [44, 59, 74].

У сучасних наукових дослідженнях, що присвячені лабораторному аналізу метаболічних порушень у хворих на ГА, набуває актуальності переконання щодо визначення ролі адипокінів у якості медіаторів запалення [72]. Серед таких особливого значення набуває ІЛ-6, оскільки він продукується жировою тканиною, яка, у тому числі, розташована безпосередньо навколо колінного суглобу та у середині нього, та провокує посилення локального запалення [36, 119, 57].

Підвищення концентрації у плазмі крові медіаторів з кола прозапальних (зокрема ІЛ-6 та ІЛ-1 β) має високий рівень прямого кореляційного зв'язку з надлишковою вагою тіла, серцево-судинною патологією, нейродегенеративними захворюваннями і остеоартритом [10, 123, 130, 95].

Хухліна О. С. та Танас О. В. (2016) досліджували особливості показників цитокінового профілю у хворих на остеоартрит колінних суглобів у поєднанні із супутньою патологією у формі артеріальної

гіпертензії та ожиріння. На контингенті у 90 хворих, середній вік яких склав 62,5 років, автори провели ряд клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень з метою виявлення особливостей метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів. За результатом проведеної роботи автори прийшло до висновку, що для хворих, які мали ізольований варіант остеоартриту без будь якої супутньої патології характерним було підвищення показників оксипроліну та сіалових кислот у майже півтора рази більше за нормативні показники, рівня ФНП- α майже у два рази, ІЛ-1 β та ІЛ-6 майже у три рази. Аналогічні показники у хворих, що мали супутні артеріальну гіпертензію та ожиріння мали тенденцію до збільшення. Механізм таких змін автори бачать у деградації колагенових фібрил в рамках процесів катаболізму в екстрацелюлярному матриксі. Отримані дані, на думку авторів, значно розширюють явлення щодо лабораторних маркерів дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, покращуючи тим самим їх діагностику про прогнозування у клінічній практиці [44].

Пошуком нових об'єктивних методів діагностики остеоартриту займався і колектив авторів на чолі з Harkey M. S. (2020). Дослідники визначали перспективу використання специфічного комплексу кількісних показників структури колінного суглобу за даними МРТ дослідження, у якості маркерів пришвидшеного ураження суглобів у майбутньому. Серед комплексних показників, які були оцінені авторами у дослідженні, були пошкодження великогомілкового-стегнового хряща, об'єм ураження кісткового мозку та об'єм випоту у суглобову щілину. Дослідниками було встановлено, що використання вказаних маркерів є високоефективним методом прогнозу виникнення та / або прискореного прогресування остеоартриту колінного суглобу [65].

Voffa A. із колективом колег (2021) провели систематизований огляд актуальних літературних даних, що присвячені дослідженню

потенціалу використання різних біомаркерів у синовіальній рідині ураженого остеоартритом колінного суглобу. Автори проаналізували результати майже півтори сотні наукових робіт за останні 20 років, загальна чисельність контингенту дослідження в оглянутих матеріалах склала майже чотирнадцять тисяч хворих. Автори встановили, що серед усіх доступних до визначення біомаркерів найбільше прогностичне значення у контексті розвитку більш тяжких форм ГА були С4S, ІЛ-6, ІЛ-8, лептин, MMP-1/3, TIMP-1, TNF- α и VEGF. Автори наголошують на доцільності здійснення імунологічних досліджень синовіальної рідини у хворих на остеоартрит з метою прогнозування подальшого перебігу захворювання [127].

Група авторів на чолі з Driban J. В. (2020) присвятили своє дослідження виявленню ранніх (донозологічних) факторів ризику виникнення остеоартриту колінного суглобу. Дослідникам вдалось встановити перелік факторів, що можуть прогнозувати формування вказаних станів за 3-4 роки до перших рентгенологічних проявів дегенерації суглобів, до них були віднесені: похилий вік особи, високі показники ІМТ, зміна положення суглобів, контрлатеральний остеоартрит, високі показники глюкози крові. За 1-2 рік до формування остеоартриту у хворих, за даними МРТ, виявляються зниження товщини суглобового хряща, більш об'ємні ушкодження кісткового мозку та поява синовіального випоту, виражені пошкодження менісків, а також первинне ураження функції суглобу у формі зниження швидкості ходьби чи бігу, зниження часу, який людина може перебувати в одному положенні сидячи чи стоячи. Автори наголошують на необхідності раннього втручання з метою попередження формування несприятливих форм остеоартриту колінного суглобу, оскільки для вказаного стану специфічним є пришвидшення прогресування з кожною рентгенологічною стадією; у підтвердження тому автори наводять

статистичні дані, згідно з якими кожна сьому людина із діагнозом ГА здійснює ендопротезування враженого суглобу, а середній час який минає від збільшення рентгенологічної стадії захворювання до вказаного типу хірургічного втручання складає біля двох з половиною років. Також дослідники приводять результати досліджень моделювань несприятливих форм перебігу ГА на тваринному матеріалі, згідно з якими ураження меніску у поєднанні з нефізіологічним розподілом навантаження на суглобову поверхню провокують пришвидшену дегенерацію ураженого остеоартритом суглоба [80].

Martel-Pelletier J. разом із колективом авторів (2023) у своєму дослідженні намагаються визначити перспективу вирішення питання ранньої діагностики та прогнозування остеоартриту завдяки аналізу даних МРТ дослідження уражених суглобів із використанням штучного інтелекту із машинним навчанням. За результатами аналізу численних літературних даних автори приходять до висновку про доцільність використання штучного інтелекту в рамках виявлення та оцінки динаміки остеоартриту [93].

Primeras D. разом із співавторами (2020) зауважують, що складний та багатофакторний патогенез остеоартриту визначають актуальність наукових пошуків у сфері ранньої діагностики цих станів. Окремо автори наголошують на перспективі визначення показників цитокінового профілю, а також концентрації мікро-РНК, як агенту епігенетичної регуляції остеоартриту, в рамках об'єктивної діагностики цих патологічних станів [87].

Іншим шляхом у вирішенні проблеми донозологічної діагностики остеоартриту пішли колектив авторів на чолі зі Driban J. B. (2017). Вони досліджували можливість використання показників цукрового обміну у предикції формування ГА. Авторам вдалось встановити, що гомеостаз глюкози може містити маркери, які попереджають про формування ГА;

зокрема більш високі показники глікозильованого гемоглобіну крові асоціюються із ризиком виникнення типового (пришвидшеного) остеоартриту колінного суглобу [120].

1.4 Сучасні підходи до терапії дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів

Внутрішньо групова гетерогенність остеоартриту загалом та ГА зокрема обумовлює проблему лікування цих станів. Насправді, не існує єдиного, ємного та загально визнаного визначення для «остеоартриту». Усі запропоновані терміни – набір характеристик можливих причин та патофізіологічних процесів та клінічних проявів захворювання. Більшість досліджень, що присвячені пошуку комплексних методів лікування цих станів концертують свою увагу саме довкола відновлення або збереження функцій ураженого суглоба та зниження больових проявів. Актуальні дані свідчать, що вказаний підхід не є доцільним, та визначають необхідність у залученні широкого спектру медичних спеціалістів для подолання усіх можливих наслідків захворювання. До таких спеціалістів відносять фізіотерапевтів, ревматологів та ортопедів, які в різний час виконують свою функцію в рамках терапії хворих [2, 15, 136, 82, 112, 122, 56, 94].

Пошук нових більш ефективних методів лікування остеоартриту залишається актуальним у сучасному ревматологічному дискурсі. Науковий пошук дослідників у сфері неінвазійних консервативних методів терапії у своїй більшості обмежується дослідженням використання нових симптоматичних засобів з групи НПЗП та використання хворобомодуючих засобів, в рамках терапії больового синдрому. Паралельно із цим відбувається пошук хірургічних методів терапії, серед яких найбільше розповсюдження мають ізольована пластика дефектів хряща, коригувальні остеотомії та ендопротезування.

Існують неоднозначні дані щодо ефективності застосування методики автологічної пересадки хондроцитів від здорових хрящів, а також щодо використання методик остеотомій, через високий ризик виникнення вторинних ускладнень [1, 54, 135].

Низький рівень задоволеності від отриманого лікування хворими на остеоартрит та ГА зокрема варіює в межах 50-60 %, що додає актуальності розробки нових методів терапії для цих хворих. Виходячи з цього, доцільним є розвиток саме малоінвазійних методів лікування зі збереженням анатомо-функціональної цілісності суглобів [18, 103, 86].

Медикаментозна терапія хворих на остеоартрит пов'язана із значними труднощами, що обумовлені похилим віком більшості хворих та високою частотою коморбідних патологічних станів, які суттєво обмежують можливість використання більшості доступних фармакологічних засобів. При лікуванні ГА високий ризик виникнення вторинних метаболічних порушень пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів [39, 14, 126, 125, 117].

Основним завданням при терапії остеоартриту є купірування больового синдрому, зменшення функціональної недостатності суглобів, уповільнення прогресування захворювання і, таким чином, поліпшення якості життя пацієнтів. Наразі засоби фармакологічного лікування хворих на остеоартрит умовно поділяють на дві групи: ті, що модифікують симптоми захворювання (симптомомодифікуючи), за тривалістю дії вони поділяються на швидко- та повільнодіючі (анальгетичні препарати швидкої дії, НПЗП з вираженим знеболювальним та протинабряковим ефектом), та ті, що модифікують саме захворювання (елемент патогенетичної терапії) [12, 22, 37].

На сьогодні все більш значне місце в терапії при остеоартриті займають структурномодифікуючи (SYSADOA). Проте дослідження цих препаратів та дискусія щодо їх застосування триває і нині [48].

Колектив авторів на чолі із Шубою Н. В. (2017) в рамках власної роботи досліджували ефективність диференційованого підходу до лікування остеоартриту у хворих із широким спектром супутніх захворювань. Зокрема автори досліджували ефективність використання НПЗП та симптоматичних протизапальних препаратів (німесулід, мелоксикаму - це НПЗП), структурномодифікуючих препаратів повільної дії (діацереїну, хондроїтин сульфату, глюкозаміну сульфату та екстракту кореня імбиру) у лікуванні більше двохсот хворих на остеоартрит колінних суглобів із супутніми артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, метаболічним синдромом, сечокам'яною хворобою та мікронефролітіазом. За результатом оцінки клінічних даних, альгофункціонального стану суглобів, лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, печінкових проб та особливостей цитокінового профілю авторами було встановлено, що використання німесуліду достовірно обумовлює зниження больового синдрому у зазначеного контингенту хворих у перші два тижні початку прийому та, на відміну від інших препаратів даної групи, призводить до зниження концентрації прозапальних факторів у плазмі крові та обумовлює більш виражений ефект щодо таких проявів ГА як скутість рухів у суглобі та біль при активних рухах. Окремо автори наголошують на доцільності застосування діацереїну в рамках комплексного лікування вказаного контингенту, оскільки це призводить до зниження концентрації сечової кислоти у крові хворих. Дослідники вбачають це надзвичайно важливим з огляду на значну поширеність явища гіперурикемії, яке асоціюється з більш тяжким перебігом остеоартриту. Також автори вказують на ефективному застосуванню препаратів із кореню імбиру в рамках фармакологічного лікування хворих на остеоартрит, наголошуючи на тому, що це призводило до статично значимого зниження показнику ІМТ у хворих контингенту дослідження, що було проведено [14].

Питання терапії хворих на остеоартрит залишається предметом дискусій у науковій спільноті. За клінічними рекомендаціями провідних профільних міжнародних організацій НПЗП є невід'ємною складовою будь-яких варіантів та схем терапії хворих на дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів. Важливість терапевтичного впливу НПЗП на остеоартрит важко переоцінити, однак, використання препаратів даної групи пов'язано із рядом обмежень та ризиків. Більшість дослідників погоджуються на думці, що задача по формуванню індивідуальної схеми терапії із вибором конгруентного НПЗП знаходиться у сфері компетентностей лікаря загальної практики. Саме спеціалісти первинної ланки, у підборі НПЗП, повинні знайти баланс між очікуваними терапевтичними ефектами, як то зниження алгічних проявів та, відповідно, покращення якості життя, та побічними ефектами, що пов'язані зі цими препаратами – підвищення артеріального тиску, формування резистентності до препаратів антигіпертензивної терапії, диспепсичні порушення тощо [23].

Колектив авторів на чолі із Н. М. Шубою (2015) досліджували можливість використання діацереїну в рамках структурно-модифікуючого лікування остеоартриту колінного суглобу. Провівши клінічні та лабораторні дослідження на контингенті у 30 хворих на ГА, автори прийшли до висновку, що використання вказаного лікарського засобу у дозуванні 100 мг на день упродовж шести місяців, призводить до суттєвого зниження больового синдрому, зменшення проявів дисфункції враженого суглобу та обмеження повсякденної активності, що із цим пов'язана. До переліку структурно-модифікуючих засобів вказаний препарат, на думку авторів, відносять його властивості зменшувати концентрацію прозапальних цитокінів у плазмі крові хворих та навпаки збільшувати рівень протизапальних, що також було статистично достовірно підтверджено наприкінці піврічного терміну дослідження

імунохроматографічним методом. Щодо інших лабораторних показників, що теж були дослідженні авторами, то не було виявлено жодного впливу вказаного препарату на показники глюкози крові, елементів ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів тощо [4].

Осадчий О. (2019), підсумовуючи результати 20-го конгресу Європейської антиревматичної ліги (EULAR 2019), ретранслює наступні рекомендації щодо лікування остеоартриту: зменшення маси тіла у поєднанні із зниженням фізичного навантаження, що потенційно пошкоджує суглоб, використання ортезів у період загострення, самоосвіта хворих у питаннях патогенезу їх захворювання. Недостатньо ефективними були признані фізіотерапевтичні процедури, окрім транскутанної електричної стимуляції нервів, акупунктурні методи лікування. Такими що мають перспективу у використанні та потребують подальшого вивчення були визнані специфічні техніки гімнастичних вправ. Також парацетамол було визнано препаратом що є небезпечним та неефективним в рамках комплексного лікування остеоартриту. Неоднозначні відомості представлені щодо застосування опіоїдних анальгетиків, дулоксетину та симптоматичних протизапальних препаратів у рамках такого лікування. Окремо наведено перспективу використання лікарських засобів з класу TNF-блокаторів – препаратів, що наразі використовуються для лікування системних захворювань, як то ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит та псоріатичні ураження суглобів [29].

Головаха М. Л. (2011) присвятив своє дисертаційне дослідження пошуку оптимальних методів терапії ГА, що базуються на принципах персоніфікованої медицини та враховує індивідуальні особливості будови суглобів. Автором було запропоновано використовувати вальгізуючих стопу устілок для жінок з початковими ступенями ГА, що призвело до зниження больових проявів та обмеження рухів в уражених суглобах

майже у 70% досліджуваних. Крім цього автором було ефективно застосовано мікрофрактуризацію дефектів ураженого хряща та його мозаїчну пластику, як варіант інвазійного лікування. Автор наголошує, що успіх застосування хірургічних методів лікування залежить від віку хворих [7].

Можливість використання препаратів з класу антидепресантів у схемі комплексної терапії хворих на остеоартрит дослідив колектив авторів на чолі з Petersen K. K. (2022). Дослідники наголошують на тому, що застосування дулоксетину – селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – у дозування 60 мг на добу протягом 18 тижнів призводить до зниження інтенсивності больових відчуттів. Механізм анальгезуючої дії дулоксетину полягає у його спроможності до модуляції низхідних шляхів придушення болю або за рахунок покращення когнітивних факторів її контролю. Проте, автори вказують, що через обмеженість контингенту дослідження, його результати не можливо вважати цілком репрезентативними, оскільки показники отримані від контрольної групи хворих, які отримували плацебо, статистично не відрізнялись від таких у групі контролю [128].

Ліу Х. разом із авторами (2021) запропонували протокол для рандомізованого, подвійного сліпого дослідження ефективності та економічної доцільності використання внутрішньосуглобових ін'єкцій аlogenних мезенхімальних ствових клітин в рамках комплексного лікування ГА [70]. Сорр G. із колегами (2023) опублікували результати аналізу двадцяти шести таких досліджень, де в якості лікувальних засобів використовувались мезенхімальні ствові клітини; у якості ключових факторів, що впливають на таке лікування, автори оцінювали дозування вказаних клітин, їх походження (аутогенне чи алогенне), клінічний фенотип та ступень тяжкості остеоартриту, вік та гендер хворих. Автори вказують на те, що використання ін'єкцій в уражений остеоартритом

суглоб мезенхімальних стволових клітин у середній та високій концентрації призводить до зниження больових проявів, покращення структури хряща, зниження інтенсивності запалення. При цьому автори наголошують на недостатньо високому рівні репрезентативності даних, що були проаналізовані, оскільки загальна чисельність хворих, що приймали участь у цих дослідженнях, сягала лише 610 осіб; тому доцільним, на думку дослідників, є продовження наукового пошуку у сфері нових методів терапії остеоартриту із використанням технологій ауто- або алотрансплантації мезенхімальних стволових клітин [66].

Zeng C. Y. разом з колегами (2021) в рамках проведеного метааналізу літературних даних, що присвячені консервативним немедикаментозним методам лікування остеоартриту, визначили роль фізичних вправ, як одну із основних, що впливає на прогноз перебігу захворювання. На думку авторів, фізичні вправи, виступаючи у якості додаткових заходів фізіотерапії, можуть попередити подальшу дегенерацію хряща та ураження кісток, знизити інтенсивність запалення, зменшити інтенсивність алгічного компоненту, проявів скутості рухів та іншої суглобової дисфункції, зниження м'язової сили. Автори розглянули ефективність декількох фізичних тренувань, що використовувались для лікування остеоартриту, серед них: аеробні та силові тренування, нервово-м'язові вправи та вправи у воді, тренування балансу та пропріоцептивної чутливості. Автори встановили, що використання аеробні вправи, що були розповсюджені найбільше, могли полегшати біль та покращити функціонування у суглобі; використання силових вправ призводило до зниження проявів м'язової слабкості; нервово-м'язові вправи та вправи на балансування були більш ефективними для покращення пропріоцепції, сенсомоторного контролю за рухами; особливо ефективними є фізичні вправи у воді, оскільки є найбільш балансаними з точки зору фізичного навантаження та можливого

вторинного ураження суглобів. Окремо автори вказують на певні обмеження, що супроводжують усі дослідження, які були розглянуті в ході метааналізу, серед яких низький рівень репрезентативності та методологічні прорахунки [58].

Liao C. D. разом із колегами (2023) також провели метааналіз актуальних літературних даних, що присвячені різним підходам у терапії остеоартриту колінних суглобів, серед яких різні варіанти внутрішньосуглобових ін'єкцій, фізіотерапевтичні заходи та комбіновані методи. Загальна чисельність хворих у розглянутих авторами дослідженнях наближалась до семи тисяч. За результатами проведеного аналізу автори встановили, що найбільший вплив на такі прояви ГА, як біль та скованість рухів, мали комплексні методи лікування: внутрішньосуглобові ін'єкції аутоплазми, збагаченої тромботицями та / або факторами росту із стромально-васкулярною фракцією жирової тканини, ботулінічного нейротоксину типу А, різних варіантів кортикостероїдів, гіалуронової кислоти, мезенхімальних стовбурових клітин, що поєднувались і фізіотерапією. Однак, вказуючи на певні обмеження розглянутих досліджень, автори підкреслюють, що ефективність вказаних терапевтичних заходів суттєво залежить від ступеня тяжкості ГА на початку лікування [64].

Група японських дослідників на чолі з Ohtsuru T. (2023) присвятили власну роботу дослідженню ефективності використання ліофілізованого некоагулятного концентрату тромбоцитарного фактору в рамках комплексного лікування раннього остеоартриту колінного суглобу. Автори встановили, що серед трьохсот хворих, які прийняли участь у дослідженні, більше 60 % отримали позитивний результат від використаного лікування протягом усього періоду спостереження, що тривав один календарний рік. При цьому, рівень клінічної відповіді на проведені терапевтичні заходи варіював залежно від рентгенологічної

стадії захворювання: так, серед хворих із четвертою ступеню вірогідність клінічно значимого покращення стану ГА була майже у чотири рази меншою, порівняно із хворими, що мали початкові ступені. Також автори дослідили можливі побічні прояви використання зазначеного методу, серед яких у 6 % хворих були виявлені локальний біль та набряк у місці ін'єкції [76].

Полегшити медичний супровід, підвищити якість життя хворих та попередити загострення перебігу остеоартриту колінного суглобу можливо за рахунок розробки та впровадження заходів інформування вказаного контингенту осіб щодо особливостей цього захворювання, надання рекомендацій щодо фізичної активності та сучасних ефективних методів лікування. Саме таку систему розробив колектив авторів на чолі з Goff A. J. (2023). Вона представлена у вигляді інтерактивного онлайн інструмента та розрахована на використання безпосередньо хворими та лікарями вузьких спеціальностей, що займаються лікуванням цих хворих, але не мають відношення до терапії остеоартриту [62].

Таким чином в ході проведеного дослідження літературних джерел встановлено, що питання оптимізації лікування ГА у жінок з ГХ та НМ у практиці сімейного лікаря є актуальним та своєчасним.

1.5 Актуальні відомості щодо застосування L-аргініну у комплексному лікуванні хворих на поєднану патологію із гіпертонічною хворобою

Стани, що проявляються артеріальною гіпертензією, залишаються у центрі уваги сучасних дослідників. Їх увага прикута до пошуку нових можливостей до лікування цих станів та попередження вторинних негативних наслідків, що часто виникають в органах-мішенях [49, 114].

Колеги із Європейських товариств кардіологів та гіпертензії засвідчують зв'язок між тяжкістю та тривалістю перебігу артеріальної

гіпертензії та вираженістю функціональних чи, навіть, структурних порушень у судинах, що постачають кров до серця, головного мозку, нирок та очей. Також вони стверджують, що кардіоваскулярний ризик суттєво зростає за наявності вказаних змін у хоча б одному органі-мішені, навіть при відносно легшому перебігу артеріальної гіпертензії. Додаткові досліджені, результати яких також приводять європейські колеги, підтверджують, що застосування конгруентно підібраної медикаментозної антигіпертензивної терапії може суттєво знизити ризик виникнення захворювань серцево-судинної системи [132].

Не останню роль у запобіганні виникнення ангіогенних ушкоджень в органах-мішенях відіграє рання діагностика артеріальної гіпертензії, а також корекція супутніх обтяжливих станів, серед яких виділяють цукровий діабет, НМ, куріння тютюну та ін. Інші дослідження стверджують, що зниження цільових показників артеріального (систоличного) тиску з < 140 мм р. ст. до < 130 мм р. ст. для хворих вікової групи молодше 65 років значно зменшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань [132].

Але стрімке зниження базових показників артеріального тиску також може буди небезпечним оскільки асоціюється із ризиком виникнення вторинних ускладнень (різка зміна тиску, колаптоїдні стани тощо). Європейські колеги у своїх рекомендаціях радять проводити нормалізацію показників артеріального тиску протягом трьох місяців [49].

Ряд досліджень вказують на доцільність використання препаратів, що чинять протективну дію безпосередньо на органи-мішені, в рамках терапії хворих на артеріальну гіпертензію. Серед таких препаратів виділяють антигіпертензивні препарати першої лінії: інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, діуретичні препарати та бета-адреноблокатори. За рекомендаціями європейських колег найбільш ефективним є використання поєднання інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту та блокаторів

рецепторів ангіотензину II. У випадку непереносимості препаратів останньої групи їх можливо змінити на діуретичні засоби із класу тiazидоподібних. Зазначені комбінації фармакологічних засобів характеризуються найбільш вираженим органопротектуючим ефектом [49].

Результатом невпинного наукового пошуку у сфері лікування артеріальної гіпертензії є розробка препаратів, що впливають на гомеостаз ендотелію судин органів-мішеней. Вважається, що головною ланкою патогенезу ураження судин під впливом високого тиску є порушення біологічної доступності оксиду азоту через уражені ділянки ендотелію. Саме із зазначеними порушеннями трансендотеліального сполучення асоціюють найбільш поширені вторинні міокардіальні, церебральні та ниркові ускладнення ГХ [71, 106].

