



**Проф. Л.М. Пасієшвілі, асист. А.М. Літвинова,
асист. О.В. Голозубова**

Харківський національний медичний університет
Кафедра загальної практики – сімейної медицини

Остеоартрит: дефініція, розповсюдженість та діагно-стична стратегія. Роль маркерів кістково-хрящової тканини в оцінці стану суглобів

Остеоартрит (ОА) належить до хронічних прогресуючих запальних захворювань синовіальних суглобів, який характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондріальної кістки й наявним або прихованим синовітом [1-5]. ОА разом з ішемічною хворобою серця і артеріальною гіпертензією становлять *триаду найпоширеніших захворювань* серед населення середнього та старшого віку [6].

Він діагностується у 7% населення світу; від цього захворювання страждає понад третини людей старше 65 років. Це становить біля 500 мільйонів осіб. Причому, з 1990 по 2019 рік ця цифра зросла на 48% [7].

За даними Європейської Антиревматичної Ліги (EULAR, 2018), поширеність остеартриту в Європі коливається від 4,2 до 22,6 % випадків. Він є однією з головних причин непрацездатності та інвалідизації населення, поступаючись лише ІХС [8,9]. Частка ОА у загальній структурі захворюваності населення складає біля 12% і посідає перше місце у патології суглобів [10].

Згідно оцінки Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів з остеопорозу і остеартриту (ESCEO), на ОА доводиться 36 млн. амбулаторних прийомів і 750 тис. госпіталізацій на протязі року. В економічно розвинених країнах витрати на ОА складають 1,5–2% ВВП [11].

За статистичними викладками в Україні зареєстровано понад 1 млн 250 тис. випадків захворювання, а поширеність недуги становить 1289009 (3448,2 на 100 тисяч населення) [12]. Передбачається, що вже через 10 років кількість населення зросте удвічі, що призведе до значного збільшення захворюваності на ОА, особливо серед пацієнтів працездатного віку. Особливої значущості набуває ця проблема у зв'язку зі зростанням тривалості життя людини. Дистрофічні зміни в суглобах виявляються майже в 50%

людей старше 40 років, а у віці 70 років це захворювання вже зустрічається в 90% населення. Окрім того, йде мова про «омолодження» даного стану, тобто формування ОА у дітей та підлітків [13].

На теперішній час розглядають декілька причин його виникнення. Так, одне з провідних місць належить надлишковій вазі та ожирінню. Припускається, що підвищена маса тіла сприяє біомеханічному навантаженню на суглоб, розвитку системного запалення та метаболічної дисфункції [14]. Згідно з даними інформаційного центру Medical Research Council's Epidemiology Resource Centre Southampton University (Великобританія), ризик ОА колінних суглобів прогресивно збільшується з підвищенням ІМТ [15]. За даними мета-аналізу зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35% [16, 17]. Однак, тільки означеними факторами не вдається пояснити тяжкість патологічного процесу [18-20]. В такому разі припускається, на розвиток ОА впливає не стільки механічне навантаження, скільки синтез активних гормоноподібних сполук жировою тканиною [14,16,21]. Тобто, в останні роки значна увага науковців пригорнута до участі імунної системи у розвитку та прогресуванні ОА, а саме, медіаторів запалення — цитокінів, хемокинів та метаболічно активних медіаторів [15,16]. Таким чином, ключову роль у процесі дегградації хряща вже на ранній стадії хвороби грають прозапальні цитокіни, які синтезуються та впливають на більшість клітин-мішенів. Серед багатьох представників цієї групи найбільше значення відіграють TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 та IL-18 [17, 22].

Структура хрящового матриксу складається з неорганічних (вода, солі), органічних речовин (колаген, протеоглікани, глікозаміноглікани, хондроїтин-6-сульфат та гіалуронова кислота) та клітин (хондробласти, хондроцити 1-,2-,3-го типу). Крім того,

клітини та міжклітинний матрикс хряща містить глікоген, який слугує джерелом енергії, а хрящова тканина епіфізарних відділів кісток — фосфорно-кальцієві солі. Усього виділяють три види хряща: гіаліновий (суглоби), волокнистий та еластичні [23]. Основним білком хрящової тканини є агрекан, відомий також як хрящовий специфічний протеоглікановий ядерний білок/протеоглікановий хондроїтинсульфат-1, який є вкрай важливим для гіалінових хрящів, адже забезпечує зв'язування фібрили колагену II типу та втримує воду, що забезпечує амортизаційні властивості хряща [24].