Група авторів на чолі з Modena G. (2002) в рамках власного дослідження, на контингенті у майже чотириста жінок старшої вікової групи, які перебували на етапі амбулаторного лікування ГХ, встановили особливості гомеостазу ендотелію плечової артерії під впливом фармакологічної терапії. Автори визначили, що за умови покращення показників стану ендотелію досліджуваних судин протягом перших півроку від початку лікування, ризик виникнення ускладнень, у формі вторинних серцево-судинних захворювань, суттєво знижується. При чому виявлені закономірності не залежали від обраної схеми лікування та цільових показників артеріального тиску. Таким чином дослідники встановили показники гомеостазу ендотелію, як такі, що мають виняткове прогностичне значення та виступають у якості терапевтичної мішені в рамках лікування станів, що асоціюються із ГХ [111].

У контексті значного впливу оксиду азоту на патогенез ендотеліальної дисфункції, доцільним вбачається застосування фармакологічних засобів, які посилюють його ендогенну продукцію. Серед таких фармакологічних агентів найбільш дослідженим є амінокислота L-аргінін – основний субстрат синтезу ендотеліального оксиду азоту. Неодноразово в ході різних досліджень було

доведено ефективність курсового застосування L-аргініну в рамках комплексного лікування ГХ: повідомляється, що його використання призводить до продукції оксиду азоту та відновлення функції ендотелії уражених судин за наявності супутніх гіперхолестеринемії та атеросклерозу [69, 92].

Раннє використання L-аргініну в рамках лікування хворих на ГХ, ще на ініціальних етапах підбору оптимальної схеми та дозування препаратів, призводить до відновлення функції ендотелію, покращення показників мозкового та ниркового кровоплину, відновлення цереброваскулярної реактивності, зменшення судинного тонуусу тощо. Не менш ефективним є вважається застосування даного фармакологічного агенту в рамках терапії хворих на поєднану патологію, таку як ГХ та цукровий діабет чи НМ.

Гулкевич О.В. та Деркач Б.В. (2020) стверджують, що неконтрольовані варіанти артеріальної гіпертензії асоціюються із високим ризиком ураження стінок судин, що частіше набуває форми зміни їх геометрії, атеросклеротичного ураження із вторинним підвищенням судинного опору кровотоку. Саме зазначений варіант артеріальної гіпертензії частіше призводить до ураження органів-мішеней, що супроводжується дисфункцією ендотелію, підвищенням цереброваскулярної реактивності та загального тонуусу судин, мікроальбумінурією. Окремо, автори наголошують, що використання саме L-аргініну хворим, що страждають на неконтрольований варіант артеріальної гіпертензії, може попередити виникнення наведених порушень у циркуляторному руслі органів-мішеней [9].

1.6 Сучасні відомості щодо використання розувастатину у лікуванні хворих на поєднану патологію із гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла

Атеротромботичні ураження судин у хворих, що страждають на ГХ, асоціюються із високим кардіоваскулярним ризиком. Проводячи історіографічний аналіз поглядів на патогенез ушкоджень стінки судин під впливом високого артеріального тиску, можна зробити висновок про поступово зміну поглядів у науковому дискурсі. Від уявлень про первинне ушкодження стінок судин при артеріальній гіпертензії за рахунок розтягнення та вторинного ураження ендотелію, що були актуальні більше двадцяти років назад, до визначення коморбідного впливу системного запалення та оксидативного стресу поряд із ендотеліальними порушеннями протягом останніх років. Саме ці механізми визначають патогенетичну спорідненість ГХ та атеросклерозу.

Останні рекомендації міжнародних організацій, що займаються проблемою терапії хворих на артеріальну гіпертензію, включають застосування препаратів з класу статинів в рамках комплексної терапії. Повідомляється, що статинотерапія може суттєво знизити ризик виникнення вторинних кардіоваскулярних захворювань; важливість від її застосування для хворих із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком тотожна важливості контролю низьких показників артеріального тиску у цих хворих. Наразі відзначається тенденція до розширення показань для застосування препаратів із групи статинів за рахунок хворих на ГХ із помірним ризиком. Доцільність такої екстраполяції призначень статинів доведена численними клінічними дослідженнями: за умови контролю показників артеріального тиску, їх призначення хворим на артеріальну гіпертензію із помірним ризиком серцево-судинних розладів призводило до зниження ризику інфаркту міокарду на 30% та гострих порушень мозкового кровообігу на 25% [25].

Інше масштабне дослідження ефективності застосування препаратів групи статинів лікування артеріальної гіпертензії для хворих із помірним серцево-судинним ризиком під назвою HOPE-3 було опубліковано у 2016 році. На контингенті у трохи менше тринадцять тисяч хворих, які перебували під наглядом дослідників протягом п'яти років, автори встановили доцільність розувастатину у дозуванні 10 мг / добу для суттєвої редукції концентрації ЛПНЩ у крові хворих, рівень якої сягав 26,5%. Також автори встановили, що вказані зміни у ліпідному профілі призводить до зниження ризику розвитку інсульту на 30%, а інфаркту міокарда – на 35%. Зазначене дослідження суттєво розширює можливості застосування статинів при лікуванні станів, асоційованих із підвищенням артеріального тиску [25].

Ефективність використання розувастатину було неодноразово доведено і в інших клінічних дослідках, зокрема за результатами дослідження METEOR було визначено, що застосування цього препарату достовірно сприяло зменшенню товщини комплексу інтима-медіа у пошкоджених судинах. Результати іншого дослідження під назвою ASTEROID стверджують, що використання розувастатину, окрім сповільнення утворення нових атеросклеротичних ушкоджень судин, призводить до деструкції вже існуючих бляшок. Усі автори, що присвятили свої роботи дослідженню клінічної ефективності цього препарату, погоджуються на думці щодо доцільності його використання в рамках первинної та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, зокрема через низький ризик побічних реакцій та небажаних ефектів [25].

Вітчизняні популяційні дослідження на контингенті хворих на артеріальну гіпертензію засвідчують високу частку осіб із високим серцево-судинним ризиком: не мають жодного або мають лише один обтяжуючий фактор ризику близько 12-13% хворих, два таких фактори – до 25-26%, три та більше – більше 60%. Зазначені дані вказують на доцільність

використання препаратів із групи статинів у комплексному лікуванні вітчизняних хворих [16].

Деякі дослідники також повідомляють про наявність плейотропних властивостей розувастатину. Йому приписують протизапальну дію, зменшення жорсткості артерій та збільшення показників ендотелій-залежної дилатації на майже 20%. Також зазначається, що комбінація цього препарату із валсартаном призводить до синергізму їх плейотропних властивостей, що визначає доцільність їх поєднаного використання [68].

Інші дослідники відзначають органопротекторну дію розувастатину у поєднанні із антигіпертензивними фармакологічними засобами. Зазначені ефекти спостерігались зокрема щодо функціонального стану нирок – одного із найбільш чутливих до високого артеріального тиску органу-мішені. Повідомляється, що курс лікування препаратами із групи статинів тривалістю до півроку достовірно покращують показники клубочкової фільтрації та призводить до значимого зниження рівня креатиніну в крові. Автори повідомляють, що у жодного хворого на артеріальну гіпертензію, який отримувал дослідуваний варіант терапії, не було виявлено погіршення функції нирок. Додатково було встановлено, що застосування розувастатину призводило до значимого зменшенню показників мікроальбумінурії у хворих з компрометованою функцією нирок; автори пояснюють зазначений ефект препарату його дією на прояви системного запалення [25].

Резюме

Таким чином, підсумовуючи аналіз літературних даних щодо лікування хворих на патологічні стани, асоційовані з артеріальною гіпертензією, доцільним є не лише зниження показників артеріального тиску, а і попередження виникнення вторинних ускладнень у вигляді ураження органів-мішеней та погіршення перебігу вже існуючих соматичних захворювань органів та систем.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження та загальна характеристика контингентів та методів:

На першому етапі дослідження, на базі ревматологічного відділення міської КНП «Міська лікарні №10» ЗМР (м. Запоріжжя), за умови інформованої згоди, проспективно було обстежено 198 жінок, що у період 2018-2020 років знаходилися на стаціонарному лікуванні. Середній вік обстежених $62,6 \pm 1,9$ року, давність захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. У 82,8% випадків ГА поєднувався з остеохондрозом поперекового, грудного і шийного відділу хребта та у 27,2% – інших суглобів. Другий етап катamnестичного дослідження було проведено на базі кабінету сімейного лікаря другої амбулаторії КНП «ЦПМСД №9» ЗМР (м. Запоріжжя) у період 2019-2021 роки. Чисельність хворих жінок на катamnестичному етапі складала 134 жінки.

При формуванні контингенту дослідження були сформовані наступні критерії включення:

Критерії включення:

- жіноча стать;
- вік від 40 до 70 років.
- наявність верифікованого, відповідно до діагностичних критеріїв МКХ-10, артрозу, шифр M17-M19, що обов'язково містив діагноз «Гонартроз (артроз колінного суглоба)», та I10–I14 «Гіпертонічна хвороба»;
- наявність НМ (згідно з рекомендаціями ВООЗ (1998) – ІМТ у межах $24 - 34,9 \text{ кг/м}^2$);
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Та критерії виключення:

- IV рентгенологічна стадія ГА;
- ГХ третьої стадії;
- ІМТ більше 34,9 кг/м²;
- наявність хронічного запалення інфекційного походження;
- наявність верифікованої онкологічної патології;
- наявність верифікованої патології аутоімунного генезу;
- важкий перебіг цукрового діабету в стадії декомпенсації.

З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки на першому етапі дослідження були поділені на три групи. У першу групу (Г1) було включено 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки з ГА та супутньою ГХ, у третю (Г3) групу – 65 жінок хворих на ГА із супутніми ГХ та НМ. Через об'єктивні причини (зміна постійного місця проживання, відмова від продовження участі у дослідженні та ін.) з загального контингенту було виключено 64 жінки. Таким чином на другому етапі дослідження чисельність сформованих груп рівномірно знизилась та становила 36 жінок у Г1, 57 жінок у Г2 та 41 жінка у Г3.

У дослідженні використано наступні методи:

– клінічний, використовувався для визначення клінічних особливостей перебігу ГА із різним спектром супутньої патології та був реалізований шляхом фізикального обстеження, збору анамнестичних даних, а також розрахунку індексів Lequesne [89] та WOMAC [131].

Розрахунок альгофункціонального індексу Lequesne – стандартна процедура для оцінки актуального стану артрологічного статусу хворих із ОА, що розроблена спеціально для ГА та коксартрозу. Вказаний діагностичний інструмент представлений у вигляді короткого опитувальника, що може бути заповнений хворим як із допомогою спеціаліста, так і самостійно без втрати репрезентативності отриманих результатів.

Заповнення опитувальника відбувається шляхом вибору обстежуваною особою одного із декількох наведених тверджень, що характеризують його актуальний стан. Сам опитувальник складається з трьох розділів. Перший розділ присвячений оцінці виключно алгічного компоненту ГА та дозволяє оцінити наступні показники: наявність больових проявів у нічний час (їх відсутність, наявності лише у певному положенні або присутність у стані спокою), ранкової скутості або болю після пробудження (що триває менше 15 хвилин, від 15 до 30 хвилин або протягом 30 та більше хвилин), біль, що виникає підчас активних рухів, ходьбі (після прогулянки на певну дистанцію або безпосередньо підчас та продовжується надалі). Другий розділ присвячений оцінці тої відстані, що обстежувана особа може пройти до виникнення алгічних проявів, та необхідності використання допоміжних інструментів, милиці. Третій розділ присвячений оцінці наявних проблем у повсякденному житті, зокрема визначається, чи має обстежувана особа проблеми із підйомом або спуском підчас використання сходів, чи може вона покласти якісь речі на нижню полицю шафи, стоячи при цьому на колінах, чи виникають труднощі підчас прогулянки по нерівній поверхні та чи відчувала вона колись стріляючий біль у суглобах із втратою відчуття опори в ураженому суглобі.

Підрахунок індексу Lequesne відбувається шляхом сумачії балів за відповіді в рамках трьох розділів в цілому. Щодо інтерпретації отриманих даних: сумарний індекс від 1 до 4 свідчить про легку тяжкість захворювання, від 5 до 7 – про помірну тяжкість, від 8 до 10 – про дуже важку тяжкість, а від 14 та вище – про вкрай важку тяжкість.

Додатково було розраховано індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University), що суттєво доповнює описаний вище інструмент та надає більш розгорнуті дані щодо функціонального стану уражених ОА суглобів. Розрахунок вказаного індексу відбувається шляхом аналізу відповідей, що надала обстежувана особа підчас самостійного заповнення

опитувальника. Сам опитувальник складається з 24 запитань, відповідати на які обстеженій особі пропонується шляхом визначення свого стану в межах континууму від відсутності вказаних проявів (0 балів) до максимальної вираженості симптомів (10 балів). Для зручності заповнення бланку опитувальника, біля кожного питання розмічена пряма горизонтальна «лінійка» довжиною 10 см із кроком позначок 1 см, на якій обстежувана особа позначає інтенсивність вказаних проявів.

Вказаний опитувальник поділений на три розділи. Перший – розділ А – присвячений виключно аналізу больових проявів ГА та складається з п'яти питань щодо наявності больових порушень підчас ходьби по рівній поверхні, підйому чи ступку по сходах, у положенні лежачі (в першу чергу вночі підчас сну), сидячи або стояки прямо. Другий – розділ Б – включає два питання, що стосується обмеження рухів в уражених суглобах вранці, після пробудження та після нетривалого відпочинку сидячи або лежачи. Третій – розділ В – представлений найбільшою кількістю питань, що пов'язані із обмеженням у виконання повсякденних завдань, як то підйом чи спуск по сходах чи драбині, підйом із положення сидячи чи лежачи, стояти чи сидіти тривалий час, піднімати з підлоги речі, ходити по рівній поверхні, виходити чи сідати у транспорт (авто), ходити у продуктові магазини за покупками, знімати чи одягати шкарпетки, лежати у ліжку, ставати чи виходити з ванни, сідати на унітаз чи вставати з нього, виконувати інші легкі хатні справи (прати речі, прибирати тощо).

Підрахунок індексу WOMAC відбувається шляхом сумації балів за відповіді в рамках трьох розділів в цілому та окремо.

– інструментальний, застосовувався з метою оцінки структурно-функціонального стану уражених суглобів та стану внутрішньо серцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду та був реалізований шляхом ультрасонографічного дослідження уражених суглобів та серця. Наявність дефектів поверхні суглобів, кісткових розростань, рідини у суглобі, змін

синовіальної оболонки чи навколо суглобових тканин було визначено із використанням апарату «Philips HD11-XE Standard» із лінійним датчиком. З метою оцінки функціонального стану та комплексу структурно-геометричних показників серцевого м'язу був використаний апарат для ультрасонографічної діагностики «ULTIMA PA» («Radmir», Україна); завдяки йому було оцінено ряд показників, що визначають скоротливу (систолічну і діастолічну) функцію серця та характеризують об'єми та розміри його порожнин. Підчас інтерпретації отриманих даних були використані рекомендації Американського ехокардіографічного товариства; характер ремоделювання серцевого м'язу було визначено за рекомендаціями Європейських товариств кардіологів та гіпертензії (2018) [49].

Окремо, за результатами попередньо проведеного рентгенологічного дослідження, у всіх хворих сформованого контингенту було визначено рентгенологічну стадію ГА.

– лабораторний, застосовувався з метою визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів як корелятивів ГА та був реалізований шляхом імуноферментного аналізу сироватки крові сформованого контингенту хворих із визначенням концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, С-РП, ФНП- α та лептину. Вказані дослідження були здійсненні із використанням імуноферментного аналізатору «Sanrais TS» 2005.

– статистичний, використовувався для обробки результатів дослідження та оцінки їх достовірності. Усі розрахунки здійснювали на ПЕОМ за допомогою програми «Statistica 13.0» («StatSoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5).

Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Shapiro-Wilk. Відмінність розподілу від нормального вирішено використанням непараметричних методів статистичного аналізу. Проводилося визначення середньоарифметичних значень і відхилень за кожним із кількісних показників M (s), стандартизованої помилки середнього $M \pm m$, критерію

Стьюдента для кількісних показників, універсального значення статистичної ймовірності p . Для всіх видів аналізу, відмінності ознак вважали вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Дослідження проведено у два етапи.

Протягом першого – *стаціонарного етапу* (12-18 днів) всі хворі жінки контингенту дослідження проходили стандартне загально клінічне обстеження (що включало фізикальне обстеження, збір анамнестичних даних, їх аналіз), а також дослідження із використанням зазначених інструментальних та лабораторних методів. За результатами даного етапу було оптимізовано програму терапії жінок хворих на ГА із супутніми ГХ та НМ, а отримані дані слугували референтними для подальшої оцінки ефективності запропонованих терапевтичних втручань.

Другий – *катамнестичний етап* (до шести місяців) – включав оцінку ефективності застосування оптимізованої програми терапії після виписки зі стаціонару в умовах амбулаторії сімейної медицини та був здійснений шляхом аналізу динаміки клінічної картини ГА, змін прооксидантної та антиоксидантної систем, рівня С-РП, змін цитокінової ланки та ліпідного спектру крові.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГОНАРТРИТУ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ

На першому етапі дослідження було вивчено розповсюдженість переважаючих симптомів остеоартриту, як то біль у суглобі, обмеження рухів, чутливість, крепітація, періодичність вторинного синовіїту та локальне запалення без системних ефектів у хворих жінок контингенту дослідження.

Аналізуючи клінічну симптоматику при ізольованому ГА, нами встановлено що основними скаргами у хворих жінок були: біль в ураженому суглобі, який турбував при спуску або підйомі по сходах, при переході з сидячого положення у вертикальне, іноді у спокої, як правило «ниючого» характеру та «помірної» інтенсивності. Частоту артралгічних симптомів у жінок з обстежених груп представлено в табл. 3.1.

За результатами оцінки клінічних проявів ГА було встановлено, що у абсолютної більшості хворих жінок Г1 (74,57%) алгічні прояви інтенсифікувались підчас активних рухів, про обмеження рухів в ураженому суглобі із його вираженою дефігурацією після ранкового пробудження чи фізичного навантаження повідомили 91,52% жінок цієї групи. Згідно результатів обстеження, у хворих жінок Г2 больовій синдром при активних рухах турбував 34 (45,94%) жінок, при вставанні з положення сидячі – 17 (22,97%), при пасивних рухах – 24 (17,76%). Обмеження рухів у поєднанні з наявною дефігурацією, було встановлено у 72 (97,29%) жінок. У 71 (95,94%) жінок рухи в суглобах були обмежені. В Г3 біль при активних рухах зафіксована у 31 (47,69%) жінок, обмеження рухів у суглобах що супроводжувалося крепітацією та деформацією у 64 (98,46%) обстежених. Достовірне ($p < 0,05$) погіршення

симптоматики від Г1 до Г3 зафіксовано за показниками біль при пасивних рухах та пальпації, відчуттями скутості, наявності крепітації та припухлості.

Таблиця 3.1 – Частота артралгічних симптомів у жінок Г1, Г2 та Г3

Симптоматика	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65	p< 0,05
Біль без навантаження	9 (15,25%)	14 (18,92%)	13 (20,01%)	-
Біль при активних рухах	44 (74,57%)	34 (45,94%)	31 (47,69%)	Г1\Г2,Г3
Біль при пасивних рухах	5 (8,47%)	24 (17,76%)	16 (24,61%)	Г1\Г2,Г3
Біль при пальпації	2 (3,38%)	3 (4,05%)	11 (16,92%)	Г1\Г2\Г3
Обмеження рухів	54 (91,52%)	72 (97,29%)	64 (98,46%)	-
Відчуття скутості	5 (8,47%)	17 (22,97%)	31 (47,69%)	Г1\Г2\Г3
Наявна крепітація	6 (10,17%)	64 (86,48%)	64 (98,46%)	Г1\Г2,Г3
Наявна деформація	2 (2,22%)	18 (24,32%)	32 (49,23%)	Г1\Г2\Г3
Наявна припухлість	54 (91,52%)	71 (95,94%)	64 (98,46%)	

Було проведено порівняльний аналіз вираженості основних клінічних проявів остеоартриту (за даними WOMAC): алгічні прояви, скутість рухові в ураженому суглобів та обмеження повсякденної

активності у хворих жінок сформованих груп дослідження, результати якого наведено у табл. 3.2.

За результатами оцінки клінічної картини ГА у хворих жінок сформованих груп дослідження було визначено абсолютну представленість (та відсутність статистично значимої різниці у поширеності) виражених алгічних проявів, що виникають під час фізичного навантаження. Різниця між Г1, Г2 та Г3 за показниками порушення рухливості в ураженому суглобі та обмеження повсякденної активності спостерігалась лише на рівні тенденції до погіршення від Г1 до Г2 та Г3, яка не сягала рівня статистичної значимості.

Таблиця 3.2 – Результати оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC у жінок Г1, Г2 та Г3

Показники вимірювання WOMAC (мм)	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65	p< 0,05
Біль	195,1±18,1	212,5±19,9	256,5±26,3	-
Скутість	47,3±5,3	61,2±3,67	90,7±4,2	Г1\Г2
Функціональна недостатність	712,2±26,8	801,4±25,9	916,9±22,7	Г1\Г2

Для хворих жінок Г3, у яких значно підвищувалась інтенсивність болю, особливо, був характерним ранішній біль, порушення рухливості із значним порушенням повсякденної діяльності. Аналіз результатів також засвідчив достовірне зростання симптоматики у всіх хворих жінок Г2 та Г3.

Так, встановлено підсилення больових та погіршення функціональної спроможності суглобів у хворих жінок Г2 та Г3 було більш виразним порівняно з ізольованим перебігом ГА (в 1,2 рази та в

1,46 рази відповідно). А у хворих жінок Г3 цей показник був достовірно ($p < 0,05$) підвищеним порівняно з Г1 та Г2.

Додатково було проведено визначення тяжкості перебігу ГА за індексом «Lequesne». Данні обстеження хворих жінок з Г1, Г2 та Г3 представлено у табл. 3.3. та рис. 3.1.

Таблиця 3.3 – Показники індексу Lequesne у хворих жінок Г1, Г2 та Г3

Індекс Lequesne	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65	p< 0,001
Легкий (1-4)	-	-	-	-
Помірний (5-7)	45 (76,27%)	36 (48,64%)	8 (12,3%)	Г1\Г3
Важкий (8-10)	9 (15,25%)	24 (32,43%)	28 (43,07%)	Г1\Г3
Дуже важкий(11-13)	5 (8,47%)	14 (18,91%)	16 (24,61%)	Г1\Г3
Вкрай важкий (14 і вище)	-	-	13 (20,0%)	Г1\Г3

Аналіз показників за індексом Lequesne показав, що легкий перебіг ГА у всіх обстежених групах жінок не спостерігався. Помірний перебіг, за оцінками методики, ГА виявлений у 76,27% жінок Г1, 48,64% – Г2 та 12,3% – Г3. Дуже важкий перебіг ГА спостерігався у 8,47 % хворих жінок Г1, 18,91% – Г2 та 24,61% – Г3. Вкрай важкий перебіг спостерігали тільки у хворих жінок Г3 – 20,0% випадків. Достовірно ($p < 0,001$) погіршення показників перебігу встановлено між Г1 та Г3 у всіх випадках.

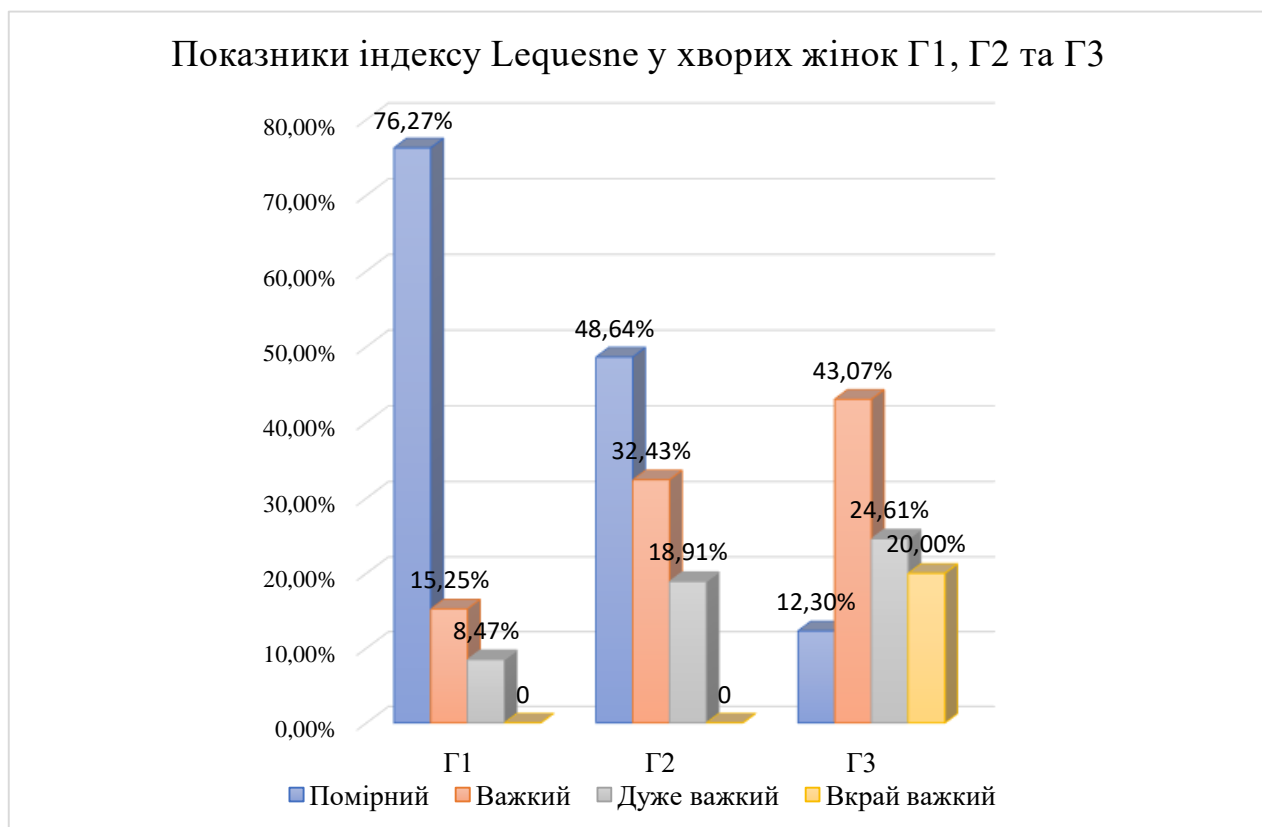


Рисунок 3.1 – Показники індексу Lequesne у хворих жінок Г1, Г2 та Г3.

Додатково, за індивідуальними рентгенологічними ознаками, такими як наявність остеофітів, звуження суглобової щілини, субхондріальний склероз та субхондральні кісти, була визначена рентгенологічна стадія ГА (рис. 3.1).

Перша рентгенологічна стадія ГА була встановлена у 77 жінок (38,8%). В цій групі функціональна недостатність суглобів (ФНС) першого ступеня виявлена у 50 жінок (64,94 %), ФНС другого ступеня – у 23 жінок, що склало 29,87%. Друга рентгенологічна стадія ГА спостерігалася у 108 жінок (56,56%), серед них 64 жінки (59,25 %) мали ФНС другого ступеня, а 46 (42,59 %) – ФНС першого ступеня. Третя рентгенологічна стадія ГА виявлена тільки у 13 жінок (6,57%) яка

повністю складалась із ФНС третього ступеня. Хворі жінки із четвертою рентгенологічною стадією були виключені із дослідження.



Рисунок 3.2 – Розподіл обстежених за рентгенологічною стадією захворювання.

Оскільки для визначення працездатності, якості життя пацієнтів значення має локалізація уражень суглобів, тяжкість перебігу остеоартриту, було досліджено залежність груп уражених суглобів від ступеня функціональних порушень. У Г1 88,8% уражень стосувалися колінного суглоба, переважав перший ступінь ФНС. При поєднанні ГА з ГХ уражались колінні (76,8%) та кульшові суглоби (19,2%), превалював перший ступінь ФНС. При цьому у Г2 поряд з ураженнями ГА (63,4%) траплялися ураження кульшових у 17,2% та колінних і дрібних суглобів (14,6%), функціональні порушення першого та другого ступеня

реєструвалися майже порівну. За наявності поєданого перебігу із НМ переважали ураження колінних та кульшових суглобів (у 39,3% жінок) із ФНС другого ступеня у 53,6% випадків.

На наступному етапі нами було проведена визначення маси тіла, оскільки вона є інтеграційним показником порушень обміну, а також вважається фактором ризику ГХ, ожиріння, ішемічної хвороби серця та смертності, із подальшим розрахунком показників ІМТ у всіх хворих. Аналіз клінічних симптомів ГА залежно від показників маси тіла (в тому числі і при ожирінні 1 ступеня) показав, що частіше біль проявлявся при активних та пасивних рухах (у 73,69%), у ранішній час або після значного навантаження майже у всіх хворих жінок (98,46%), супроводжувався обмеженням рухів у суглобах, їхньою дефігурацією за рахунок проліферативних або запальних змін. При ізольованому ГА у пацієнтів маса тіла не виходила за межі прийнятої за норму (ІМТ до 24,9). За наявності коморбідного перебігу з ГХ у всіх пацієнтів відмічена надлишкова маса тіла. (ІМТ = 24,9-27). Щодо поєднання ГА з ГХ та НМ, то підвищення індексу вище 27 встановлено у 73,2% випадків, а ожиріння І ступеня – у 26,8 % випадків. Отримані дані засвідчують, що при поліморбідності ГА із ГХ та НМ наростає значення ступеня надмірної ваги для клінічного перебігу цих захворювань, особливо щодо симптоматики ГА.

При проведенні артросонографії у пацієнтів з ГА виявлено звуження суглобової щілини за рахунок зниження висоти суглобового хряща, дефекти кісткових поверхонь, крайові кісткові розростання, зміни синовіальної мембрани і наявність випоту в суглобі, зміни навколо суглобових м'яких тканин. Порушення виявлені методом артросонографії суглобового хряща у хворих на ГА наведено в табл. 3.4. та рис. 3.3.

Таблиця 3.4 – Порушення, виявлені методом артросонографії суглобового хряща, у хворих жінок Г1, Г2 та Г3

Показники	Групи			
	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65	Всього n=198
Дефекти поверхні	41 (69,49%)	69 (93,24%)	65 (100,0%)	173 (87,37%)
Кісткові розростання	46 (77,97%)	66 (89,18%)	65 (100,0%)	176 (88,88%)
Рідина в суглобі	31 (18,29%)	51 (68,91%)	53 (81,53%)	111 (56,06%)
Зміни синовіальної оболонки	15 (25,42%)	23 (31,08%)	24 (36,92%)	62 (31,31%)
Зміни навколо суглобових тканин	16 (27,11%)	29 (39,19%)	49 (75,38%)	93 (46,97%)

Аналізуючи отримані результати нами встановлено, що у пацієнтів з ГА без супутньої патології висота суглобового хряща достовірно зменшилась в 1,7 рази ($p < 0,05$), порівняно з нормативними показниками. У пацієнтів з ГА в сполученні з ГХ висота суглобового хряща (ВХС) також достовірно була меншою, порівняно з прийнятими методичними нормативами у 2,2 рази ($p < 0,05$). Порівнюючи дані Г1 та Г2 ми встановили зменшення ВСХ, але різниця була недостовірною. Досліджуючи дані пацієнтів з Г3 нами виявлено значне стоншення суглобового хряща та наявність у більшості хворих неомогенного характеру хряща, тоді як у Г1 та Г2 досліджуваних переважали пацієнтки з гомогенним станом суглобового хряща. Так, для пацієнтів Г3 ВСХ становила $(1,32 \pm 0,08)$ з медіальної сторони, що в 2,5 рази ($p < 0,05$) менше за норму, достовірно менше, ніж у Г1 в 1,5 рази ($p < 0,05$) та в Г2 в 1,2 рази ($p < 0,05$).

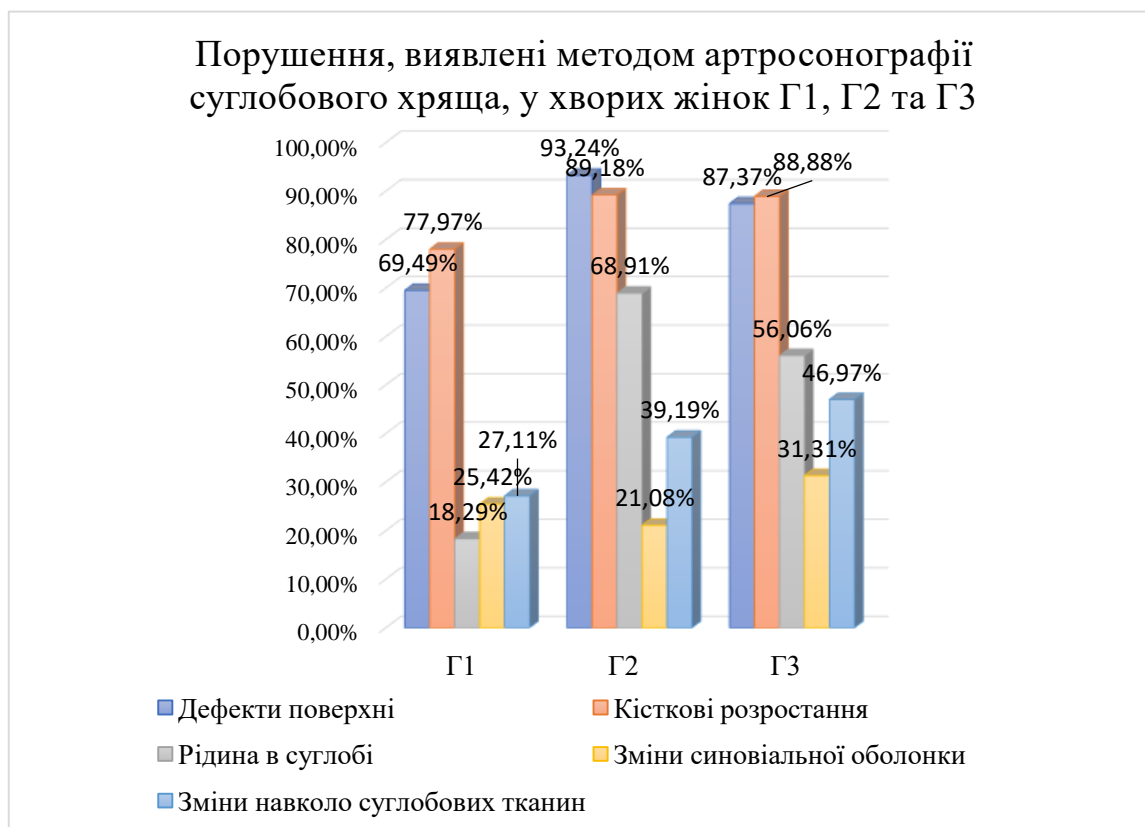


Рисунок 3.3 – Порушення, виявлені методом артросонографії суглобового хряща, у хворих жінок Г1, Г2 та Г3.

Аналогічно встановлено стоншення суглобового хряща і з латеральної сторони, де ВСХ становила $(1,41 \pm 0,06)$, і це було в 2,6 рази ($p < 0,05$) менше за норму, в 1,5 рази ($p < 0,05$) ніж у Г1 та достовірно менше в 1,4 рази ($p < 0,05$) ніж у Г2. Зазначимо, що висота хряща більшою мірою зменшувалася на медіальному виростку внаслідок більшого механічного навантаження на цю ділянку. Виразність патологічних змін, зафіксованих сонографічно, залежала від стадії ГА. При третій стадії ГА колінних суглобів за поєднання з ГХ та НМ визначено більшу кількість патологічних сонографічних симптомів ураження суглобового хряща і внутрішньо суглобових структур, порівняно з другою стадією. Дефекти суглобових поверхонь, нерівні контури виростків стегнової та великогомілкової кісток діагностували у 100 % пацієнтів з третьою

стадією ГА, незалежно від супутньої патології. Аналогічна ситуація склалася і з діагностикою остеофітів: при ГА другої стадії без супутньої патології – їх виявили лише у 6 (10.16%) хворих, при третій стадії – у всіх обстежених хворих жінок. Наявність реактивного синовііту наближає ГА до запальних захворювань суглобів. Він відіграє провідну роль у деструкції суглобового хряща, а зрештою у прогресуванні ГА.

При проведенні артросонографії також пацієнткам вдалося верифікувати наявність випоту в колінному суглобі. Так, випіт вдалося виявити у 38,46 % жінок хворих на ГА другої стадії та у 71,78 % – третьої стадії ГА без супутньої патології. За даними обстеження випіт у суглобі діагностовано у 53,23% хворих жінок із другою стадією та у 75,12 % – з третьою стадією ГА при поєднанні з ГХ. Найбільшу кількість пацієнток з синовіітом виявлено при ГА, поєднаному з ГХ та НМ. Так, у пацієнтів з другою стадією ГА випіт встановлено у 79,64 % та у 88,76 % з третьою стадією. Згідно з отриманими даними, кількість пацієнтів з негомogenousним випотом у суглобі збільшується при ГА, поєднаному з ГХ та НМ, хоча в загальній структурі обстежених хворих їх частка менша, ніж з гомogenousним випотом у суглобі. Так 61,31% хворих жінок Г3 з третьою стадією ГА мали негомogenousний випіт, а 29,36% хворих – гомogenousний. Подібними були і дані у пацієнтів з ГА другої стадії в Г3. Але в інших досліджуваних групах, навпаки, навіть у хворих жінок з третьою стадією ГА, в половині випадків становлено гомogenousний випіт. Потовщення синовіальної оболонки (СО) виявлено у 46,38 % хворих жінок (більшість з них були представниками Г2 та Г3). Нерівномірне потовщення СО переважало у хворих жінок з третьою стадією ГА за коморбідності з ГХ та НМ – 43,7%. Натомість у Г2 у жінок з третьою стадією ГА переважало рівномірне потовщення СО: 38,12 % проти 17,42 %. Жінки Г1 з третьою стадією ГА мали лише рівномірне потовщення СО – 27,63 %. Крім того, загалом у половини обстежених жінок спостерігались зміни навколо

суглобових м'яких тканин, в основному за рахунок ушкодження зв'язок та зниження їх ехогенності. Найбільше таких хворих було в Г3 групі – 38,62% жінок, проти 12,36% у Г2 та 6,81% у Г1.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження нами було встановлено достовірне ($p < 0,05$) погіршення клінічної симптоматики у жінок з поєднаним перебігом ГА з ГХ та НМ, відносно ізольованого перебігу ГА, за показниками: біль при активних і пасивних рухах та пальпації, відчуттями скутості, наявності крепітації та припухлості суглобів. За результатами опитування за шкалами WOMAC та Lequesne виявлено, що поєднаний перебіг ГА з ГХ та НМ супроводжується підвищенням інтенсивності болю, зниженням рухливості та збільшенням функціональної недостатності, які посилюються по мірі приєднання супутньої патології та збільшенням стадії ГА. Встановлена наявність кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами ГА, артросонографічними даними та ІМТ. Характеристики больового синдрому, пов'язаного із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та функціональності суглобів достовірно посилювались із підвищенням стадії ГА, приєднання коморбідної патології та збільшенням ІМТ. Аналіз артросонографічної та рентгенологічної картини перебігу ГА дозволив об'єктивно підтвердити факт значно більшого погіршення структурної та функціональної складової картини стану колінних суглобів у жінок з ГХ та НМ порівняно з ізольованим перебігом ГА. При чому діагностика початкових стадій ГА виявилася більш афективною за допомогою саме артросонографії, яка верифікує не лише кісткові зміни, властиві ГА, а й зменшення висоти суглобового хряща, зміни синовіальної мембрани, навколо суглобових м'яких тканин та наявність випоту в суглобі.

Резюме

Було визначено особливості клінічних проявів ГА у жінок з ГХ та НМ, зокрема досліджено представленість переважаючих симптомів остеоартриту, як то біль у суглобі, обмеження рухів, чутливість, крепітація, періодичність випоту та локальність запалення без системних ефектів.

Для ізольованого варіанту ГА, що необтяжений супутньою патологією, типовими були скарги на біль в ураженому суглобі, який турбував при спуску або підйомі по сходах, при переході з сидячого положення у вертикальне, іноді у спокої, як правило «ниючого» характеру та «помірної» інтенсивності. Більш детальний аналіз клінічних проявів ГА в Г1 вказує, що частка жінок, які скаржились на збільшення інтенсивності алгічних проявів під час активних рухів, сягала 74,57%, відсоток тих, хто скаржився на збільшення больових відчуттів у денний та ранковий час або після значного перевантаження, що супроводжувалися обмеженням рухів у суглобах та їх дефігурацією за рахунок проліферативних змін – 91,52%. Проводячи аналіз клінічних проявів у жінок хворих на ГА у поєднанні із ГХ (Г2) було встановлено, що частка жінок, які мали виражений больовий синдром при активних рухах склала 45,94%, при вставанні з положення сидячі – 22,97%, при пасивних рухах – 17,76%, обмеження рухів у поєднанні з наявною дефігурацією, було встановлено у 72 (97,29%) жінок цієї групи, а у 71 (95,94%) жінки рухи в суглобах були обмежені. В групі жінок хворих на ГА у поєднанні із ГХ та НМ (Г3) біль при активних рухах була виявлена у 31 (47,69%) жінки, обмеження рухів у суглобах, що супроводжувалося крепітацією та деформацією у 64 (98,46%) обстежених.

За результатами порівняння показників поширеності клінічних проявів серед контингенту сформованих груп було виявлено, що, у

порівнянні із Г1, хворі жінки Г3 достовірно ($p < 0,05$) частіше скаржаться на біль при пасивних рухах та пальпації, наявність відчуття скутості, крепітації та припухлості у суглобах.

За результатами оцінки клінічної картини ГА у хворих жінок сформованих груп дослідження було визначено абсолютну представленість (та відсутність статистично значимої різниці у поширеності) виражених алгічних проявів, що виникають під час фізичного навантаження. Різниця між Г1, Г2 та Г3 за показниками порушення рухливості в ураженому суглобі та обмеження повсякденної активності спостерігалась лише на рівні тенденції до погіршення від Г1 до Г2 та Г3, яка не сягала рівня статистичної значимості. Для хворих жінок Г3, у яких значно підвищувалась інтенсивність болю, особливо, був характерним ранішній біль, порушення рухливості із значним порушенням повсякденної діяльності. Аналіз результатів також засвідчив достовірне зростання проблемної симптоматики у всіх хворих жінок Г2 та Г3. Так, встановлено підсилення больових та погіршення функціональної спроможності у хворих жінок Г2 та Г3 було більш виразним порівняно з ізольованим перебігом ГА (в 1,2 рази та в 1,46 рази відповідно). А у хворих жінок Г3 цей показник був достовірно ($p < 0,05$) підвищеним порівняно з Г1 та Г2.

Аналіз показників за індексом Lequesne показав, що легкий перебіг ГА у всіх обстежених групах жінок не спостерігався. Помірний перебіг, за оцінками методики, ГА виявлений у 76,27% жінок Г1, 48,64% – Г2 та 12,3% – Г3. Дуже важкий перебіг ГА спостерігався у 8,47 % хворих жінок Г1, 18,91% – Г2 та 24,61% – Г3. Вкрай важкий перебіг спостерігали тільки у хворих жінок Г3 – 20,0% випадків. Достовірне ($p < 0,001$) погіршення показників перебігу встановлено між Г1 та Г3 у всіх випадках.

Додатково, за індивідуальними рентгенологічними ознаками, такими як остеофіти суглобової щілини, субхондріальний склероз та

субхондральні кісти, була визначена рентгенологічна стадія ГА. Перша рентгенологічна стадія ГА була встановлена у 77 жінок (38,8%). В цій групі функціональна недостатність суглобів (ФНС) першого ступеня виявлена у 50 жінок (64,94 %), ФНС другого ступеня – у 23 жінок, що склало 29,87%. Друга рентгенологічна стадія ГА спостерігалася у 108 жінок (56,56%), серед них 64 жінки (59,25 %) мали ФНС другого ступеня, а 46 (42,59 %) – ФНС першого ступеня. Третя рентгенологічна стадія ГА виявлена тільки у 13 жінок (6,57%) яка повністю складалась із ФНС третього ступеня.

Окремо було досліджено залежність груп уражених суглобів від ступеня функціональних порушень. У групі з ізольованим ГА 88,8% уражень стосувалися колінного суглоба, переважав перший ступінь ФНС. При поєднанні ГА з ГХ уражались колінні (76,8%) та кульшові суглоби (19,2%), превалював перший ступінь ФНС. У Г2 поряд з ураженнями колінних суглобів (63,4%) траплялися ураження кульшових у 17,2% та колінних і дрібних суглобів (14,6%), функціональні порушення першого та другого ступеня реєструвалися майже порівну. За наявності поєданого перебігу із НМ переважали ураження колінних та кульшових суглобів (у 39,3% жінок) із ФНС другого ступеня у 53,6% випадків.

При проведенні артросонографії у пацієнтів з ГА виявлено звуження суглобової щілини за рахунок зниження висоти суглобового хряща, дефекти кісткових поверхонь, крайові кісткові розростання, зміни синовіальної мембрани і наявність випоту в суглобі, зміни навколо суглобових м'яких тканин. Також було встановлено, що у хворих з ГА без супутньої патології ВХС достовірно зменшилась в 1,7 рази ($p < 0,05$), порівняно з нормативними показниками. У пацієнтів з ГА в сполученні з ГХ вказаний показник також достовірно був меншим, порівняно з прийнятими методичними нормативами у 2,2 рази ($p < 0,05$). У хворих Г3 виявлено значне стоншення суглобового хряща та наявність у більшості

хворих негомogeneous характеру хряща, тоді як у Г1 та Г2 досліджуваних переважали хворі з гомогенним станом суглобового хряща. Так, для пацієнтів Г3 ВСХ становила $(1,32 \pm 0,08)$ з медіальної сторони, що в 2,5 рази ($p < 0,05$) менше за норму, достовірно менше, ніж у Г1 в 1,5 рази ($p < 0,05$) та в Г2 в 1,2 рази ($p < 0,05$).

Основні результати, що викладені у поточному розділі, оприлюднені у наступних публікаціях: [34, 43].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА СТАНУ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДУ У ЖІНОК З ГОНАРТРИТОМ, ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ

В рамках першого етапу дослідження було проведено аналіз даних, які визначають систолічну і діастолічну функції серця у хворих жінок на ізольований варіант ГА та у таких, що страждають на поєднану патологію ГА із ГХ та ГА із ГХ та НМ. Було встановлено, що для хворих жінок Г2 та Г3 специфічними є наступні зміни у структурно-геометричних показниках серцевого м'язу: збільшення об'ємів передсердь – як лівого (ЛП), так і правого (ПП), що поєднується з ізольованим збільшенням внутрішнього діаметру ЛП. Зазначені зміни статистично достовірно ($p < 0,01$) не були характерні для хворих жінок Г1. Також було визначено, що геометричні показники, що характеризують діаметр та об'єм, ЛП у хворих жінок Г3 були статистично достовірно ($p < 0,01$) за такі у хворих Г2. Крім цього було встановлено, що хворі Г2 та Г3 характеризувались статистично достовірно ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно) більшими показниками кінцево-систолічних та кінцево-діастолічних діаметрів і об'ємів ЛШ, у порівняння із аналогічними у хворих Г1 (табл. 4.1).