У хрящі суглоба наявні дві основні молекули, які приймають на себе навантаження і забезпечують міцність хряща при стисненні та розтягненні — колаген та протеоглікани. Фізіологічна регенерація хрящової тканини відбувається завдяки діяльності хондроцитів — синтез ними речовин хондромукоїду, колагену та еластину, що сприяють утворенню нового хряща [25].

За визначенням American College of Rheumatology (ACR) ОА — хвороба, обумовлена дією біологічних та механічних факторів, що дестабілізують нормальне співвідношення між процесами деградації та синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондральної кістки [5].

Тобто, основними патологічними змінами при ОА є деструкція суглобового хряща, включаючи апоптоз хондроцитів та деградацію позаклітинного матриксу (ПКМ), субхондральне пошкодження та ремоделювання кістки [26], обумовлене дисбалансом між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща та його здатністю опиратися цьому навантаженню [27].

Найбільш значущі патоморфологічні зміни при артриті спостерігаються у хрящовому матриксі і характеризуються прогресуючою дегенерацією хряща, руйнуванням колагенових волокон II типу та протеогліканів. Вказані зміни є наслідком підвищеного синтезу та вивільнення з хондроцитів колагенази, металопротеаз, що, в свою чергу, порушує метаболізм колагену та протеогліканів. Оскільки патогенетично все відбувається під контролем цитокінів, які вивільняються із синовіальної мембрани, процес набуває хронічного перебігу. Саме реактивне запалення в суглобах пов'язане з дисбалансом прота протизапальних цитокінів [27].

При формуванні ОА до патологічного процесу залучаються всі його компоненти, а саме: хрящ, субхондральні кістки, синовіальна оболонка, зв'язки, капсула, м'язи. Його виникнення та формування має багатофакторну спрямованість і пов'язано як з ендогенними (вік, стать, етнічна приналежність тощо), так і екзогенними факторами ризику (травми, професійна діяльність, спортивна активність, надмірна маса тіла) [28]. Дебют захворювання починається із синовіальних суглобів; перш за все до процесу залучаються колінні, тазостегневі та дрібні суглоби кисті.

При деформації хряща частки колагену та протеоглікани потрапляють у синовіальну рідину, що запускає або посилює вже існуючі запальні процеси

у синовіальній тканині. Також, це може стимулювати синтез запальних пептидів, викликати автоімунну відповідь, та, як результат, пошкоджувати хондроцити [29].

Під впливом цитокінів відбувається блокування синтезу колагену та протеогліканів [29]. Механізмом, за допомогою якого запалення приймає участь в деградації хряща, є виробка прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α та ін.), які, в свою чергу, вивільнюють ферменти, що пошкоджують колаген (колагенезу, еластазу, 17 пептидазу) та протеоглікани (металопротеїназу, стромелізін, катепсин), а також виробку простагландинів і активаторів плазміногену [30]. Внаслідок чого відбувається саме підвищення активності протеаз, що призводить до дегенерації хряща та прогресуванню ОА [29].

Вивільнення біологічно активних речовин сприяє підтриманню запалення в тканинах суглоба при ОА, в результаті виникає пошкодження синовіальної оболонки суглоба з розвитком реактивного синовіту та підвищенням продукції прозапальних цитокінів. Вивільнені протеоглікани, продукти розпаду хондроцитів та колагену, будучи антигенами, можуть, в свою чергу, індукувати локальний запальний процес [14,18]. За даними досліджень, мляве синовіальне запалення спостерігається більш ніж у половини пацієнтів з ОА як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання, що призвело до уявлення про те, що ОА викликаний не просто віковим зносом суглоба [1, 31].

При ОА синовіальне запалення менш виражене, але є достатньо даних, що підтверджують його патогенну роль [30]. Запальні молекули, у тому числі ІЛ-1 β і TNF- α , здатні індукувати секрецію протеази хондроцитами, підкреслюючи можливі перехресні перешкоди між синовіальною оболонкою та іншими клітинами суглобової тканини [1]. В результаті в синовіальній оболонці виділяється не достатня кількість рідини, що погіршує трофіку хряща та веде до прогресуючої його дегенерації [6, 32].