В рамках оцінки функціонального стану серця у хворих сформованих груп дослідження додатково було визначено показник фракції викиду (ФВ), як інтегрального маркера збереження систолічної функції ЛШ. Так, було визначено, що показник ФВ були статистично достовірно ($p < 0,05$) знижені у хворих Г2, порівняно із Г1. Середньогруповий показник ФВ серед хворих жінок Г3 був найменшим та статистично теж відрізнявся від такого у Г2. Також було оцінено додаткові показники скоротливості ЛШ, такі як передньо-задне

вкорочення волокон міокарда (ПЗВМ) і швидкість циркулярного вкорочення волокон міокарда (ШЦВМ), за якими хворі Г1 мали найкращі показники, які статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від таких як у Г2 і у Г3. Про несприятливий вплив НМ на перебіг поєднаної патології свідчили статистично достовірно ($p < 0,01$) нижчі показники ПЗВМ і ШЦВМ у хворих жінок Г3 порівняно із Г1.

Таблиця 4.1 – Порівняння структурно-функціональні показників міокарду в Г1 з хворими Г2 та Г3

Показники	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65
ЛП, мл	39,72 ± 0,82	45,99 ± 0,89*	59,50 ± 0,21**
ПП, мл	19,89 ± 0,76	36,85 ± 0,66*	39,19 ± 0,48**
ЛП-Д, мм	35,90 ± 0,56	38,58 ± 0,56*	41,64 ± 0,44**
КДД, см	4,04 ± 0,10	4,81 ± 0,21*	5,07 ± 0,26*
КСД, см	3,15 ± 0,12	3,33 ± 0,24*	3,47 ± 0,17*
КДО, мл	89,11 ± 0,40	113,13 ± 1,37	122,56 ± 1,13
КСО, мл	29,57 ± 0,66	40,70 ± 0,55	44,25 ± 0,50
УО, мл	59,94 ± 0,71	69,23 ± 0,67	74,51 ± 0,70
ФВ,%	66,32 ± 0,84	62,68 ± 0,77*	62,42 ± 0,73*
ПЗВМ, %	36,53 ± 0,65	35,40 ± 0,63*	34,46 ± 0,70*
ШЦВМ %/с	1,06 ± 0,01	1,03 ± 0,01	1,01 ± 0,01*
ТМШПд, см	0,86 ± 0,01	1,09 ± 0,01**	1,17 ± 0,05**
ТМШПс, см	0,97 ± 0,01	1,13 ± 0,01**	1,25 ± 0,03**
ТЗСЛШд, см	0,92 ± 0,01	1,13 ± 0,01**	1,21 ± 0,01**
ТЗСЛШс, см	1,01 ± 0,02	1,49 ± 0,02**	1,64 ± 0,04**
ВТС, у.о.	0,33 ± 0,01	0,40 ± 0,01*	0,39 ± 0,01
ММЛШ, г	127,95 ± 1,60	236,32 ± 1,82*	273,89 ± 2,48**
ІММЛШ, г/м ²	75,06 ± 0,98	142,01 ± 1,62**	141,09 ± 1,29**

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,01$;

Хворі жінки Г2 та Г3 також характеризувались відносно більшою товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП), що достовірно ($p < 0,01$) відрізнялись від аналогічних показників у Г1. Різниця за названими показниками, також була встановлена і між Г2 та Г3, що свідчить про значну роль НМ у перебігу поєданого варіанту патології. Було визначено, що показники товщини стінок ЛШ (ВТС) у хворих жінок Г2 були достовірно ($p < 0,05$) більшими за аналогічні показники у хворих Г1.

Додатково було визначено та оцінено що масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у хворих жінок сформованих груп. Так, зазначені показники були достовірно ($p < 0,01$) найменшими у Г1 та найбільшими у Г3. Наявність різниці між показниками ММЛШ та ІММЛШ у хворих Г2 та Г3 додатково підтверджує суттєвий негативний вплив НМ на ризик вторинного ураження серцевого м'язу.

На наступному етапі дослідження оцінювалися типи ремоделювання ЛШ у хворих жінок Г2 та Г3. Було встановлено, що у переважної більшості Г3 (52 хворих жінок) і більше половини Г2 (40 хворих жінок) мала місце гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка не була присутня у Г1. Нормальну геометрію ЛШ не мала жодна жінка Г3, мали лише 2 жінки Г2, тоді як Г1 нормальна геометрія ЛШ встановлена у 48 хворих жінок. Переважаючими типами ремоделювання в Г2 були концентрична гіпертрофія (34 хворі жінки) і концентричне ремоделювання (31 хвора жінка). В той же час, у абсолютної більшості жінок Г3 переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ – концентрична (40 хворих жінок) і ексцентрична (12 хворих жінок) гіпертрофія, які розцінюються як прогностично несприятливі типи ремоделювання.

Порівняльна оцінка типів ремоделювання хворих жінок Г2 показала як достовірні розбіжності у представленості різних варіантів

ремоделювання між Г1 так і Г3. Як і для груп хворих в цілому, так і при виділенні підгруп в залежності від ІМТ, типовий розподіл типів ремоделювання у хворих жінок зберігався: переважання гіпертрофічних варіантів при наявності НМ і практично однаковому відсотку випадків концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання при нормальній вазі.

Для повноти клінічної та прогностичної картини, та розробки корекційних підходів, нами було досліджена діастолічна функції серця, яка є важливою ознакою можливості ураження міокарда у жінок з НМ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Порівняння стану діастолічної функції міокарду в Г1 з хворими Г2 та Г3

Показники	Г1 n=59	Г2 n=74	Г3 n=65
ТЛА, мм.рт. ст.	10,6 ± 0,56	13,72 ± 0,66*	18,18 ± 1,16**
Е, см/с	76,79 ± 1,35	66,60 ± 1,06**	66,94 ± 1,45**
А, см/с	67,57 ± 0,99	75,38 ± 0,78**	75,31 ± 1,29**
Е/А	1,13 ± 0,01	0,88 ± 0,02	0,89 ± 0,01
IVRT, с	0,09 ± 0,001	0,11 ± 0,003*	0,13 ± 0,004*
DT, с	0,21 ± 0,007	0,17 ± 0,007*	0,19 ± 0,001

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,01$;

Встановлено, що у хворих жінок Г2 і Г3 тиск у легеневій артерії (ТЛА) був достовірно вищим ($p < 0,01$), ніж у Г1 (табл. 4.2). При цьому жінки Г3 мали вищі рівні зазначеного показника, ніж представниці Г2, що свідчить про більшу виразність діастолічної дисфункції при наявності НМ.

Було визначено, що середньогрупові показники максимальної швидкості раннього наповнення (E) у хворих жінок Г2 та Г3 були значно меншими ($p < 0,01$) порівняно із аналогічними показниками у хворих Г1. Крім цього встановлено відсутність статистично значимих відмінностей за вказаним показником між хворими жінками Г2 та Г3. Також було проведено порівняльний аналіз показників максимальної швидкості пізнього передсердного наповнення (A) у хворих жінок сформованих груп: найвищий показник був у хворих Г3, він статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнявся від таких у Г1. Також було виявлено значну різницю ($p < 0,01$) у вказаному показнику між хворими жінками Г1 та Г2. Співвідношення показників E та A серед контингенту Г1 статистично відрізнялось від таких в інших двох групах.

Час ізволюмічного розслаблення (IVRT) достовірно ($p < 0,05$) відрізняв Г2 та ($p < 0,01$) Г3 від Г1. При цьому значення IVRT у хворих жінок Г3 було вищим, ніж у Г2 та Г1 що також достовірно відрізняло Г3 від Г1 ($p < 0,05$).

Час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) у хворих жінок Г3 був достовірно ($p < 0,05$) меншим, ніж у Г1. В Г3 зазначений показник мав тенденцію до зменшення, проте достовірна різниця рівнів DT між обстежуваними жінками Г3 та Г1 була відсутня.

Представлені вище дані підтверджують негативний вплив НМ на скоротливу функцію серця у жінок хворих на поєднання ГА та ГХ. Жінки, що страждали на вказаний варіант компільованої патології демонстрували значно нижчі показники ФВ – основного інтегративного показника збереження систолічної функції міокарду. Зниження ФВ у хворих Г2 та Г3 призводило до поступового збільшення показників ММЛШ і ІММЛШ, пік яких демонстрували саме хворі з Г3.

НМ у хворих на ГА та ГХ розглядалась у якості фактору ризику структурно-функціональних порушень у ЛП та ПП, що проявлялись у

вигляді збільшення їх об'ємів та розмірів. Для зазначеного варіанту поєднаної патології також типовим була комбінація збільшених показників ТЗСЛШс і ММЛШ, КСД, КСД, КДД та КДО ЛШ при відносно меншому відсотку ФВ. Іншою закономірністю, що було виявлено, є зменшення передньо-заднього вкорочення волокон міокарда зі збільшенням показників ІМТ (у хворих жінок Г3).

У абсолютної більшості хворих жінок Г3, які виявляли відносно збереження систолічної функції серця, були виявлені ознаки гіпертрофічних типів ремоделювання ЛШ – концентрична гіпертрофія, була виявлена у 40 хворих жінок, та ексцентрична гіпертрофія міокарду, була визначена у 12 хворих жінок. Слід зауважити, що виявлені варіанти ремоделювання серцевого м'язу характеризуються як несприятливі у контексті прогнозу по відношенню до розвитку вторинної серцевої недостатності. Серед хворих Г1 зазначені варіанти трансформації міокарду не зустрічалися, у Г2 – такі випадки були поодинокими.

Також слід підкреслити, що НМ у жінок хворих на ГА та ГХ є фактором асоційованим із вираженими проявами діастолічної дисфункції: лише серед хворих Г3 були виявлені ультрасонографічні ознаки псевдономалізації кровотоку, про що свідчать статистично достовірно більші показники тиску ТЛА у хворих цієї групи. Крім цього було встановлено залежність між показником ІМТ та вираженістю діастолічної дисфункції у жінок хворих на ГА та ГХ.

Окремо було визначено, що хворі Г3 характеризувались значно більшими показниками ТІМ, ШПХ СА і швидкості пульсової хвилі черевної аорти (ШПХ ЧА), що поєднувались із відносно меншому показнику ЕЗВД порівняно із хворими Г2. Для хворих Г3 також були специфічні. Проведений порівняльний аналіз ультрасонографічних показників серця хворих жінок Г2 та Г3 визначає роль НМ як таку, що потенціює процес судинного ремоделювання у хворих на ГА.

Таким чином, було встановлено, що наявність коморбідної патології у вигляді ГХ та НМ у жінок хворих на ГА негативно впливає на скоротливу функцію серця, що підтверджується зниженням основних показників систолічної функції ЛШ. Крім того вони мають достовірно більші значення розмірів і об'ємів передсердь, ніж пацієнтки з нормальною масою а також більші кінцево-сistolічні і кінцево-діастолічні розміри та об'єми ЛШ при меншій ФВ.

Відсутність патології у показниках геометрії ЛШ встановлено у 48 хворих жінок з ГА без коморбідної патології. Переважаючими типами ремоделювання, в групі хворих на ГА поєднаний з ГХ, були концентрична гіпертрофія – 34 випадки, та концентричне ремоделювання – 31 випадок. У жінок хворих на ГА поєднаним з ГХ та НМ переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ, концентрична і ексцентрична гіпертрофія у 12 хворих та 40 хворих відповідно. Коморбідність ГА з ГХ та НМ, яке приводить до зниження систолічної функції ЛШ у поєднанні зі збільшенням кінцево-сistolічних і кінцево-діастолічних розмірів та об'ємів та формуванню прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ, повинно враховуватись при призначенні лікувально-реабілітаційних заходів даному контингенту хворих.

Резюме

Було проведено оцінку стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у хворих жінок сформованих груп дослідження. Зокрема було встановлено, що для жінок Г2 та Г3 характерне зростання об'ємів ЛП і ПП, а також діаметрів ЛП, що з достовірністю $p < 0,01$ відрізняється від аналогічних показників в Г1. При цьому діаметр і об'єм ЛП у хворих Г3 також були більшими порівняно з хворими жінками Г2. У

хворих жінок Г2 та Г3 виявлені достовірно більші КСД та КДД і об'єми ЛШ, порівняно з Г1 ($p < 0,01$).

В рамках оцінки функціонального стану серця у хворих сформованих груп дослідження додатково було визначено показник ФВ, як інтегрального маркера збереження систолічної функції ЛШ. Так, було визначено, що показник ФВ були статистично достовірно ($p < 0,001$) знижені у хворих Г2, порівняно із Г1. Середньогруповий показник ФВ серед хворих жінок Г3 був найменшим та статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від такого у Г1. Також було оцінено додаткові показники скоротливості ЛШ, такі як ПЗВМ і ШЦВМ, за якими хворі Г1 мали найкращі показники, які статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від таких у Г2 та Г3. Про несприятливий вплив НМ на перебіг поєднаної патології свідчили статистично достовірно ($p < 0,01$) нижчі показники ПЗВМ і ШЦВМ у хворих жінок Г3 порівняно із Г1.

Хворі жінки Г2 та Г3 також характеризувались відносно більшою ТЗСЛШ та ТМШП, що достовірно ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно) відрізнялись від аналогічних показників у Г1. Різниця за названими показниками також була встановлена і між Г2 та Г3, що свідчить про значну роль НМ у перебігу поєданого варіанту патології. Було визначено, що показники ВТС у хворих жінок Г2 були достовірно ($p < 0,05$) більшими за аналогічні показники у хворих Г1. Наявність НМ у хворих Г3 призводила до подальшого збільшення ІММЛШ у хворих жінок з ГХ, підтвердженням чого були достовірно вищі рівні зазначених показників в Г1 порівняно з хворими у Г3 ($p < 0,001$).

Окремо було досліджено типи ремоделювання ЛШ у хворих жінок Г2 та Г3. Було встановлено, що у переважної більшості Г3 (52 хворих жінок) і більше половини Г2 (40 хворих жінок) мала місце гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка не була присутня у Г1. Нормальну геометрію ЛШ не мала жодна жінка Г3, мали лише 2 жінки Г2, тоді як Г1 нормальна

геометрія ЛШ встановлена у 48 хворих жінок. Переважаючими типами ремоделювання в Г2 були концентрична гіпертрофія і концентричне ремоделювання. В той же час, у абсолютної більшості жінок Г3 переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ – концентрична і ексцентрична гіпертрофія, які розцінюються як прогностично несприятливі типи ремоделювання.

Додатково було досліджено діастолічну функцію серця хворих жінок груп дослідження. Встановлено, що у хворих жінок Г2 і Г3 ТЛА був достовірно вищим ($p < 0,05$) та $p < 0,01$ відповідно), ніж у Г1. При цьому показники Г3 також мали вищі рівні зазначеного показника, ніж представниці Г2, що свідчить про більшу виразність діастолічної дисфункції при наявності НМ.

Було визначено, що середньогрупові показники E у хворих жінок Г2 та Г3 були значно меншими ($p < 0,01$) порівняно із аналогічними показниками у хворих Г1. Також встановлено відсутність статистично значимих відмінностей за вказаним показником між хворими жінками Г2 та Г3. Додатково було проведено порівняльний аналіз показників A у хворих жінок сформованих груп: найвищий показник був у хворих Г3, він статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнявся від таких у Г1. Таку ж саму різницю було виявлено ($p < 0,001$) за вказаним показником між хворими жінками Г1 та Г2. Співвідношення показників E та A серед контингенту Г1 статистично відрізнялось від таких в інших двох групах.

Показник IVRT достовірно ($p < 0,01$) відрізняв Г2 та Г3 від Г1. При цьому значення IVRT у хворих жінок Г3 було вищим, ніж у Г2 та Г1, що також відрізняло Г3 від двох інших двох груп. Час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) у хворих жінок Г2 був достовірно ($p < 0,05$) меншим, ніж у Г1. В Г3 зазначений показник мав тенденцію до зменшення, проте достовірна різниця рівнів DT між обстежуваними жінками Г3 та Г1 була відсутня.

За результатами оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у хворих жінок сформованих груп, було встановлено, що наявність коморбідної до ГА патології у вигляді ГХ та НМ негативно впливає на скоротливу функцію серця, що підтверджується зниженням основних показників систолічної функції ЛШ, призводить до формування прогностично несприятливих типів ремоделювання, та повинно враховуватись при призначенні лікувально-реабілітаційних заходів даному контингенту хворих.

Основні результати, що викладені у поточному розділі, оприлюднені у наступних публікаціях: [107].

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ПРИ ГОНАРТРИТІ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ

В усіх групах жінок, хворих на ГА встановлене значне підвищення концентрації в сироватці крові ІЛ-1 β у порівнянні з референсними значеннями методики визначення. Так в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 у 3,7 рази, та в Г3 у 4,8 рази. Аналогічне підвищення відбулося і з концентрацією ІЛ-6: в Г1 у 2,5 рази, в Г2 у 3,5 рази та в Г3 у 3,7 рази. Показники ІЛ-10 були майже не змінними, та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Середні показники рівня цитокінів та С-реактивного протеїну в сироватці крові обстежених

Показник (референсні значення)	Г1 (n=59)	Г2 (n=74)	Г3 (n=65)
ІЛ-1 β , пг/мл (до 4.9)	13,27 \pm 1,01*	18,26 \pm 0,64**	23,36 \pm 0,96***
ІЛ-6, пг/мл (до 9,1)	22,12 \pm 2,47*	29,35 \pm 1,11**	34,19 \pm 0,79***
ІЛ-10, пг/мл (до 9,1)	8,53 \pm 1,29	7,54 \pm 1,61	9,85 \pm 2,46
ФНП- α пг/мл (до 8.1)	5,62 \pm 1,24	7,23 \pm 1,42	14,33 \pm 1,86*
Лептин нг/мл	24,16 \pm 0,61	26,12 \pm 1,03	74,16 \pm 2,85 ***
С-РП, мг/л (до 0,4)	5,2 \pm 0,21***	8,11 \pm 0,48***	20,0 \pm 1,0***

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,01$; *** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,001$ (порівняно з індивідуальними значеннями методики)

При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 β и ІЛ-6, при цьому показники ІЛ-10 зберігали свої референсні значення. Такі зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 β стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ГА ІЛ-1 β зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також провокує підвищення синтезу ІЛ-6 – неспецифічного медіатора, який є основним індуктором реакції гострої фази запалення. Ці інтерлейкіни є первинними медіаторами, які запускають механізм деградації хондроцитів суглобового хряща при ГА.

Нами виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також цей показник у Г2 та Г3 виявився значно вищим в порівнянні з Г1 ($p < 0,05$). Також встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з надлишковою масою тіла в Г3, $r = 0,61$ ($p < 0,05$), тобто при появі у жінок з ГА надлишковою масою тіла, спостерігається значне зростання С-РП у сироватці крові. Слід також зазначити, що визначення рівня С-РП в сироватці крові має більшу діагностичну цінність через тривалий час його напіврозпаду, відсутність коливання рівня протягом доби, а також тривалою стабільністю у пробах під час зберігання. У зв'язку з цим С-РП є більш достовірним маркером запалення, ніж рівень інших прозапальних цитокінів.

Показники лептину у сироватці крові обстежених груп також змінювалися. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Це можливо пояснити наступним: лептин – цитокіноподібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів. Лептин продукується у першу чергу жировою

тканиною, а також остеофітами та хондроцитами, що свідчить про зв'язок між НМ і запаленням, яке зумовлене змінами хрящового гомеостазу. Також лептин стимулює підвищений синтез ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , які можуть змінювати функції ендотелію судин, модулювати рівень продукції нейромедіаторів та стимулювати симпатoadреналову систему, що спричиняє ГХ при ГА. Таким чином, у жінок хворих на ГА із ГХ, НМ відбувається поступове зростання в сироватці крові запальних цитокінів, яке співпадає із збільшенням концентрації лептину.

Як видно з табл. 5.1, рівень ФНП- α в хворих на ГА в поєднанні з ГХ та НМ був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$). Проте, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводить до активізації ГА у поєднанні з НМ.

Нами також була виявлена наявність кореляції між рівнями ФНП- α та лептину у хворих з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r = 0,54$, $p < 0,05$), що доводить роль системного запалення у патогенезі ГА у хворих на з НМ.

Так, встановлено, що збільшення маси тіла жінок хворих на ГА приводить до підвищення рівня інтерлейкінів, С-РП, ФНП- α та лептину в крові, що, в свою чергу, посилює деструктивні процеси у хрящовій тканині уражених колінних суглобів. Механізми деградації суглобового хряща, обумовлений впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА. В свою

чергу хондроцити, які здатні самостійно синтезувати лептин, розпочинають його створення при усіх видах уражень хрящової тканини, що пояснює зростання показників лептину і у сироватці крові у жінок з ГА без НМ.

Таким чином, на підставі вивчення показників та механізмів впливу прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на розвиток ГА у жінок з ГХ та НМ підтвердженні патогенетичні цілі та встановлені можливості для підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих. Також виявлено, що поєднання надлишкової маси з перебігом ГА веде до більш значного зростання продукції прозапальних цитокінів у порівнянні з хворими на ГА без супутньої патології ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між підвищенням маси тіла та зростанням рівня прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини.

Додатково було підтверджено, що первинні імунологічні порушення в організмі жінок хворих на ГА, що поєднується з ГХ та НМ полягають у дії лептину, як ключового фактора метаболізму хондроцитів та синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), які змінюють метаболізм ендотелію судин спричиняють активацію симпатoadреналової системи, спричиняючи підвищення артеріального тиску і подальше руйнування хрящової тканини уражених суглобів.

Встановлено, що поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску, створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції.

З метою подальшого обґрунтування та розробки терапевтичних програм для хворих на ГА у тому числі з коморбідною патологією, нами було також проведено вивчення патогенетичних особливостей ліпідного обміну у хворих жінок зазначеного контингенту.

Значення середнього рівня ЛПНЩ у сироватці крові за методикою дослідження складало $115,4 \pm 3,8$ нг/мл. При цьому середній рівень ЛПНЩ у хворих на ГА всіх трьох груп становив $249,1 \pm 4,6$ нг/мл, що достовірно перевищувало референтні данні ($p=0,001$). При аналізі отриманих результатів була виявлено деяка тенденція до збільшення ЛПНЩ зі збільшенням віку обстежених, однак, вона не досягала рівня достовірної значимості ($p>0,05$).

Підвищений рівень ЛПНЩ у сироватці крові хворих на ГА був виявлений у 136 хворих жінок із 198, що склало 68,7% випадків і є достовірно частішим рівнем, ніж прийнято вважати в популяції здорових осіб ($p<0,001$). Таким чином, для хворих на ГА в цілому була характерна достовірно більш висока частота виявлення та підвищена концентрація ЛПНЩ у сироватці крові.

Також було встановлено, що найвищий рівень ЛПНЩ у сироватці крові виявлено у хворих на ГА у старших вікових групах (від 60 до 70 років), та у жінок з ГЗ. Найімовірніше, підвищення ЛПНЩ у сироватці крові при ГА відбувається за рахунок посилення окисних реакцій. Відповідно до вільно-радикальної теорії Хармана прогресування ГА відбувається за рахунок пошкодження вільними радикалами, гідроперекисними та окисленими ЛПНЩ біополімерів, що входять до складу клітинних мембран навколосуглобових тканин та хряща.

Похилий вік характеризується змінами в окисно-відновному балансі обміну речовин у бік окислювальних процесів, що супроводжуються ушкодженням біомолекул та розвитком окислювального стресу, індикаторами якого є продукти перекісного окислення ліпідів і, зокрема, окислені ЛПНЩ.

Додатково було проведено дослідження загального рівня холестерину та ЛПНЩ у крові хворих сформованих груп дослідження (табл. 5.2.)

Встановлено статистично значиму різницю за показниками концентрації ЛПНЩ та холестерину у сироватці крові хворих сформованих груп дослідження. Варто зауважити, що серед контингенту жінок хворих на ГА та ГХ та НМ досліджувані показники ліпідограми були найвищими. Отримані дані

повністю відповідають даним літературних джерел: високі показники ЛПНЩ супроводжують стани НМ, але не є специфічним діагностичним маркером – підвищення показників ЛПНЩ було відзначено і серед контингенту хворих жінок, які не мали високих показників ІМТ. Виявлені закономірності свідчать про те, що природа підвищення рівня ЛПНЩ полягає не тільки у наявності метаболічних порушень (зокрема у сфері ліпідного обміну), але і в результаті посилення окисних реакцій в рамках системного запалення. Літературні дані вказують, що сформовані в таких умовах окислені варіанти ЛПНЩ чинять деструктивний вплив на мембрани клітин, викликаючи тим самим їх окисну деструкцію, деформацію структури білкових сполук, у точу числі колагену – структурного компоненту сполучної тканини та сприяє розвитку ГА [104].

Таблиця 5.2 – Показники вихідного рівня ЛПНЩ у сироватці крові хворих на ГА та маркерів метаболічного синдрому

Показники	Г1 (n=59) (M±m)	Г2 (n=74) (M±m)	Г3 (n=65) (M±m)
ЛПНЩ	3,82±0,62	5,34±0,73*	9,6±0,82**
Холестерин	5,04±0,52	5,33±0,67	7,06±0,86**

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,01$

Виявлені закономірності між концентраціями ЛПНЩ при ГА та віком хворих повністю відповідають актуальним літературним даним [138]. З віком відзначається збільшення поширеності ГА. Серед причин такої закономірності виділяють зниження регенеративної функції хондроцитів, що призводить до сповільнення відновлення матриксу суглобової поверхні, та збільшення чутливості до травматичного ушкодження у осіб літнього віку. Окремо варто наголосити на значному впливі підвищення концентрації ЛПНЩ у літніх людей на формування комплексів антитіл, що запускають механізми автоімунного запалення у суглобах.

Відомим фактом є те, що співвідношення холестерин/фосфоліпіди з

віком збільшується на користь холестерину. Традиційно, такі зміни у обміні ліпідів розглядають у якості одного з факторів старіння організму. Чинячи ліпотропну дію, фосфоліпіди приймають участь у емульгції жирів та холестерину, забезпечуючи тим самим їх транспортування і попередження розвитку атеросклеротичних уражень судин. Нестача фосфоліпідів – природніх субстратів окислення, та синтезу простагландинів і лейкотрієнів з протизапальними та антитромботичними властивостями, асоціюється із пригніченням продукції цитокінів. Через це зниження концентрації фосфоліпідів у сироватці крові хворих на ГА заслуговує на особливої уваги спеціалістів, що займаються розроблю лікувальних технік для даного контингенту хворих [104, 114, 118]. Даний фактор може бути додатковим аспектом який дозволить розширити спектр медикаментозної терапії ГА за рахунок застосування ліпотропних препаратів.

Резюме

Проведено дослідження показників прозапальних та нейрогуморальних факторів сформованого контингенту хворих. Зокрема встановлено достовірне перевищення в сироватці крові хворих усіх сформованих груп концентрації ІЛ-1 β у порівнянні з референсними значеннями методики визначення: в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 – 3,7 рази та в Г3 – 4,8 рази. Тотожна тенденція зберіглась і у показниках концентрації ІЛ-6: в Г1 перевищення референсних значень у 2,5 рази, в Г2 – 3,5 рази та в Г3 – 3,7 рази. Показники ІЛ-10 були майже не змінними та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень. При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 β і ІЛ-6, та не значна ІЛ-10. Виявлені зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 β стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ГА ІЛ-1 β

зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також провокує підвищення синтезу ІЛ-6 – неспецифічного медіатора, який є основним індуктором реакції гострої фази запалення.

Крім цього було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також цей показник у Г2 та Г3 виявився значно вищим в порівнянні з Г1 ($p < 0,05$). Також встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з НМ в Г3, $r=0,61$ ($p < 0,05$).

Окремо було визначено показники лептину у сироватці крові обстежених груп. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Виявлені закономірності пояснюються тим, що лептин – цитокіноподібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів.

Наступним був визначений показник концентрації ФНП- α у хворих жінок сформованого контингенту: у Г3 він був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$), однак, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r=0,54$, $p < 0,05$). Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводить до активізації ГА у поєднанні з НМ. Також була виявлена наявність кореляції між рівнями ФНП- α та лептину у хворих з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r=0,54$, $p < 0,05$), що доводить роль системного запалення у патогенезі ГА у хворих на з НМ.

За результатами даного етапу було проведено дослідження показників прозапальних та нейрогуморальних факторів сформованого контингенту хворих: встановлено, що збільшення маси тіла жінок хворих на ГА приводить до підвищення рівня інтерлейкінів, С-РП, ФНП- α та лептину в крові, що, в свою чергу, посилює деструктивні процеси у хрящовій тканині уражених колінних суглобів. Механізми деградації суглобового хряща, обумовлений впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА. В свою чергу хондроцити, які здатні самостійно синтезувати лептин, розпочинають його створення при усіх видах уражень хрящової тканини, що пояснює зростання показників лептину і у сироватці крові у жінок з ГА без НМ. Встановлено, що поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції, яка базується саме на отриманих даних.

З метою подальшого обґрунтування та розробки терапевтичних програм для хворих на ГА у тому числі з коморбідною патологією, нами було також проведено вивчення патогенетичних особливостей ліпідного обміну у хворих жінок зазначеного контингенту. Значення середнього рівня ЛПНЩ у сироватці крові за методикою дослідження складали $115,4 \pm 3,8$ нг/мл. При цьому середній рівень ЛПНЩ у хворих на ГА всіх трьох груп становив $249,1 \pm 4,6$ нг/мл, що достовірно перевищувало референтні данні ($p=0,001$). При аналізі отриманих результатів була виявлено деяка тенденція до збільшення ЛПНЩ зі збільшенням віку обстежених, однак, вона не досягала рівня достовірної значимості ($p>0,05$). Підвищений рівень ЛПНЩ у сироватці крові хворих на ГА був виявлений у 136 хворих жінок із 198, що склало 68,7% випадків і є достовірно частішим рівнем, ніж прийнято вважати в популяції здорових осіб

($p < 0,001$). Таким чином, для хворих на ГА в цілому була характерна достовірно більш висока частота виявлення та підвищена концентрація ЛПНЩ у сироватці крові. Також було встановлено, що найвищий рівень ЛПНЩ у сироватці крові виявлено у хворих на ГА у старших вікових групах (від 60 до 70 років), та у жінок з ГЗ.

Основні результати, що викладені у поточному розділі, оприлюднені у наступних публікаціях: [35, 42].

РОЗДІЛ 6

ОПТИМІЗОВАНА ПРОГРАМА ТЕРАПІЇ ГОНАРТРИТУ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ

Програма терапії ГА у жінок було оптимізовано в залежності від спектру коморбідної патології. Так, в рамках нашого дослідження хворі жінки Г1 (без супутньої патології) отримували стандартну терапію, відповідно до актуального клінічного протоколу (Наказ МОЗ № 263 від 11.04.2014), а саме протягом перших 2-4 тижнів Флекцерин по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня лікування, дозу лікарського засобу збільшували до 100 мг на добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці і ввечері після їди). Курс терапії складав не менше 6 місяців.

Жінки Г2 отримували, окрім зазначеного базисного лікування, гіпотензивну терапію АГ у вигляді Валсартана (Вальсакор) з початкової дози 80 з можливістю, за необхідністю, підвищення дози до 320 мг, та комбінації зазначеного препарату з діуретиками, або використання комбінованої форми випуску. Обов'язковим, було також, додавання то терапії Розувастатин у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж 1 місяця; в Г3 до стандартної терапії ГА та поліморбідної патології, було додано Розувастатин у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж 3-6 місяців, на амбулаторно-поліклінічному етапі на суглоби, з ознаками значного порушення функціонування призначали компреси з розчином димексиду в комбінації з гелем Німесулід у на 2 тижні з подальшим застосуванням типових

фізіотерапевтичних процедур переважно теплового характеру добу протягом одного місяця.

З метою нормалізації маси тіла хворим жінкам Г3, додатково до вказаної комбінаторної терапії, рекомендували дієтотерапію, а саме виключити жирну, копчену, солону їжу, а в подальшому – з акцентом на переважання в харчуванні молочної продукції, овочевих супів, каші, компотів, підвищеного рідинного навантаження (1,5-2 літри на добу), виключали вживання спиртного, обмежували використання солі. Радили додавання молочних, рибних продуктів, овочів і фруктів збагачених вітамінами Е, С, Д, вживання зеленого чаю. Здійснювали навчання пацієнток щодо модифікації способу життя, харчування та зменшення маси тіла.

Аналіз клінічної ефективності оптимізованої програми терапії ГА у жінок з ГХ та НМ відбувався шляхом порівняння клінічних, функціональних та лабораторних проявів ГА усіх сформованих груп до початку лікування та після. Зокрема було оцінено результати функціональних тестів, які характеризували ступінь порушення рухової активності суглобів, інтенсивність больового й запального компонентів і виразності суглобового синдрому, змін маси тіла, динаміки показників АТ, лабораторних показників, що включали в себе елементи прооксидантної та антиоксидантної систем, рівня С-РП, змін цитокінової ланки та ліпідного спектру крові.

Аналіз частоти артралгічних симптомів у хворих із ГА у поєднанні з АГ, НМ в динаміці лікування представлені в таблиці (таб. 6.1).

Як видно з отриманих результатів у хворих жінок всіх груп після лікування було виявлено достовірне зниження больових проявів під час активних та пасивних рухів. Частка жінок з відчуттям скутості рухів у суглобах достовірно знизилася у Г2 (на 14,2%). Також достовірно нижчим виявився показник наявності припухлості суглобів у Г2 та Г3 де кількість хворих жінок з припухлістю суглобів зменшилась на 13,8% та 12,65% відповідно.

Таблиця 6.1 – Частота артралгічних симптомів у хворих із ГА у поєднанні з АГ та НМ в динаміці лікування

Артралгічні симптоми	Г1(%)		Г2(%)		Г3(%)	
	До n=59	Після n=36	До n=74	Після n= 57	До n=65	Після n=41
Біль без навантаження	15,25	13,88	18,92	15,78	20,01	19,51
Біль при активних рухах	74,57	58,33**	45,94	21,05**	47,69	21,95**
Біль при пасивних рухах	8,47	2,77*	17,76	12,28*	24,61	12,19**
Біль при пальпації	3,38	2,77	4,05	3,51	16,92	14,63
Обмеження рухів	91,52	38,88**	97,29	35,08**	98,46	46,34**
Відчуття скутості	8,47	5,56	22,97	8,77**	47,69	41,46*
Наявна крепітація	10,17	8,33	86,48	77,19*	98,46	73,17**
Наявна деформація	2,22	2,77	24,32	10,52**	49,23	36,58**
Наявна дефігурація	91,52	86,11	95,94	92,98	98,46	90,24*

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,001$.

Згідно з опитуванням та обстеженням хворих жінок у динаміці лікування, відсоток жінок із обмеження рухів у суглобах зменшився на 62,21% – у Г2 та на 52,12% – у Г3 групі, що свідчить про ефективність додавання до базисної терапії жінок с ГА у поєднанні з ГХ та НМ Розувастатину та Аргініну (Тівомаксу).

Також позитивна динаміка встановлена щодо болю та поліпшення рухливості. Що мало значення для покращення самопочуття у нічні години. Сон у більшості хворих жінок став стабільнішим. Наприкінці курсу лікування жінки, які на початку мали підвищену масу тіла, констатували, що їх вага зменшувалася в середньому на 1–3 кг кожні 3 місяці протягом періоду спостереження (6 місяців). ІМТ зменшився на 11,7% у 23,88% пацієток Г3.

Аналіз результатів показників оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC після лікування виявив достовірне зниження всіх

показників у всіх хворих. Так, встановлено зниження больових відчуттів у хворих жінок Г1 в 1,23 рази, Г2 – 1,19 рази, Г3 – 1,31 рази у порівнянні з відповідним показником до лікування (табл. 6.2).

Достовірне покращення функціональної спроможності суглобів встановлене у хворих жінок Г1 – 1,26 рази, Г2 – 1,22 рази, Г3 – в 1,17 рази, та зменшення скутості Г2 у 1,76 рази та Г3 – 1,43 рази порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 6.2 – Результати оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC у хворих на ГА з ГХ та НМ в динаміці лікування

Показники вимірювання WOMAC (мм)	Г1		Г2		Г3	
	До n=59	Після n=36	До n=74	Після n=57	До n=65	Після n=41
Біль	195,1 ±18,1	158,6 ±9,1*	212,5 ±19,9	178,6 ±9,3	256,5 ±26,3	195,8 ±13,2*
Скутість	47,3 ±5,3	38,2 ± 2,5	61,2 ±3,67	34,6 ±1,3*	90,7 ±4,2	63,4 ±2,1*
Функціональна недостатність	712,2 ±26,8	565,2 ±9,4 *	801,4 ±25,9	656,8 ±12,3*	916,9 ±22,7	783,6 ±11,4*

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$.

Було проведено також визначення тяжкості перебігу ГА в динаміці лікування за індексом «Lequesne». Данні обстеження хворих жінок представлено у табл. 6.3.

Аналіз індексу Lequesne показав, що легкий перебіг ГА у всіх обстежених групах хворих на початку лікування не спостерігався. Помірний перебіг ГА, за оцінками методики, виявлений у 76,27% хворих жінок Г1, 48,64% жінок Г2 та 12,3% жінок Г3. Дуже важкий перебіг ГА спостерігався у 8,47 % хворих жінок Г1, 18,91% хворих жінок Г2 та 24,61% жінок Г3. Вкрай

важкий перебіг спостерігали тільки у жінок Г3 у 20,0% випадків. На фоні проведеної терапії встановлено достовірне ($p < 0,001$) покращення показників перебігу в усіх групах, як за рахунок збільшення випадків легкого перебігу в Г1 та Г2, так і збільшення помірною перебігу в Г3.

Таблиця 6.3 – Показники індексу Lequesne у жінок с ГА та у поєднанні з коморбідною патологією в динаміці лікування

Індекс Lequesne	Г1		Г2		Г3	
	До n=59	Після n=36	До n=74	Після n=57	До n=65	Після n=41
Легкий (1-4)	-	30,56**	-	33,33**	-	-
Помірний (5-7)	76,27	58,33**	48,64	35,08**	12,3	29,26**
Важкий (8-10)	15,25	8,33*	32,43	21,05**	43,07	36,58*
Дуже важкий(11-13)	8,47	2,77*	18,91	10,52*	24,61	19,51
Вкрай важкий (14 і вище)	-	-	-	-	20,0	14,63

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,001$.

Загально відомо, що прогресування ГА, особливо при його поєднанні з ГХ та НМ залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, що здійснюється за участі прозапальних цитокінів та супроводжується збільшенням вмісту С-РП. Тому ми дослідили зміни показників С-РП, як показника дегенеративних змін хряща залежно від лікування запропонованим способом. Результати дослідження концентрація ІЛ-6, ІЛ-10 та С-РП в сироватці крові жінок хворих на ГА досліджуваних груп представлені в табл. 6.4.

Таблиця 6.4 – вміст ІЛ-6, ІЛ-10 та С-РП в сироватці крові Г1, Г2 та Г3 в динаміці лікування

Показник (референтні значення)	Г1		Г2		Г3	
	До (n=59)	Після (n=36)	До (n=74)	Після (n=57)	До (n=65)	Після (n=41)
ІЛ-6, пг/мл (до 9,1)	22,12 ± 2,47	18,67± 1,62	29,35 ± 1,11	8,05± 1,6 **	34,19 ± 0,79	25,13± 3,19*
ІЛ-10, пг/мл (до 9,1)	8,53± 1,29	11,26± 2,06*	7,54± 1,61	14,87± 1,39*	9,85± 2,46	10,02± 1,64*
С-РП, мг/л (до 0,4)	5,2 ± 0,21	1,44± 0,15*	8,11 ± 0,48	2,27± 0,76*	20,0 ± 1,0	12,34± 1,25*

Примітка. * – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності на рівні $p < 0,001$.

За результатами аналізу динаміки концентрації ІЛ-6 у сироватці крові під впливом оптимізованої програми терапії було визначено тенденцію до зниження, яка мала значну вираженість як у Г2 (зниження у 1,36 рази), так і в Г3 (зниження у 1,25 рази). У той час, коли показники контракції ІЛ-10 значно підвищились після проведеного лікування: на 25,3% ($p > 0,05$) в Г1, на 49,3% ($p < 0,05$) в Г2 та на 3,6% ($p > 0,05$) в Г3.

Вміст С-РП достовірно зменшувався в усіх групах хворих жінок (Г1 – в 3,65 рази; Г2 – в 3,57 рази, Г3 – в 1,62 рази). Також було встановлено відсутність статистично значимої різниці у показниках концентрації С-РП після проведеного лікування між Г1 та Г2; різниця між Г1 та Г3 за зазначеним критерієм сягала статистично значимого рівня, що свідчить про ефективність оптимізованого варіанту терапії, яка приводить до зменшення інтенсивності запального процесу при наявності коморбідної патології у хворих жінок з ГА.

Слід також зазначити, що визначення рівня С-РП в сироватці крові має більшу діагностичну цінність через тривалий час його напіврозпаду, відсутність коливання рівня протягом доби, а також тривалою стабільністю у пробах під час зберігання. У зв'язку з цим С-РП є більш

достовірним маркером запалення, ніж рівень інших прозапальних цитокінів.

Отже, аналіз результатів підтвердив, що поліморбідність зазначених захворювань значно обтяжує перебіг ГА який обтяжений ГХ та НМ у жінок, тому стандартне лікування не досягає позитивного результату щодо нормалізації механізмів цитокінової ланки хронічного запалення і потребує подальшої корекції. В свою чергу, запропонований спосіб лікування позитивно впливає на активацію глутатіонової ланки протиоксидантного захисту та сприяє контролю інтенсивності пероксидації ліпідів у таких хворих жінок.

Таким чином, було вивчено особливості динаміки клінічних проявів остеоартриту у жінок з ГА та НМ під впливом комплексної терапії. Встановлено, що застосування оптимізованої програми терапії дозволило підвищити ефективність лікування, зменшити інтенсивність і тривалість суглобового больового синдрому та значно покращило функціональну спроможність суглобів. Також, її застосування у комплексному лікуванні жінок хворих на ГА у поєднанні з ГХ та НМ сприяло достовірному зменшенню частки хворих жінок з обмеженням рухів в Г2 та Г3 на 62,21% та 52,12%, із вираженими больовими проявами при активних рухах на 24,89% та 52,12% та із припухлостями суглобів на 13,8% та 12,65%, відповідно, що свідчить про ефективність додавання до базисної терапії запропонованого типу препаратів.

Призначення запропонованого лікувального комплексу в рамках оптимізованої програми терапії призвело до зменшення вмісту ІЛ-6 в Г2 та Г3 в 3,64 рази та 1,36 рази, С-РП в 1,97 рази та 1,12 рази, а також збільшення ІЛ-10 в 3,57 рази та 1,62 рази, відповідно.

За даними показника WOMAC, оптимізована програма терапії сприяла поліпшенню показників в усіх досліджуваних групах, однак достовірне збільшення відбулося в Г2 та Г3, що засвідчує необхідність

використання запропонованої комбінованої терапії у жінок с ГА що поєднаний з ГХ та ожирінням як складовими метаболічного синдрому.

На фоні проведеної терапії, за даними аналізу індексу Lequesne, встановлено достовірне покращення показників перебігу хвороби в усіх групах, як за рахунок збільшення випадків легкого перебігу в Г1 та Г2 так і збільшення варіанту помірною перебігу в Г3.

Резюме

Оптимізовано програму терапії ГА в залежності від спектру коморбідної патології та оцінено її ефективність. Зокрема, програму лікування досліджуваного контингенту було оптимізовано наступним чином: додавання до стандартної терапії Розувастатину у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж від 1 місяця (для Г2) до 3 місяців (для Г3); на амбулаторно-поліклінічному етапі на суглоби, з ознаками значного порушення функціонування призначали компреси з розчином димексиду в комбінації з гелем Німесуліді на 2 тижні з подальшим застосуванням типових фізіотерапевтичних процедур переважно теплового характеру добу протягом одного місяця. Додатково хворим жінкам Г3 рекомендували дієтотерапію (виключали жирну, копчену, солону їжу, переважання в харчуванні молочної продукції, овочевих супів, каші, компотів, підвищеного рідинного навантаження, із виключенням вживання спиртного та обмеженням використання солі). Також проводили едукацію хворих жінок щодо модифікації способу життя, харчування та зменшення маси тіла.

Аналіз клінічної ефективності оптимізованої програми терапії відбувався шляхом порівняння клінічних, функціональних та лабораторних

проявів ГА усіх сформованих груп до початку лікування та після. Зокрема було оцінено зміни локомоторного апарату і функціональних тестів, які характеризували ступінь порушення рухової активності суглобів, інтенсивність больового й запального компонентів і виразності суглобового синдрому, змін маси тіла, динаміки показників АТ, лабораторних показників, що включали в себе елементи прооксидантної та антиоксидантної систем, рівня С-РП, змін цитокінової ланки та ліпідного спектру крові.

За результатами аналізу частоти артралгічних симптомів у хворих Г1, Г2 та Г3 було встановлено достовірне зниження больових проявів під час активних та пасивних рухів у всіх сформованих групах. Частка жінок з відчуттям скутості рухів у суглобах достовірно знизилася у Г2 (на 14,2%). Також достовірно нижчим виявився показник наявності припухлості суглобів у Г2 та Г3 де кількість хворих жінок з припухлістю суглобів зменшилась на 13,8% та 12,65% відповідно. Відсоток жінок із обмеження рухів у суглобах зменшився на 62,21% – у Г2 та на 52,12% – у Г3 групі.

Аналіз результатів показників оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC після лікування виявив достовірне зниження за всіма показниками у всіх сформованих групах. Так, встановлено зниження больових відчуттів у хворих жінок Г1 в 1,23 рази, Г2 – 1,19 рази, Г3 – 1,31 рази у порівнянні з відповідним показником до лікування.

Значне покращення функціональної спроможності суглобів встановлене у хворих жінок Г1 – 1,26 рази, Г2 – 1,22 рази, Г3 – в 1,17 рази, та зменшення скутості Г2 у 1,76 рази та Г3 – 1,43 рази порівняно з показниками до лікування.

За результатами оцінки тяжкості перебігу ГА (за індексом «Lequesne») до та після лікування було встановлено, що на фоні проведеної терапії відбулось достовірне ($p < 0,001$) покращення показників

перебігу в усіх групах, як за рахунок збільшення випадків легкого перебігу в Г1 та Г2, так і збільшення помірного перебігу в Г3.

Окремо, в рамках дослідження ефективності оптимізованої програми, було оцінено ряд показників прозапальних та нейрогуморальних факторів у сироватці крові сформованого контингенту хворих після проведення терапевтичних втручань. За результатами аналізу динаміки концентрації ІЛ-6 у сироватці крові під впливом оптимізованої програми терапії було визначено тенденцію до зниження, яка мала значну вираженість як у Г2 (зниження у 1,36 рази), так і в Г3 (зниження у 1,25 рази). У той час, коли показники контракції ІЛ-10 значно підвищились після проведеного лікування: на 25,3% ($p > 0,05$) в Г1, на 49,3% ($p < 0,05$) в Г2 та на 3,6% ($p > 0,05$) в Г3. Вміст С-РП достовірно зменшувався в усіх групах хворих жінок (Г1 – в 3,65 рази; Г2 – в 3,57 рази, Г3 – в 1,62 рази). Також було встановлено відсутність статистично значимої різниці у показниках концентрації С-РП після проведеного лікування між Г1 та Г2; різниця між Г1 та Г3 за зазначеним критерієм сягала статистично значимого рівня.

Таким чином, було вивчено особливості динаміки клінічних проявів ГА у жінок з ГА та НМ під впливом комплексної терапії. Встановлено, що застосування оптимізованої програми терапії дозволило підвищити ефективність лікування, зменшити інтенсивність і тривалість суглобового больового синдрому та значно покращило функціональну спроможність суглобів. Також, її застосування у комплексному лікуванні жінок хворих на ГА у поєднанні з ГХ та НМ сприяло достовірному зменшенню частки хворих жінок з обмеженням рухів в Г2 та Г3 на 62,21% та 52,12%, із вираженими больовими проявами при активних рухах на 24,89% та 52,12% та із припухлостями суглобів на 13,8% та 12,65%, відповідно, що свідчить про ефективність додавання до базисної терапії запропонованого типу препаратів. Призначення запропонованого лікувального комплексу в рамках оптимізованої програми терапії призвело до зменшення вмісту ІЛ-6

в Г2 та Г3 в 3,64 рази та 1,36 рази, С-РП в 1,97 рази та 1,12 рази, а також збільшення ІЛ-10 в 3,57 рази та 1,62 рази, відповідно.

Основні результати, що викладені у поточному розділі, оприлюднені у наступних публікаціях: [32, 33, 108].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Однією із найбільш суттєвих проблем сучасної медицини є неухильне збільшення частоти ревматоїдних захворювань, одним з форм яких є ГА. Постійне збільшення кількості хворих пов'язане як із недостатньою ефективністю лікування, так і постійним збільшення коморбідності цієї патології з іншими захворюваннями. У хворих на ГА часто трапляється абдомінальне ожиріння, що сприяє загостренню хронічного запального процесу у суглобах, обтяжує перебіг коморбідних захворювань, погіршуючи результати проведеного лікування [42, 56].

За даними літератури, 316 млн. жителів планети страждають на ожиріння, що, як правило, супроводжується гіперліпідемією, яка окрім розвитку атеросклерозу, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, що в свою чергу приводить до значних порушень ліпідного обміну [13, 15, 43].

Метаболічний синдром щороку вражає все більш молоду частину населення, до того ж щонайменше третина працездатного населення розвинутих країн світу має проблеми з зайвою масою. НМ посідає одне з перших місць серед причин ранньої інвалідизації та смертності [74,90].

Фактори ризику патології серцево-судинної системи – НМ, паління та гіперліпідемія, втілюються у розвиток і прогресування артрозів, згідно з так званою атеросклеротичною гіпотезою: високий плазмовий вміст холестерину та тригліцеридів позитивно асоційовані з суглобовим больовим синдромом та ожирінням, серцево-судинною патологією та наявністю ОА, зокрема, з ураженням суглобів кистей рук та нижніх кінцівок. За даними різних джерел [46, 121] частота діагностування поєднання АГ й ОА у хворих з НМ складає від 53 % до 78%.

В Україні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, на АГ страждає майже 13 млн. осіб, причому у 30 % випадків перебіг АГ пов'язані з ожирінням [8]. Актуальність питання щодо спільних ланок патогенезу і поєднання ГА з НМ та АГ (як проявів метаболічного синдрому) визначається тим, що ця поліморбідність є економічно збитковою для держави і хворих.

Доведено, що чим довша тривалість захворювань, тим частіше у хворого діагностують ОА у поєднанні з різними компонентами метаболічного синдрому із взаємо обтяжуючим перебігом. Зростання артеріального тиску може супроводжуватися гіпоалгезією. Її механізмом є спорідненість між високими значеннями артеріального тиску і зменшенням перцепції болю за рахунок відмінностей у рівні β -ендорфінів. Оскільки при ГА біль є протекторним сигналом, що свідчить про перевантаження хрящів уражених суглобів, надмірна гіпоалгезія спричиняє стан, за якого хворі не здатні належно оцінити свій стан та можливості і внаслідок цього створюються умови для подальшого механічного пошкодження суглобів [4, 10].

У свою чергу, прогресування ГА в поєднанні з АГ та НМ, є важким і сприяє розвитку песимістичного ставлення до наслідків захворювань та перспективи їх лікування, породжує у хворих недбалість до себе та свого стану і призводить до звернення по допомогу в випадках коли має місце значна втрата функціональної спроможності суглобів. При цьому хворі відзначаються підвищеною тривожністю, високим рівень психоемоційного стресу, що спричиняє погіршення ефективності лікування [12].

Одним з ведучих факторів ризику виникнення ГА більшість дослідників вважають жіночу стать. На частку жінок, які страждають ГА, припадає приблизно 70% числа хворих на первинний остеоартрит. За різними даними, ознаки ГА виявлені у 15% загальної популяції жінок, тоді як в групі чоловіків того ж віку він відзначався майже в 2 рази рідше [28, 110, 113].

Іншим, не менш важливим фактором ризику ГА зокрема вважається похилий вік, хоча в даний час спостерігається зростання чисельності хворих молодого віку [10, 12], але за різними даними, у 70% умовно здорових людей у віці 50 років і старше при рентгенологічному обстеженні колінних суглобів виявляються рентгенологічні ознаки ГА. Тому питання ранньої діагностики ГА у різних вікових груп вимагають проведення інтенсивних досліджень [77, 101, 105, 129].

Також важливим моментом, що потребує уваги, є той факт, що лікування зазначеної категорії хворих в умовах амбулаторної допомоги, (лікарями загальної практики-сімейної медицини) зазвичай носить механічний характер продовження призначеної в умовах стаціонару терапії, яка іноді не враховує динамічні зміни, що виникають під впливом лікування, особливо коли мова йде про складні поєднання коморбідної патології.

Тому резерви підвищення якості медичної допомоги на первинному рівні її надання хворим на ГА пов'язані з покращенням знань і умінь лікарів щодо застосування засобів, що покращують мікроциркуляцію (застосовуються лише у 34,0%), хондропротекторів (застосовуються лише у 31,1%) [5] та своєчасним застосуванням засобів регенераційної медицини.

Адекватність лікувально-діагностичних заходів на первинному рівні медичної допомоги в Україні, за даними різних авторів складає від 64,1%, до 72,1%. [5] В цілому, адекватність лікувально-профілактичних заходів на первинному рівні складає: при використанні стандартизованої терапії 48,5%, тоді як для хворих, що лікувалися із застосуванням персональних оптимізованих схем лікування до 67%. Наведене свідчить на безумовну необхідність вивчення даної патології, та створення нових оптимізованих схем лікування.

Саме тому метою нашого дослідження стало підвищення ефективності діагностики та лікування ГА у жінок з ГХ та НМ шляхом визначення особливостей клінічних проявів, стану внутрішньо серцевої гемодинаміки та

ремоделювання міокарду, вивчення активації прозапальних цитокінів в поєднанні з нейрогуморальними факторами жирової тканини та оптимізації схеми комплексного лікування.

Для реалізації поставленої мети послідовно було вирішено наступні задачі: визначено особливості клінічних проявів ГА у жінок з ГХ та НМ; виявлено особливості та оцінено стан внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у жінок з ГА, ГХ та НМ; вивчено вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на перебіг ГА у жінок з ГХ та НМ; запропоновано оптимізовану програму терапії ГА у жінок з ГХ та НМ та проведена оцінка її ефективності.

На першому етапі дослідження нами було визначено особливості клінічних проявів ГА у жінок з ГХ та НМ, зокрема досліджено представленість переважаючих симптомів остеоартриту, як то біль у суглобі, обмеження рухів, чутливість, крепітація, періодичність випоту та локальність запалення без системних ефектів.

Для ізольованого варіанту ГА, що необтяжений супутньою патологією, типовими були скарги на біль в ураженому суглобі, який турбував при спуску або підйомі по сходах, при переході з сидячого положення у вертикальне, іноді у спокої, як правило «ниючого» характеру та «помірної» інтенсивності.

Більш детальний аналіз клінічних проявів ГА в Г1 вказує, що частка жінок, які скаржились на збільшення інтенсивності алгічних проявів під час активних рухів, сягала 74,57%, відсоток тих, хто скаржився на збільшення больових відчуттів у денний та ранковий час або після значного перевантаження, що супроводжувалися обмеженням рухів у суглобах та їх дефігурацією за рахунок проліферативних змін – 91,52%.

Проводячи аналіз клінічних проявів у жінок хворих на ГА у поєднанні із ГХ (Г2) було встановлено, що частка жінок, які мали виражений больовий синдром при активних рухах склала 45,94%, при

вставанні з положення сидячі – 22,97%, при пасивних рухах – 17,76%, обмеження рухів у поєднанні з наявною дефігурацією, було встановлено у 72 (97,29%) жінок цієї групи, а у 71 (95,94%) жінки рухи в суглобах були обмежені. В групі жінок хворих на ГА у поєднанні із ГХ та НМ (Г3) біль при активних рухах була виявлена у 31 (47,69%) жінки, обмеження рухів у суглобах, що супроводжувалося крепітацією та деформацію у 64 (98,46%) обстежених.

За результатами порівняння показників поширеності клінічних проявів серед контингенту сформованих груп було виявлено, що, у порівнянні із Г1, хворі жінки Г3 достовірно ($p < 0,05$) частіше скаржаться на біль при пасивних рухах та пальпації, наявність відчуття скутості, крепітації та припухлості у суглобах.

За результатами оцінки клінічної картини ГА у хворих жінок сформованих груп дослідження було визначено абсолютну представленість (та відсутність статистично значимої різниці у поширеності) виражених алгічних проявів, що виникають підчас фізичного навантаження. Різниця між Г1, Г2 та Г3 за показниками порушення рухливості в ураженому суглобі та обмеження повсякденної активності спостерігалась лише на рівні тенденції до погіршення від Г1 до Г2 та Г3, яка не сягала рівня статистичної значимості. Для хворих жінок Г3, у яких значно підвищувалась інтенсивність болю, особливо, був характерним ранішній біль, порушення рухливості із значним порушенням повсякденної діяльності.

Аналіз результатів також засвідчив достовірне зростання проблемної симптоматики у всіх хворих жінок Г2 та Г3. Так, встановлено підсилення больових та погіршення функціональної спроможності у хворих жінок Г2 та Г3 було більш виразним порівняно з ізольованим перебігом ГА (в 1,2 рази та в 1,46 рази відповідно). А у хворих жінок Г3 цей показник був достовірно ($p < 0,05$) підвищеним порівняно з Г1 та Г2.

Аналіз показників за індексом Lequesne показав, що легкий перебіг ГА у всіх обстежених групах жінок не спостерігався. Помірний перебіг, за оцінками методики, ГА виявлений у 76,27% жінок Г1, 48,64% – Г2 та 12,3% – Г3. Дуже важкий перебіг ГА спостерігався у 8,47 % хворих жінок Г1, 18,91% – Г2 та 24,61% – Г3. Вкрай важкий перебіг спостерігали тільки у хворих жінок Г3 – 20,0% випадків. Достовірне ($p < 0,001$) погіршення показників перебігу встановлено між Г1 та Г3 у всіх випадках.

Додатково, за індивідуальними рентгенологічними ознаками, такими як остеофіти, суглобової щілини, субхондріальний склероз та субхондральні кісти, була визначена рентгенологічна стадія ГА.

Перша рентгенологічна стадія ГА була встановлена у 77 жінок (38,8%). В цій групі функціональна недостатність суглобів (ФНС) першого ступеня виявлена у 50 жінок (64,94 %), ФНС другого ступеня – у 23 жінок, що склало 29,87%. Друга рентгенологічна стадія ГА спостерігалася у 108 жінок (56,56%), серед них 64 жінки (59,25 %) мали ФНС другого ступеня, а 46 (42,59 %) – ФНС першого ступеня. Третя рентгенологічна стадія ГА виявлена тільки у 13 жінок (6,57%) яка повністю складалась із ФНС третього ступеня. Хворі жінки із четвертою рентгенологічною стадією були виключені із дослідження.

Окремо було досліджено залежність груп уражених суглобів від ступеня функціональних порушень. У групі з ізольованим ГА 88,8% уражень стосувалися колінного суглоба, переважав перший ступінь ФНС. При поєднанні ГА з ГХ уражались колінні (76,8%) та кульшові суглоби (19,2%), превалював перший ступінь ФНС. У Г2 поряд з ураженнями колінних суглобів (63,4%) траплялися ураження кульшових у 17,2% та колінних і дрібних суглобів (14,6%), функціональні порушення першого та другого ступеня реєструвалися майже порівну. За наявності поєданого перебігу із НМ переважали ураження колінних та кульшових суглобів (у 39,3% жінок) із ФНС другого ступеня у 53,6% випадків.

Аналіз клінічних симптомів ГА залежно від показників маси тіла (в тому числі і при ожирінні 1 ступеня) показав, що частіше біль проявлявся при активних та пасивних рухах (у 73,69%), у ранішній час або після значного навантаження майже у всіх хворих жінок (98,46%), супроводжувався обмеженням рухів у суглобах, їхньою дефігурацією за рахунок проліферативних змін.

При ізольованому ГА у пацієнтів маса тіла не виходила за межі прийнятої за норму (ІМТ до 24,9). За наявності коморбідного перебігу з ГХ у всіх пацієнтів відмічена надлишкова маса тіла (ІМТ = 24,9-27). Щодо поєднання ГА з ГХ та НМ, то підвищення індексу вище 27 встановлено у 73,2% випадків, а ожиріння I ступеня – у 26,8 % випадків. Отримані дані засвідчують, що при поліморбідності ГА із ГХ та НМ наростає значення ступеня надмірної ваги для клінічного перебігу цих захворювань, особливо щодо симптоматики ГА.

При проведенні артросонографії у пацієток з ГА виявлено звуження суглобової щілини за рахунок зниження висоти суглобового хряща, дефекти кісткових поверхонь, крайові кісткові розростання, зміни синовіальної мембрани і наявність випоту в суглобі, зміни навколо суглобових м'яких тканин. Також було встановлено, що у хворих з ГА без супутньої патології ВХС достовірно зменшилась в 1,7 рази ($p < 0,05$), порівняно з нормативними показниками. У пацієнтів з ГА в сполученні з ГХ вказаний показник також достовірно був меншим, порівняно з прийнятими методичними нормативами у 2,2 рази ($p < 0,05$). У хворих Г3 виявлено значне стоншення суглобового хряща та наявність у більшості хворих негомогенного характеру хряща, тоді як у Г1 та Г2 досліджуваних переважали хворі з гомогенним станом суглобового хряща. Так, для пацієнтів Г3 ВСХ становила $(1,32 \pm 0,08)$ з медіальної сторони, що в 2,5 рази ($p < 0,05$) менше за норму, достовірно менше, ніж у Г1 в 1,5 рази ($p < 0,05$) та в Г2 в 1,2 рази ($p < 0,05$).

Аналогічно встановлено стоншення суглобового хряща і з латеральної сторони, де ВСХ становила $(1,41 \pm 0,06)$, і це було в 2,6 рази ($p < 0,05$) менше за норму, в 1,5 рази ($p < 0,05$) ніж у Г1 та достовірно менше в 1,4 рази ($p < 0,05$) ніж у Г2. Зазначимо, що висота хряща більшою мірою зменшувалася на медіальному виростку внаслідок більшого механічного навантаження на цю ділянку. Виразність патологічних змін, зафіксованих сонографічно, залежала від стадії ГА. При третій стадії ГА колінних суглобів за поєднання з ГХ та НМ визначено більшу кількість патологічних сонографічних симптомів ураження суглобового хряща і внутрішньо суглобових структур, порівняно з другою стадією.

Дефекти суглобових поверхонь, нерівні контури виростків стегнової та великогомілкової кісток діагностували у 100 % пацієнтів з третьою стадією ГА, незалежно від супутньої патології. Аналогічна ситуація склалася і з діагностикою остеофітів: при ГА другої стадії без супутньої патології – їх виявили лише у 6 (10.16%) хворих, при третій стадії – у всіх обстежених хворих жінок. Наявність реактивного синовііту наближає ГА до запальних захворювань суглобів. Він відіграє провідну роль у деструкції суглобового хряща, а зрештою у прогресуванні ГА.

За допомогою артросонографії вдалося верифікувати наявність випоту в колінному суглобі хворих сформованих груп. Так, випіт вдалося виявити у 38,46 % жінок хворих на ГА другої стадії та у 71,78 % – третьої стадії ГА без супутньої патології. За даними обстеження випіт у суглобі діагностовано у 53,23% хворих жінок із другою стадією та у 75,12 % – з третьою стадією ГА при поєднанні з ГХ.

Найбільшу кількість хворих з синовіітом виявлено при ГА, поєднаному з ГХ та НМ. Так, у пацієнтів з другою стадією ГА випіт встановлено у 79,64 % та у 88,76 % з третьою стадією. Згідно з отриманими даними, кількість пацієнтів з негомogenous випотом у суглобі збільшується при ГА, поєднаному з ГХ та НМ, хоча в загальній структурі

обстежених хворих їх частка менша, ніж з гомогенним випотом у суглобі. Так 61,31% хворих жінок Г3 з третьою стадією ГА мали негомогенний випіт, а 29,36% хворих – гомогенний.

Подібними були і дані у пацієнтів з ГА другої стадії в Г3. Але в інших досліджуваних групах, навпаки, навіть у хворих жінок з третьою стадією ГА, в половині випадків становлено гомогенний випіт. Потовщення СО виявлено у 46,38 % хворих жінок (більшість з них були представниками Г2 та Г3). Нерівномірне потовщення СО переважало у хворих жінок з третьою стадією ГА за коморбідності з ГХ та НМ – 43,7%. Натомість у Г2 у жінок з третьою стадією ГА переважало рівномірне потовщення СО: 38,12 % проти 17,42 %. Жінки Г1 з третьою стадією ГА мали лише рівномірне потовщення СО – 27,63 %.

В результаті проведеного дослідження було встановлено достовірне ($p < 0,05$) погіршення клінічної симптоматики у жінок з поєднаним перебігом ГА з ГХ та НМ, відносно ізольованого перебігу ГА, за показниками: біль при активних і пасивних рухах та пальпації, відчуттями скутості, наявності крепітації та припухлості суглобів. За результатами опитування за шкалами WOMAC та Lequesne виявлено, що поєднаний перебіг ГА з ГХ та НМ супроводжується підвищенням інтенсивності болю, зниженням рухливості та збільшенням функціональної недостатності, які посилюються по мірі приєднання супутньої патології та збільшенням стадії ГА.

Також встановлена наявність кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами ГА, артросонографічними даними та ІМТ. Характеристики больового синдрому, пов'язаного із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та функціональності суглобів достовірно посилювались із підвищенням стадії ГА, приєднання коморбідної патології та збільшенням ІМТ. Отримані результати

відповідають даним актуальних літературних джерел [5, 19, 30, 24, 83, 108].

Було об'єктивно підтверджено значно більше погіршення структурної та функціональної складової картини стану колінних суглобів у жінок з ГХ та НМ порівняно з ізольованим перебігом ГА. При чому діагностика початкових стадій ГА виявилася більш афективною за допомогою саме артросонографії, яка верифікує не лише кісткові зміни, властиві ГА, а й зменшення висоти суглобового хряща, зміни синовіальної мембрани, навколо суглобових м'яких тканин та наявність випоту в суглобі.

Надалі було проведено оцінку стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у хворих жінок сформованих груп дослідження. Зокрема було встановлено, що для жінок Г2 та Г3 характерне зростання об'ємів ЛП і ПП, а також діаметрів ЛП, що з достовірністю $p < 0,001$ відрізняється від аналогічних показників в Г1. При цьому діаметр і об'єм ЛП у хворих Г3 були достовірно більшими ($p < 0,001$) порівняно з хворими жінками Г2. У хворих жінок Г2 та Г3 виявлені достовірно більші КСД та КДД і об'єми ЛШ, порівняно з Г1 ($p < 0,001$).

В рамках оцінки функціонального стану серця у хворих сформованих груп дослідження додатково було визначено показник ФВ, як інтегрального маркера збереження систолічної функції ЛШ. Так, було визначено, що показник ФВ були статистично достовірно ($p < 0,001$) знижені у хворих Г2, порівняно із Г1. Середньогруповий показник ФВ серед хворих жінок Г3 був найменшим та статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнявся від такого у Г2. Також було оцінено додаткові показники скоротливості ЛШ, такі як ПЗВМ і ШЦВМ, за якими хворі Г1 мали найкращі показники, які статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялись від таких у Г2 та Г3. Про несприятливий вплив НМ на перебіг поєднаної

патології свідчили статистично достовірно ($p < 0,01$) нижчі показники ПЗВМ і ШЦВМ у хворих жінок Г3 порівняно із Г2.

Хворі жінки Г2 та Г3 також характеризувались відносно більшою ТЗСЛШ та ТМШП, що достовірно ($p < 0,001$) відрізнялись від аналогічних показників у Г1. Достовірна різниця за названими показниками також була встановлена між Г2 та Г3, що свідчить про значну роль НМ у перебігу поєданого варіанту патології. Також було визначено, що показники ВТС у хворих жінок Г2 були достовірно більшими за аналогічні показники у хворих Г1. Наявність НМ у хворих Г3 призводила до подальшого збільшення ММЛШ і ІММЛШ у хворих жінок з ГХ, підтвердженням чого були достовірно вищі рівні зазначених показників в Г1 порівняно з хворими у Г2 ($p < 0,001$).

Окремо було досліджено типи ремоделювання ЛШ у хворих жінок Г2 та Г3. Було встановлено, що у переважної більшості Г3 (52 хворих жінок) і більше половини Г2 (40 хворих жінок) мала місце гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка не була присутня у Г1. Нормальну геометрію ЛШ не мала жодна жінка Г3, мали лише 2 жінки Г2, тоді як Г1 нормальна геометрія ЛШ встановлена у 48 хворих жінок. Переважаючими типами ремоделювання в Г2 були концентрична гіпертрофія (34 хворі жінки) і концентричне ремоделювання (31 хвора жінка). В той же час, у абсолютної більшості жінок Г3 переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ – концентрична (40 хворих жінок) і ексцентрична (12 хворих жінок) гіпертрофія, які розцінюються як прогностично несприятливі типи ремоделювання.

Додатково було досліджено діастолічну функцію серця хворих жінок груп дослідження. Встановлено, що у хворих жінок Г2 і Г3 тиск у легеневій артерії (ТЛА) був достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у Г1. При цьому жінки Г3 мали достовірно вищі ($p < 0,001$) рівні зазначеного

показника, ніж представниці Г2, що свідчить про більшу виразність діастолічної дисфункції при наявності НМ.

Таким чином було визначено, що середньогрупові показники Е у хворих жінок Г2 та Г3 були значно меншими ($p < 0,001$) порівняно із аналогічними показниками у хворих Г1. Крім цього встановлено відсутність статистично значимих відмінностей за вказаним показником між хворими жінками Г2 та Г3. Також було проведено порівняльний аналіз показників А у хворих жінок сформованих груп: найвищий показник був у хворих Г3, він статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнявся від таких у Г1. Також було виявлено значну різницю ($p < 0,001$) у вказаному показнику між хворими жінками Г1 та Г2. Співвідношення показників Е та А серед контингенту Г1 статистично відрізнялось від таких в інших двох групах.

Показник IVRT достовірно ($p < 0,001$) відрізняв Г2 та Г3 від Г1. При цьому значення IVRT у хворих жінок Г3 було вищим, ніж у Г2 та Г1 ($0,115 \pm 0,001$ проти $0,109 \pm 0,002$ і $0,085 \pm 0,002$ відповідно), що також достовірно відрізняло Г3 від двох інших двох груп ($p < 0,05$). Час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) у хворих жінок Г2 був достовірно ($p < 0,01$) більшим, ніж у Г3. В Г3 зазначений показник мав тенденцію до зменшення, проте достовірна різниця рівнів DT між обстежуваними жінками Г3 та Г1 була відсутня.

За результатами даного етапу дослідження було достовірно встановлено структуру негативного впливу НМ на скоротливу функцію міокарду у жінок хворих на ГА та ГХ. Зокрема наявність описаної зазначеної коморбідності призводила до достовірного зниження ФП, що, у свою чергу, спричиняло подальше збільшення ММЛШ і ІММЛШ. При НМ жінки з коморбідністю ГА та ГХ мали достовірно більші структурно-функціональних показників ЛП та ПП, ніж хворі жінки Г2 ($p < 0,001$), більші значення ТЗСЛШс ($p < 0,01$) і ММЛШ ($p < 0,05$), а також більші КСД, КСД, КДД та КДО ЛШ ($p < 0,01$) при меншій ФВ ($p < 0,05$) у порівнянні з

пацієнтками з нормальною масою тіла. У абсолютної більшості хворих жінок ГЗ, які виявляли відносно збереження систолічної функції серця, були виявлені несприятливі варіанти ремоделювання серцевого м'язу, які характеризуються високим ризиком розвитку вторинної серцевої недостатності. Вираженість діастолічної дисфункції у хворих на ГА жінок зростає зі збільшенням показників ІМТ.

За результатами оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у хворих жінок сформованих груп, було встановлено, що наявність коморбідної до ГА патології у вигляді ГХ та НМ негативно впливає на скоротливу функцію серця, що підтверджується зниженням основних показників систолічної функції ЛШ, призводить до формування прогностично несприятливих типів ремоделювання, що повинно враховуватись при призначенні лікувально-реабілітаційних заходів даному контингенту хворих.

Окремо було проведено дослідження показників прозапальних та нейрогуморальних факторів сформованого контингенту хворих. Зокрема встановлено достовірне перевищення в сироватці крові хворих усіх сформованих груп концентрації ІЛ-1 β у порівнянні з референсними значеннями методики визначення: в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 – 3,7 рази та в Г3 – 4,8 рази. Тотожна тенденція зберіглась і у показниках концентрації ІЛ-6: в Г1 перевищення референсних значень у 2,5 рази, в Г2 – 3,5 рази та в Г3 – 3,7 рази.

Показники ІЛ-10 були майже не змінними та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень. При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 β и ІЛ-6, та не значна ІЛ-10. Виявлені зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 β стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ГА ІЛ-1 β зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також провокує підвищення синтезу ІЛ-6

– неспецифічного медіатора, який є основним індуктором реакції гострої фази запалення.

Крім цього було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також цей показник у Г2 та Г3 виявився значно вищим в порівнянні з Г1 ($p < 0,05$). Також встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з НМ в Г3, $r=0,61$ ($p < 0,05$).

Окремо було визначено показники лептину у сироватці крові обстежених груп. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Виявлені закономірності пояснюються тим, що лептин – цитокіноподібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів.

Наступним був визначений показник концентрації ФНП- α у хворих жінок сформованого контингенту: у Г3 він був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$), однак, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r=0,54$, $p < 0,05$).

Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводить до активізації ГА у поєднанні з НМ. Також була виявлена наявність кореляції між рівнями ФНП- α та лептину у хворих з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r=0,54$, $p < 0,05$), що доводить роль системного запалення у патогенезі ГА у хворих на з НМ.

За результатами даного етапу було проведено дослідження показників прозапальних та нейрогуморальних факторів сформованого контингенту

хворих: встановлено, що збільшення маси тіла жінок хворих на ГА приводить до підвищення рівня інтерлейкінів, С-РП, ФНП- α та лептину в крові, що, в свою чергу, посилює деструктивні процеси у хрящовій тканині уражених колінних суглобів.

Механізми деградації суглобового хряща, обумовлений впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА. В свою чергу хондроцити, які здатні самостійно синтезувати лептин, розпочинають його створення при усіх видах уражень хрящової тканини, що пояснює зростання показників лептину і у сироватці крові у жінок з ГА без НМ.

З метою подальшого обґрунтування та розробки терапевтичних програм для хворих на ГА у тому числі з коморбідною патологією, нами було також проведено вивчення патогенетичних особливостей ліпідного обміну у хворих жінок зазначеного контингенту. Значення середнього рівня ЛПНЩ у сироватці крові за методикою дослідження складали $115,4 \pm 3,8$ нг/мл. При цьому середній рівень ЛПНЩ у хворих на ГА всіх трьох груп становив $249,1 \pm 4,6$ нг/мл, що достовірно перевищувало референтні данні ($p=0,001$). При аналізі отриманих результатів була виявлено деяка тенденція до збільшення ЛПНЩ зі збільшенням віку обстежених, однак, вона не досягала рівня достовірної значимості ($p>0,05$). Підвищений рівень ЛПНЩ у сироватці крові хворих на ГА був виявлений у 136 хворих жінок із 198, що склало 68,7% випадків і є достовірно частішим рівнем, ніж прийнято вважати в популяції здорових осіб ($p<0,001$). Таким чином, для хворих на ГА в цілому була характерна достовірно більш висока частота виявлення та підвищена концентрація ЛПНЩ у сироватці крові. Також було встановлено, що найвищий рівень ЛПНЩ у сироватці крові виявлено у хворих на ГА у старших вікових групах (від 60 до 70 років), та у жінок з ГЗ.

Встановлено, що поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції, яка базується саме на отриманих даних.

Оптимізовано програму терапії ГА в залежності від спектру коморбідної патології та оцінено її ефективність. Зокрема, програму лікування досліджуваного контингенту було оптимізовано наступним чином: додавання до стандартної терапії Розувастатину у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж від 1 місяця (для Г2) до 3 місяців (для Г3); на амбулаторно-поліклінічному етапі на суглоби, з ознаками значного порушення функціонування призначали компреси з розчином димексиду в комбінації з гелем Німесулід у на 2 тижні з подальшим застосуванням типових фізіотерапевтичних процедур переважно теплового характеру раз на добу протягом одного місяця.

Додатково хворим жінкам Г3 рекомендували дієтотерапію (виключали жирну, копчену, солону їжу, переважання в харчуванні молочної продукції, овочевих супів, каші, компотів, підвищеного рідинного навантаження, із виключенням вживання спиртного та обмеженням використання солі). Також проводили едукацію хворих жінок щодо модифікації способу життя, харчування та зменшення маси тіла. Вказані рекомендації відповідають даним, що приведені в актуальних літературних джерел, які присвячені комплексному лікуванню ГА [22, 41, 81, 101, 119].

Аналіз клінічної ефективності оптимізованої програми терапії відбувався шляхом порівняння клінічних, функціональних та лабораторних проявів ГА усіх сформованих груп до початку лікування та після. Зокрема було оцінено зміни локомоторного апарату і функціональних тестів, які характеризували ступінь порушення рухової активності суглобів,

інтенсивність больового й запального компонентів і виразності суглобового синдрому, змін маси тіла, динаміки показників АТ, лабораторних показників, що включали в себе елементи прооксидантної та антиоксидантної систем, рівня С-РП, змін цитокінової ланки та ліпідного спектру крові.

За результатами аналізу частоти артралгічних симптомів у хворих Г1, Г2 та Г3 було встановлено достовірне зниження больових проявів під час активних та пасивних рухів у всіх сформованих групах.

Частка жінок з відчуттям скутості рухів у суглобах достовірно знизилася у Г2 (на 14,2%). Також достовірно нижчим виявився показник наявності припухлості суглобів у Г2 та Г3 де кількість хворих жінок з припухлістю суглобів зменшилась на 13,8% та 12,65% відповідно. Відсоток жінок із обмеження рухів у суглобах зменшився на 62,21% – у Г2 та на 52,12% – у Г3 групі.

Аналіз результатів показників оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC після лікування виявив достовірне зниження за всіма показниками у всіх сформованих групах. Так, встановлено зниження больових відчуттів у хворих жінок Г1 в 1,23 рази, Г2 – 1,19 рази, Г3 – 1,31 рази у порівнянні з відповідним показником до лікування.

Значне покращення функціональної спроможності суглобів встановлене у хворих жінок Г1 – 1,26 рази, Г2 – 1,22 рази, Г3 – в 1,17 рази, та зменшення скутості Г2 у 1,76 рази та Г3 – 1,43 рази порівняно з показниками до лікування.

За результатами оцінки тяжкості перебігу ГА (за індексом «Lequesne») до та після лікування було встановлено, що на фоні проведеної терапії відбулось достовірне ($p < 0,001$) покращення показників перебігу в усіх групах, як за рахунок збільшення випадків легкого перебігу в Г1 та Г2, так і збільшення помірною перебігу в Г3.

Окремо, в рамках дослідження ефективності оптимізованої програми, було оцінено ряд показників прозапальних та нейрогуморальних факторів у

сироватці крові сформованого контингенту хворих після проведення терапевтичних втручань.

За результатами аналізу динаміки концентрації ІЛ-6 у сироватці крові під впливом оптимізованої програми терапії було визначено тенденцію до зниження, яка мала значну вираженість як у Г2 (зниження у 1,36 рази), так і в Г3 (зниження у 1,25 рази). У той час, коли показники контракції ІЛ-10 значно підвищились після проведеного лікування: на 25,3% ($p > 0,05$) в Г1, на 49,3% ($p < 0,05$) в Г2 та на 3,6% ($p > 0,05$) в Г3. Вміст С-РП достовірно зменшувався в усіх групах хворих жінок (Г1 – в 3,65 рази; Г2 – в 3,57 рази, Г3 – в 1,62 рази). Також було встановлено відсутність статистично значимої різниці у показниках концентрації С-РП після проведеного лікування між Г1 та Г2; різниця між Г1 та Г3 за зазначеним критерієм сягала статистично значимого рівня.

Таким чином, було вивчено особливості динаміки клінічних проявів ГА у жінок з ГХ та НМ під впливом комплексної терапії. Встановлено, що застосування оптимізованої програми терапії дозволило підвищити ефективність лікування, зменшити інтенсивність і тривалість суглобового больового синдрому та значно покращило функціональну спроможність суглобів.

Також, її застосування у комплексному лікуванні жінок хворих на ГА у поєднанні з ГХ та НМ сприяло достовірному зменшенню частки хворих жінок з обмеженням рухів в Г2 та Г3 на 62,21% та 52,12%, із вираженими больовими проявами при активних рухах на 24,89% та 52,12% та із припухлостями суглобів на 13,8% та 12,65%, відповідно, що свідчить про ефективність додавання до базисної терапії запропонованого типу препаратів. Призначення запропонованого лікувального комплексу в рамках оптимізованої програми терапії призвело до зменшення вмісту ІЛ-6 в Г2 та Г3 в 3,64 рази та 1,36 рази, С-РП в 1,97 рази та 1,12 рази, а також збільшення ІЛ-10 в 3,57 рази та 1,62 рази, відповідно, що свідчать про необхідність додавання до базисної терапії

жінок с ГА, ГХ та НМ гіполіпідемічних препаратів групи статинів та препаратів з антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною та антиоксидантною дією. Отримані результати щодо ефективності запропонованих варіантів модифікації терапії ГА відповідають даним актуальних літературних джерел [14, 19, 37, 51, 135].

ВИСНОВКИ

У дослідженні вирішено важливу задачу в галузі терапевтичних дисциплін – підвищення ефективності діагностики та лікування гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою в клінічній практиці сімейного лікаря шляхом визначення особливостей клінічних проявів, стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду, показників прозапальних та нейрогуморальних факторів та оптимізації схеми терапії.

1. Визначено особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. Встановлено достовірне ($p < 0,05$) погіршення клінічної симптоматики у жінок з гонартритом у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою, відносно ізольованого перебігу ГА, за наступними показниками: біль при активних і пасивних рухах та пальпації, відчуттями скутості, наявності крепітації та припухлості суглобів. Виявлено, що поєднаний перебіг гонартриту з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою супроводжується підвищенням інтенсивності болю, зниженням рухливості та збільшенням функціональної недостатності колінних суглобів, які посилюються при приєднання супутньої патології та збільшенні стадії гонартриту.

Встановлена наявність кореляційних взаємозв'язків між клінічними проявами гонартриту, артросонографічними даними та ІМТ. Аналіз артросонографічної картини перебігу гонартриту об'єктивно підтвердив факт значно більшого погіршення структурної та функціональної складової картини стану колінних суглобів у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою порівняно з ізольованим перебігом гонартриту.

2. Проведена оцінка стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання міокарду у жінок обстежених груп дозволила встановити, що для жінок Г2 та Г3 було характерним зростання об'ємів ЛП і ПП, а також

діаметрів ЛП, що з достовірністю $p < 0,01$ відрізняється від аналогічних показників в Г1. При цьому діаметр і об'єм ЛП у хворих Г3 також були більшими порівняно з хворими жінками Г2. У хворих жінок Г2 та Г3 виявлені достовірно більші КСД та КДД і об'єми ЛШ, порівняно з Г1 ($p < 0,01$).

За результатами оцінки показників фракції викиду встановлено серед цей показник в Г3 був найменшим та статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від такого у Г1. За показниками скоротливості ЛШ хворі Г1 мали найкращі показники, які статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від таких у Г2 та Г3. Про несприятливий вплив НМ на перебіг поєднаної патології свідчили статистично достовірно ($p < 0,01$) нижчі показники ПЗВМ і ШЦВМ у хворих жінок Г3 порівняно із Г1.

Встановлено, що у переважної більшості Г3 (52 хворих жінок) і більше половини Г2 (40 хворих жінок) мала місце гіпертрофія лівого шлуночка, яка не була присутня у Г1. Нормальну геометрію лівого шлуночка не мала жодна жінка Г3, мали лише 2 жінки Г2, тоді як Г1 нормальна геометрія лівого шлуночка встановлена у 48 хворих жінок. Переважаючими типами ремоделювання в Г2 були концентрична гіпертрофія (34 хворі жінки) і концентричне ремоделювання (31 хвора жінка). В той же час, у абсолютної більшості жінок Г3 переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання лівого шлуночка – концентрична (40 хворих жінок) і ексцентрична (12 хворих жінок) гіпертрофія, які розцінюються як прогностично несприятливі типи ремоделювання. Не зважаючи на збереження систолічної функції лівого шлуночка у абсолютної більшості жінок Г3 встановлені прогностично несприятливі варіанти ремоделювання лівого шлуночка. Вираженість діастолічної дисфункції у хворих на гонартрит жінок зростає зі збільшенням показників ІМТ.

3. При вивченні прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини у жінок з гонартритом, гіпертонічною хворобою та

надлишковою масою встановлено достовірне перевищення у хворих усіх груп концентрації ІЛ-1 β у порівнянні з референсними значеннями методики визначення: в Г1 у 2,7 рази, в Г2 – 3,7 рази та в Г3 – 4,8 рази, у показниках концентрації ІЛ-6 в Г1 у 2,5 рази, в Г2 – 3,5 рази та в Г3 – 3,7 рази.

Показники ІЛ-10 в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень. Також було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Показник концентрації ФНП- α у хворих Г3 був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$), однак, при цьому не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2.

За результатами аналізу зазначених показників встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з надлишковою масою в Г3, $r = 0,61$ ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями ФНП- α та ІМТ у хворих жінок з надлишковою масою з Г3 ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Також була виявлена наявність кореляції між рівнями ФНП- α та лептину у хворих з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r = 0,54$, $p < 0,05$), що визначає складову системного запалення у складному патогенезі гонартриту у хворих із коморбідними гіпертонічною хворобою та надлишковою масою.

4. За результатами оптимізації програми терапії гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою встановлено, що додавання до стандартної терапії Розувастатину у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж від 1 місяця (для Г2) до 3 місяців (для Г3) дозволило підвищити ефективність лікування, сприяло достовірному зменшенню частки хворих з обмеженням рухів в Г2 та Г3 на 62,21% та 52,12%, із вираженими больовими проявами при активних рухах на 24,89% та 52,12% та припухлостями суглобів на 13,8% та 12,65%, відповідно.

Призначення запропонованого лікувального комплексу в рамках оптимізованої програми терапії призвело до зменшення вмісту ІЛ-6 в Г2 та Г3 в 3,64 рази та 1,36 рази, С-РП в 1,97 рази та 1,12 рази, а також збільшення ІЛ-10 в 3,57 рази та 1,62 рази, відповідно.

Отримані результати свідчать про необхідність додавання до базисної терапії жінок с гонартритом, гіпертонічною хворобою та надлишковою масою гіполіпідемічних препаратів групи статинів та препаратів з антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною та антиоксидантною дією.

5. Ефективність реалізованої системі оптимізації діагностики та лікування гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою в клінічній практиці сімейного лікаря була доведена збільшенням кількості випадків повної або часткової ремісії захворювання. Поліпшенням показників загального клінічного стану встановлено у 46,9 % жінок обстеженого контингенту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для більш точного та зручного визначення рентгенологічної стадії ГА у динаміці додатково до протокольних методів візуалізації потрібно використовувати артросонографію уражених суглобів. Це дозволить враховувати зміни синовіальної мембрани, наявність випоту в суглобі та, особливо, зміни навколо суглобових м'яких тканин під час оцінки функціонального статусу суглобу як під час встановлення діагнозу, так і при оцінці ефективності призначеного лікування в умовах амбулаторії сімейної медицини.

2. Доцільним є використання лікарями загальної практики – сімейної медицини оптимізованої програми терапії ГА у жінок із коморбідною патологією, яка передбачає застосування Розувастатину у дозі 20 мг/добу впродовж 3 місяців та розчину Аргініну гідрохлориду (Тівомаксу гідрохлориду) 4,2 % 100 мл на 10 інфузій з подальшим переходом на оральний розчин Аргініну аспартату (Тівомаксу аспартату) у дозі 5 мл чотири рази на добу впродовж від 1 місяця (за наявності коморбідної ГХ) до 3 місяців (за умови супутніх ГХ та НМ). Використання зазначеної програми дозволить знизити інтенсивність алгічних проявів, порушень функціонування суглобів та, таким чином, покращити якість життя хворих.

3. Враховуючи виявлені прямі кореляційні зв'язки між показником ІМТ хворих на ГА та клінічними, сонографічними та лабораторними маркерами захворювання, що визначають більш тяжкий його перебіг, лікарям загальної практики – сімейної медицини варто проводити інформаційні заходи серед даного контингенту хворих щодо необхідності контролю ваги тіла. У разі виявлення станів НМ у хворих, надавати їм рекомендації щодо корекції ваги (дієтотерапія, рівень фізичної активності тощо).

4. Враховувати високий ризик формування прогностично несприятливих варіантів ремоделювання міокарду у хворих на ГА із

коморбідною ГХ та НМ підчас надання їм рекомендацій щодо підвищення рівня фізичного навантаження з метою зменшення ваги.

5. Використовувати лабораторні методи дослідження із визначенням показників цитокінового профілю для більш точного встановлення актуального стану ГА та прогнозування його перебігу.

6. Доцільним є підвищення освіченості лікарів загальної практики – сімейної медицини щодо медико-психологічних особливостей, які є специфічними для хворих на ГА з ГХ та НМ, що сприятиме підвищенню комплаєнсу до процесу лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ала'еддін Хашем Амін Аль Шалабі Комплексне лікування гонартрозу (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис... канд. мед. наук. Харків, 2007. 19 с.
2. Боева И. А. Метод выбора тактики лечения у больных с остеоартрозом коленных суставов. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 64-67.
3. Ведення хворих на остеоартрит в амбулаторній практиці / Л. В. Хімюн та ін. *Сімейна медицина*. 2016. № 1 (63). С. 10-15.
4. Вивчення ефективності структурномодифікуючих препаратів у хворих на гонартроз / Н.М. Шуба та ін. *Ліки України*. 2015. № 4. С. 66-70.
5. Гендерно-возрастные особенности течения гонартроза / О. В. Синяченко та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 1. С. 33-37.
6. Гендерные особенности гонартроза и коксартроза / Т. С. Ютовец и др. *Вісник невідкладної і відновної медицини*. 2013. Т. 14, № 1. С.73-76.
7. Головаха М. Л. Діагностика, консервативне лікування та реконструктивно-відновна хірургія остеоартриту колінного суглоба : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.21. Харків, 2011. 31 с.
8. Гриценко Г. М. Порівняльна оцінка ефективності та безпечності симптом-модифікуючих засобів сповільненої дії (глюкозаміну та хондроїтину) у лікуванні остеоартриту колінних суглобів у хворих старших вікових груп : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12. Донецьк, 2013. 21 с.
9. Гулкевич О.В., Деркач Б.В. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. № 23 (492).
10. Гусак С. Р. Оцінка ефективності остеотропної терапії у пацієнтів із остеодефіцитом на тлі первинного остеоартрозу. *Галицький лікарський вісник*. 2009. № 4. С. 36-49.

11. Давиденко К. Остеоартрит: клінічна картина, діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-162300-osteoartrit-klinichna-kartina-diaagnostika-ta-likuvannya> (дата звернення 16 вересня 2019).
12. Деримедвідь Л. В. Роль препаратів, що впливають на метаболізм хряща, в комплексній терапії остеоартриту. *Сімейна медицина*. 2016. № 2 (64). С. 39-42.
13. Дзяк Г. В. Болезни суставов в практике семейного врача. Пособие для врачей. Киев, 2005. 144 с.
14. Диференційований підхід до лікування остеоартриту з коморбідною патологією / Н. М. Шуба. *Український ревматологічний журнал*. 2017. № 2. С. 6-16.
15. Експериментальне обґрунтування комплексного консервативного лікування гонартрозу/ В. І. Маколінець та ін. *Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування* : мат. наук.-практ. конф., Запоріжжя, 8-9 вересня 2016. С. 64-66.
16. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України / І. М. Горбась та ін. *Ліки України*. 2013. № 7. С. 88-91.
17. Заєць В. Б. Остеоартрит колінних суглобів у жінок в пері- та постменопаузальному періоді, особливості діагностики та лікування: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.21. Київ, 2006. 31 с.
18. Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартрит. Практическое руководство. Киев, 2003. 448 с.
19. Крочак С. П., Григор'єва Н. В. Вікові особливості частоти розвитку первинного гонартрозу та системного остеопорозу в жінок різного віку. *Проблеми старения и долголетия*. 2014. Т. 23, № 4. С. 358-366.

20. Крочак С. П., Григор'єва Н. В. Вікові особливості частоти розвитку первинного гонартрозу та системного остеопорозу в жінок різного віку. *Проблема старення и долголетия*. 2014. Т. 23, № 4. С. 358-366.

21. Лебець І. С., Шевченко Н. С., Матвієнко О. В. Механізми формування остеоартриту в підлітків та обґрунтування їх лікування. *Современная педиатрия*. 2008. № 5. С. 90-93.

22. Лукьянчук Е. Симптоматическая и хондропротекторная терапия при остеоартрите. *Український ревматологічний журнал*. 2014. №1. С. 35-38.

23. Маколінець К. В. Обґрунтування діагностики та консервативного лікування хворих на ранніх стадіях гонартрозу (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21. Харків, 2015. 23 с.

24. Михальченко О. М. Рентгенкінематографічний аналіз руху колінного суглоба: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23. Київ, 2010. 20 с.

25. Міщенко Л. А. Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії: місце фіксованої комбінації валсартану та розувастатину. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018. № 22 (443).

26. Муц В. Я. Дефіцит та недостатність вітаміну D у людей старших вікових груп, хворих на первинний системний остеопороз та остеоартрит колінних суглобів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21. Харків, 2015. 24 с.

27. Нові аспекти патогенезу остеоартриту та шляхи корекції / Шуба Н.М. та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2012. № 1 (47). С. 51-58.

28. Новоселецький В. О. Станіславчук М. А. Рівні лептину крові у хворих на остеоартроз: зв'язок з клінічними проявами захворювання. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. № 2(22). С. 10-14.

29. Осадчий О. Остеоартрит, анкілозуючий спондилоартрит та псоріаз: нове в лікуванні. *Український медичний часопис*. 2019. № 4 (1). С. 13-15.

30. Пасиешвили Л. М. Остеоартрит и артериальная гипертензия: механизмы реализации сочетанного течения. *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2011. № 938. С. 1-5.

31. Патогенетична значущість запалення при остеоартриті у підлітків із ініціальними стадіями захворювання / Н. С. Шевченко та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2010. № 1 (39). 50-54.

32. Підлубна А. М. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом оптимізованої програми фармакологічної терапії у хворих на гонартрит. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: мат. наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч. 17 листопада 2023р., м. Харків*. С. 56-57.

33. Підлубна А. М. Комплексна терапія гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Медична наука – 2023* : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вч. 01 грудня 2023р., м. Полтава. С. 36-37.

34. Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези XV Всеукр. наук.-практ. конф. молод. вч. з міжн. уч. Запоріжжя, 19 листопада 2021р. С. 226-228.

35. Підлубна А. М. Показники прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : мат. наук.-практ. конф. з міжн. уч. 16 листопада 2023р., м. Харків. С. 377-378.

36. Пузирьов І. В. Роль порушень імунітету в патогенезі гонартрозу і прогнозування його перебігу : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.03.04. Донецьк, 2007. 20 с.

37. Семенів І.П. Комплексне лікування хворих з ранніми стадіями гонартрозу : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.21. Київ, 2005. 24 с.
38. Смоліна Л.О. Оптимізація лікування гонартрозу в практиці сімейного лікаря : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.38. Запоріжжя, 2018. 22 с.
39. Способ низкотемпературного моделирования деструктивно-дистрофического процесса в коленном суставе / Б. П. Введенский и др. *Проблемы криобиологии*. 2012. Т. 22, № 3. С. 265.
40. Танас О. В., Хухліна О. С., Гайдичук В. С. Взаємозв'язок між даними УЗД колінних суглобів та рівнем болю за шкалами ваш, WOMAC та LEQUESNE у пацієнтів з остеоартритом, гіпертонічною хворобою та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 4. С. 107-111.
41. Ткаченко М. В. Оптимізація патогенетичної терапії остеоартриту у поєднанні з атеросклерозом та метаболічним синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / М. В. Ткаченко ; Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2011. 19 с.
42. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартритах у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2022. № 1. С. 27-31. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.5)
43. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9)
44. Хухліна О. С., Танас О. В. Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартритом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 2. С. 92-94.

45. Швець Н. В. Взаємозв'язок добового ритму артеріального тиску з надлишковою масою тіла у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2-3. С. 153-156.

46. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крылова А. С. Выбор структурномодифицирующих и противовоспалительных препаратов у пациентов с остеоартритом. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 2. С. 67-72.

47. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Хамбір Т. С. Вивчення ефективності та безпеки глюкозаміну сульфату в лікуванні хворих на гонартроз. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2016. № 3. С. 78-84.

48. Яременко О. Б. Современная терапия остеоартрита на основании новых рекомендаций и доказательств: новые подходы и перспективы. *Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія*. 2014. № 2. С. 40-41.

49. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*, Vol. 39, № 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

50. A Malaysian Delphi consensus on managing knee osteoarthritis / S. S. Yeap et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021. № 22 (1). P. 514. doi: 10.1186/s12891-021-04381-8.

51. Adebajo A., Dunkley L. ABC of rheumatology. WILEY Blackwell : Hoboken, 2018. 224 p.

52. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study / E. Nüesch et al. *BMJ*. 2011. № 342. doi: 10.1136/bmj.d1165

53. Almhdie-Imjabbar A., Toumi H., Lespessailles E. Radiographic Biomarkers for Knee Osteoarthritis: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2023. № 13 (1). P. 237. doi: 10.3390/life13010237.
54. Antidepressants for hip and knee osteoarthritis / A. A. Leaney et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. № 10 (10). doi: 10.1002/14651858.CD012157.pub2.
55. Antonelli M. C., Starz T. W. Assessing for risk and progression of osteoarthritis: the nurse's role. *Am. J. Nurs.* 2012. № 112 (3). P. 26-31.
56. Applications of Wearable Technology in a Real-Life Setting in People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Scoping Review / T. Cudejko et al. *J Clin Med*. 2021. № 10 (23). doi: 10.3390/jcm10235645.
57. Autologous Adipose-Derived Tissue Stromal Vascular Fraction (AD-tSVF) for Knee Osteoarthritis / Ī. Vargel et al. *Int J Mol Sci*. 2022. № 23 (21). doi: 10.3390/ijms232113517.
58. Benefits and Mechanisms of Exercise Training for Knee Osteoarthritis / C. Y. Zeng et al. *Front Physiol*. 2021. № 12. doi: 10.3389/fphys.2021.794062.
59. Circulating IL-10 is compromised in patients predisposed to developing and in patients with severe knee osteoarthritis / T. Barker et al. *Sci Rep*. 2021. № 11 (1). P. 1812. doi: 10.1038/s41598-021-81382-6.
60. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis / W. Zhang et al. *BMJ Open*. 2014. № 4 (11). doi:10.1136/bmjopen-2014-006286
61. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study / M. A. Cimmino et al. *Semin. Arthritis Rheum*. 2005. № 35 (1). P. 17-23.
62. Co-design of the web-based 'My Knee' education and self-management toolkit for people with knee osteoarthritis / A. J. Goff et al. *Digit Health*. 2023. № 9. doi: 10.1177/20552076231163810.

63. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function / A. A. Leite et al. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011. № 51 (2). P. 118-123.

64. Comparative Efficacy of Intra-Articular Injection, Physical Therapy, and Combined Treatments on Pain, Function, and Sarcopenia Indices in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C. D. Liao et al. *Int J Mol Sci.* 2023. № 24 (7). P. 6078. doi: 10.3390/ijms24076078.

65. Composite quantitative knee structure metrics predict the development of accelerated knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative / M. S. Harkey et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020. № 21 (1). P. 299. doi: 10.1186/s12891-020-03338-7.

66. Copp G., Robb K. P., Viswanathan S. Culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy: does it work in knee osteoarthritis? A pathway to clinical success. *Cell Mol Immunol.* 2023. № 20 (6). P. 626-650. doi: 10.1038/s41423-023-01020-1.

67. Coronal tibial slope is associated with accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative / J. B. Driban et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016. № 17. P. 299. doi: 10.1186/s12891-016-1158-9.

68. Dynamic optical imaging of metabolic and NADPH oxidase-derived superoxide in live mouse brain using fluorescence lifetime unmixing / D. J. Hall et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012. № 32 (1). P. 23-32. doi: 10.1038/jcbfm.2011.119

69. Effect of l-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation / A. A. Quyyumi et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30. P. 1220-1227.

70. Efficacy and cost-effectiveness of Stem Cell injections for symptomatic relief and strUctural improvement in people with Tibiofemoral knee OsteoaRthritis: protocol for a randomised placebo-controlled trial (the SCUlPpTOR trial) / X. Liu et al. *BMJ Open.* 2021. № 11. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056382.

71. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32 (Suppl 2). P. 314-321. doi: 10.2337/dc09-S330.
72. EULAR textbook on rheumatic diseases / ed by Bijlsma J.W.J. BMJ : London, 2015. 1503 p.
73. Experience of living with knee osteoarthritis: a systematic review of qualitative studies / J. A. Wallis et al. *BMJ Open*. 2019. № 9. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030060.
74. Fauci A. S., Langford C. A. *Harrisons' Rheumatology*. MacGraw-Hill Education : New York, 2017. 357 p.
75. Felson D. T., Chaisson C. E. Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Bailliere's Clin. Rheumatol*. 1997. № 11. P. 671-681.
76. Freeze-dried noncoagulating platelet-derived factor concentrate is a safe and effective treatment for early knee osteoarthritis / T. Ohtsuru et al. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023. № 31 (11). P. 4716-4723. doi: 10.1007/s00167-023-07414-y.
77. Gelber A. C. Breaking into a sweat... and risk of osteoarthritis! *J Rheumatol*. 2011. № 38 (2). P. 188-190. doi: 10.3899/jrheum.101326.
78. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review / M. Vitaloni et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. № 20 (1). P. 493. doi: 10.1186/s12891-019-2895-3.
79. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies / A. Cui et al. *EClinicalMedicine*. 2020. № 29-30. P. 100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
80. Glucose homeostasis influences the risk of incident knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative / J. B. Driban et al. *J Orthop Res*. 2017. № 35 (10). P. 2282-2287. doi: 10.1002/jor.23531.

81. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrative medicine based on traditional Chinese medicine / L. Zeng et al. *Front Med (Lausanne)*. 2023. № 10. doi: 10.3389/fmed.2023.1260943.
82. High Prevalence of Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis with Meta-Regression / D. Previtali et al. *Cartilage*. 2022. № 13 (1). doi: 10.1177/19476035221087698.
83. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell'Isola et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016. № 17 (1). P. 425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
84. Imaging for Knee Osteoarthritis: A Review on Local and Brain Effects / C. A. Mallio et al. *Diagnostics (Basel)*. 2022. № 13 (1). P. 54. doi: 10.3390/diagnostics13010054.
85. Jeong K. Y., Lee H. J. Prevalence of Knee Osteoarthritis and Health-Related Quality of Life in Stroke Patients over 60 Years Old: A Cross-Sectional Study Using Korean National Health and Nutrition Examination Survey V. *Ann Geriatr Med Res*. 2021. № 25 (3). P. 178-186. doi: 10.4235/agmr.21.0053.
86. Knee osteoarthritis patient perspectives of their care in an australian private physiotherapy setting: a qualitative exploratory interview study / J. M. Thom et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023. № 24 (1). P. 564. doi: 10.1186/s12891-023-06692-4.
87. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations / D. Primorac et al. *Genes (Basel)*. 2020. № 11 (8). P. 854. doi: 10.3390/genes11080854.
88. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review) / R. Geng et al. *Exp Ther Med*. 2023. № 26 (4). P. 481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.
89. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997. № 24 (4). P. 779-781.

90. Life course longitudinal growth and risk of knee osteoarthritis at age 53 years: evidence from the 1946 British birth cohort study / K. A. Staines et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021. № 29 (3). P. 335-340. doi: 10.1016/j.joca.2020.12.012.
91. Lim W. B., Al-Dadah O. Conservative treatment of knee osteoarthritis: A review of the literature. *World J Orthop*. 2022. № 13 (3). P. 212-229. doi: 10.5312/wjo.v13.i3.212.
92. Long-term l-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans / A. Lerman et al. *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 2123-2128.
93. Martel-Pelletier J., Paiement P., Pelletier J. P. Magnetic resonance imaging assessments for knee segmentation and their use in combination with machine/deep learning as predictors of early osteoarthritis diagnosis and prognosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023. № 15. doi: 10.1177/1759720X231165560.
94. Mistry D.A., Chandratreya A, Lee P. Y. F. An Update on Unloading Knee Braces in the Treatment of Unicompartmental Knee Osteoarthritis from the Last 10 Years: A Literature Review. *Surg J*. 2018. № 4(3). P. 110-118. doi: 10.1055/s-0038-1661382.
95. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis / Z. Lv et al. *Front Cell Dev Biol*. 2021. № 9. doi: 10.3389/fcell.2021.725568.
96. Moutsopoulos H. M., Zampeli E., Vlachoyiannopoulos P. G. *Rheumatology in questions*. Springer : Springer International Publishing AG, 2018. 187 p.
97. Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Multidisciplinary Italian Consensus on Best Practice / L. Pradelli et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2021. № 17. P. 507-530. doi: 10.2147/TCRM.S288196.
98. Nowossadeck E. Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. Robert Koch Institute : Berlin, 2012. <https://edoc.rki.de/handle/176904/3106>

99. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted / P. Pottie et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. № 65. P. 1403-1045.
100. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006 / J. L. Reid et al. *Ethn. Dis.* 2010. № 20 (4). P. 416-422.
101. Osteoarthritis: Models for appropriate care across the disease continuum / K. D. Allen et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016. № 30 (3). P. 503-535. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.003.
102. Oxford Handbook of Rheumatology 4e / G. Clunie et al. Oxford : Oxford University Press, 2018. 832 p.
103. Oxford Textbook of Rheumatology / R. A. Watts et al. Oxford University Press, 2013. 1551 p.
104. Oxidized to non-oxidized lipoprotein ratios are associated with arteriosclerosis and the metabolic syndrome in diabetic patients / J. Girona et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008. № 18 (5). P. 380-387. doi: 10.1016/j.numecd.2007.04.002.
105. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants / V. Wylde et al. *Pain.* 2011. № 152 (3). P. 566-572.
106. Peterson E. C., Wang Z., Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med.* 2011. № 2011. doi: 10.1155/2011/823525.
107. Pidlubna A. M. Assessment of the state of intracardiac hemodynamics and myocardial remodeling in women with gonarthritis, hypertension and overweight. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021. № 11 (7). P. 185-194. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.017>
108. Pidlubna A. M., Gapon K. V. Dynamics of clinical manifestations of gonarthritis in women with hypertension and body mass excess under the influence of complex therapy. *Запорізький медичний журнал.* Т. 25, № 6. С. 506-510. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.287455>

109. Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population / J. M. Quintana et al. *Arch. Intern. Med.* 2008. № 168 (14). P. 1576–1584.

110. Prevalence of knee osteoarthritis and analysis of pain, rigidity, and functional incapacity / M. Nuaez et al. *Orthopedics.* 2008. № 31 (8): 753-775.

111. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women / M. G. Modena et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. P. 505-510.

112. Public Interest in Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis in the United States and Europe: An International Google Trends Analysis / S. A. Cohen et al. *Arthroplast Today.* 2022. № 18. P. 157-162. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.003.

113. Puenpatom R. A., Victor T. W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.* 2009. № 121 (6). P. 9-20.

114. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients / E. K. Chowdhury et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. Vol. 10. P. 1154-1161

115. Real-World Health Care Resource Utilization and Costs Among US Patients with Knee Osteoarthritis Compared with Controls / A. V. Bedenbaugh et al. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021. № 13. P. 421-435. doi: 10.2147/CEOR.S302289.

116. Relationship between abnormalities detected by magnetic resonance imaging and knee symptoms in early knee osteoarthritis / S. Ota et al. *Sci Rep.* 2021. № 11 (1). doi: 10.1038/s41598-021-94382-3.

117. Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis / S. L. Goh et al. *Sports Med.* 2019. № 49 (5). P. 743-761. doi: 10.1007/s40279-019-01082-0.

118. Richette P., Funk-Brentano T. What is new on the osteoarthritis front? *Eur. Musculoskeletal Rev.* 2010. № 5 (2). P. 8-10
119. Richette P., Poitou C., Garnero P. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. № 1 (70). P. 139-144.
120. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review / J. B. Driban et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020. № 21 (1). P. 332. doi: 10.1186/s12891-020-03367-2.
121. Risk factors for the long-term incidence and progression of knee osteoarthritis in older adults: role of nonsurgical injury / J. P. Pelletier et al. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023. № 14. doi: 10.1177/20406223231169715.
122. Rodríguez-Merchán E. C. Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Review of Their Current Molecular Mechanisms of Action and Their Degree of Efficacy. *Int J Mol Sci.* 2022. № 23 (3). P. 1301. doi: 10.3390/ijms23031301.
123. Rovensky J., Payer J., Herold M. Dictionary of rheumatology. Springer : Springer International Publishing AG, 2016. 280 p.
124. Serum C reactive protein levels and genetic variation in the CRP gene are not associated with the prevalence, incidence or progression of osteoarthritis independent of body mass index / H. J. Kerkhof et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. № 69 (11). P. 1976-1982.
125. Shumnalieva R., Kotov G., Monov S. Obesity-Related Knee Osteoarthritis-Current Concepts. *Life (Basel).* 2023. № 13 (8). doi: 10.3390/life13081650.
126. Swales C., Bulstrode C. Rheumatology, orthopaedics, and trauma at a glance. Hoboken : John Wiley & Sons, Ltd., 2012. 122 p.
127. Synovial Fluid Biomarkers in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Quantitative Evaluation Using BIPEDs Criteria / A. Boffa et al. *Cartilage.* 2021. № 13(1). P. 82-103. doi: 10.1177/1947603520942941.

128. The effect of duloxetine on mechanistic pain profiles, cognitive factors and clinical pain in patients with painful knee osteoarthritis-A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study / K. K. Petersen et al. *Eur J Pain*. 2022. № 26 (8). P. 1650-1664. doi: 10.1002/ejp.1988.

129. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. № 19 (11). P. 1270-1285. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009.

130. The role of inflammation in age-related disease / T. K. Howcroft et al. *Aging*. 2013. № 5 (1). P. 84-93.

131. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) in Persian Speaking Patients with Knee Osteoarthritis / M. H. Ebrahimzadeh etl. *Arch Bone Jt Surg*. 2014. № 2 (1). P. 57-62.

132. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016. Vol. 34 (4). P. 613-622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.

133. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes / Ference B. A. et al. *N Engl J Med*. 2016. № 375 (22) P. 2144-2153. doi:10.1056/NEJMoa1604304

134. Velasquez M. T., Katz J. D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2010. № 8 (4). P. 295-305.

135. Wang H., Ma B. Healthcare and Scientific Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Healthc Eng*. 2022. № 2022. doi: 10.1155/2022/5919686.

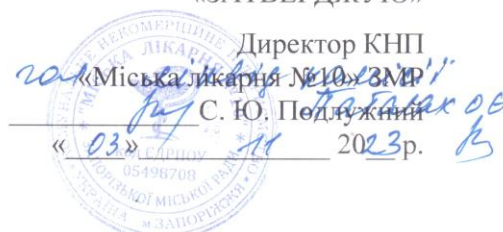
136. What are the unsupervised exercise adherence rates in clinical trials for knee osteoarthritis? A systematic review / K. M. Smith et al. *Braz J Phys Ther*. 2023. № 27 (4). doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100533.

137. Whelton A., Gibofsky A. Minimizing cardiovascular complications during the treatment of osteoarthritis. *Am. J. Ther*. 2011. № 18 (6). P. 466-476.

138. Zhang Y., Jordan J. M. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008. № 34 (3). P. 515-529. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.007.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № 6

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Методологія комплексного лікування хворих на гонарtrit із коморбідною соматичною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонарtrit у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9)
4. **Де та коли впроваджено.** В лікувально-профілактичну роботу КНП «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради.
5. **Термін впровадження:** з 2021 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Використання запропонованої інформації дозволило підвищити рівень знань лікарів щодо сучасних методів терапії хворих на гонарtrit у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
з терапевтичної роботи
КНП «Міська лікарня №10» ЗМР

В. Н. Бондарева

ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків
професор



Мар'яна ГРИЦЮК
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Адаптована система терапії гонартриту у жінок із коморбідною соматичною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9)
4. **Де та коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** з 2022 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів, лікарів-інтернів та слухачів циклів ТУ щодо сучасних методів терапії хворих гіпертонічною хворобою у поєднанні з гонартритом та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

« 11 » 09 2023 р.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та спортивної медицини,
д.мед.н., професор

Віктор ТАЩУК

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Дніпровського державного

медичного університету

доктор мед. наук, професор

І. С. Шпонька

2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Адаптований метод терапії хворих на гонартрит із коморбідною соматичною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9)
4. **Де та коли впроваджено.** В педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології ДДМУ.
5. **Термін впровадження:** з 2021 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів щодо сучасних методів терапії хворих на гонартрит, гіпертонічну хворобу з надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри внутрішньої медицини 2,
фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної
імунології
д. мед. н., професор




Олександр КУРЯТА

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор мед. наук, професор
А. Г. Шульгай



« 27 » 09 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Адаптована система терапії хворих на гонартрит із супутньою гіпертонічною хворобою та надлишковою вагою.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, аспірант кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2022. № 1. С. 27-31
4. **Де та коли впроваджено.** В педагогічний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** з 2022 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів, лікарів-інтернів та слухачів циклів ТУ щодо сучасних методів терапії хворих на гонартрит у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри невідкладної медичної допомоги,
Заслужений діяч науки і техніки України,
д. мед. н., професор



М. І. Швед

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Медичний директор
ДУ «Український державний
науково-дослідний інститут медико-
соціальних проблем інвалідності»
МОЗ України



 Н.В.Томах
«20» 09 2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Система комплексного лікування хворих на гонарtrit із коморбідною гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонарtritі у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2022. № 1. С. 27-3. doi.org/10.34287/ММТ.1(52).2022.5
4. **Де та коли впроваджено.** В лікувально-профілактичну роботу терапевтичного експертно-реабілітаційного відділення ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності» МОЗ України.
4. **Термін впровадження:** з 2022 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Використання запропонованої інформації дозволило підвищити рівень знань лікарів щодо сучасних методів терапії хворих на гонарtrit у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: Завідувачка терапевтичного експертно-реабілітаційного відділення О. В. Пригорнева 

ДОДАТОК А7



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

професор _____ Вадим ВІЗІР
« 09 » _____ 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Адапована система терапії гонартриту у жінок із коморбідною соматичною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9)
4. **Де та коли впроваджено.** В педагогічний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** з 2021 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень лікарів-інтернів та слухачів циклів ТУ щодо сучасних методів терапії хворих на гонартрит у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри загальної практики –
сімейної медицини та внутрішніх хвороб
д. мед. н., професор

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

ДОДАТОК А8

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП “ЗОКЛ” ЗОР
 _____ І. Шишка
 _____ 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Система комплексного лікування хворих на гонарtrit із коморбідною гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонарtritі у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2022. № 1. С. 27-31
4. **Де та коли впроваджено.** В лікувально-профілактичну роботу КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.
5. **Термін впровадження:** з 2022 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.**

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонарtritі дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. **Зауваження, пропозиції:** методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

В.о. завідувача відділення імунології, ревматології з центром хіміотерапії



Н. Риндіна

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
Багатопрофільної лікарні
ТОВ «ВітаЦентр»
Н. Б. Бурзаєва

20 23 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Система комплексної терапії хворих на гонарtrit із коморбідною соматичною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Підлубна Анна Миколаївна, здобувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонарtritі у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Сучасні медичні технології. 2022. № 1. С. 27-31
4. **Де та коли впроваджено.** В лікувально-профілактичну роботу Багатопрофільної лікарні ТОВ «ВітаЦентр».
5. **Термін впровадження:** з 2022 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження.** Використання запропонованої інформації дозволило підвищити рівень знань лікарів щодо сучасних методів терапії хворих на гонарtrit у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
ТОВ «ВітаЦентр»

О. М. Пазинич

ДОДАТОК Б**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2021. № 1. С. 53-58. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.9) (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
2. Pidlubna A. M. Assessment of the state of intracardiac hemodynamics and myocardial remodeling in women with gonarthritis, hypertension and overweight. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. № 11 (7). P. 185-194. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.017> (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
3. Фуштей І. М., Підлубна А. М. Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. *Сучасні медичні технології*. 2022. № 1. С. 27-31. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.5) (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
4. Pidlubna A. M., Gapon K. V. Dynamics of clinical manifestations of gonarthritis in women with hypertension and body mass excess under the influence of complex therapy. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, № 6. С. 506-510. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.287455> (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті)
5. Підлубна А. М. Особливості клінічних проявів гонартриту у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Актуальні питання клінічної медицини : тези XV Всеукр. наук.-практ. конф. молод. вч. з міжн. уч. Запоріжжя, 19 листопада, 2021*. С. 226-228. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)
6. Підлубна А. М. Показники прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою

масою. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : мат. наук.-практ. конф. з міжн. уч. 16 листопада 2023р., м. Харків. С. 377-378. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

7. Підлубна А. М. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом оптимізованої програми фармакологічної терапії у хворих на гонарtrit. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч. 17 листопада 2023р., м. Харків. С. 56-57. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

8. Підлубна А. М. Комплексна терапія гонарtrit у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою. *Медична наука – 2023* : мат. Всеук. наук.-практ. конф. мол. вч. 01 грудня 2023р., м. Полтава. С. 36-37. (Авторкою самостійно проведено збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез)

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (публікація тез, усна доповідь).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція», м. Харків, 16 листопада 2023 р. (публікація тез, усна доповідь).

3. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки», м. Харків, 17 листопада 2023 р. (публікація тез, усна доповідь).

4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 01 грудня 2023 р. (публікація тез, усна доповідь).



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ПІДЛУБНА АННА МИКОЛАЇВНА 3368605224;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3368605224;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000683345016096C704;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:39 29.01.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:39 29.01.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)