Етіологічні фактори захворювання корелюють з віком пацієнтів. Так, у осіб молодого віку виникнення ОА пов'язують з травмами, дисплазією сполучної тканини або вторинним ОА на фоні ювенільного ідіопатичного артриту. У людей середнього віку виникнення ОА частіше є наслідком травм; або його вторинного формування на фоні ревматичних хвороб (ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, подагри тощо); рідше як прояв ідіопатичного (первинного) ОА. У осіб похилого віку формування ОА є результатом ідіопатичного (первинного) ОА; або виникає вторинний ОА на фоні ревматичних хвороб (ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, подагри тощо); або сенільний ОА (вікові зміни кістково-м'язової системи) [11, 26].

Стан суглобів при розвитку та прогресуванні ОА оцінюють за візуальними, рентгенологічними змінами та лабораторними показниками.

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату використовуються

наступні тести: опитувальник WOMAC (Western Ontario and Mc Master University) та індекс Лекена.

Опитувальник WOMAC має на увазі, що пацієнт самостійно при відповіді на 24 запитання визначає виразність основних клінічних симптомів. Так, що би оцінити виразності болю треба відповісти на 5 запитань: наскільки боляче, коли ви ідете по рівній поверхні?; піднімаєтеся або спускаєтеся сходами?; в ночі, лежачи у ліжку?; сидючи або лежачи?; якщо стоїте прямо?; Оцінити силу і тривалість скутості дозволяє відповідь на 2 питання — наскільки обмежена рухливість вранці та на протязі дня? Функціональну недостатність у повсякденній діяльності дозволяють оцінити 17 запитань.

Індекс Лекена — показник оцінки тяжкості перебігу захворювання у конкретному суглобі, наприклад, гонартрози або коксартрози. Опитувальник має 5 питань щодо характеристики болі або дискомфорту, максимальної дистанції ходьби без болю (2 питання), щоденної активності (4 питання).

Одним із візуальних методів діагностики хвороби є рентгенологічна діагностика. Сучасна рентгенодіагностика ОА базується на визначенні наступних рентгенологічних ознак за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence:

0 стадія — відсутність рентгенологічних ознак;

1 стадія (сумнівна) — незначне звуження суглобової щілини, нерівномірність суглобової щілини.

II стадія (мінімальна) — звуження суглобової щілини менше, ніж на 50 %, її нерівномірність, ділянки субхондрального остеосклерозу, поодинокі вогнища остеопорозу, поодинокі остеофіти (крайові кісткові розростання);

III стадія (середня) — звуження суглобової щілини більше, ніж на 50 %, її виражена нерівномірність, виражений субхондральний остеосклероз, численні вогнища остеопорозу, множинні, але невеликі остеофіти, наявність незначної деформації епіфізів.

IV стадія (виражена) — значне звуження суглобової щілини аж до її зникнення, великі ділянки остеосклерозу в зонах навантаження, розлитий остеопороз, наявність кістковидних порожнин, масивні остеофіти та значна деформації епіфізів. При ураженні великих суглобів (колінних, ліктьових тощо) можуть з'являтися множинні суглобові «миші» — вільні кістково-хрящеві тіла.

Рентгенологічна класифікація Larsen A. (1987 р.) декілька по-іншому дає оцінку ураження суглобів при ОА:

0 — відсутність рентгенологічних ознак;

I — звуження суглобової щілини менше ніж на 50%;

II — звуження суглобової щілини більш ніж на 50%;

III — слабка ремодуляція;

IV — середня ремодуляція;

V — виражена ремодуляція.

Слід зазначити, що рентгенологічні зміни суглобової щілини відбувається повільно. Так, при гонартрози — зі швидкістю до 0,3 мм на рік.

В останні роки особлива увага приділяється визначенню маркерів ураження кістково-суглобової системи. Серед таких маркерів розглядають апелін-

13, остеопротегерин (OPG), матрисні металопротеїнази (ММП) тощо.

Адіпокін апелін є пробіомом, що складається із 77 амінокислот. Його секретують у великих кількостях адіпоцити в стадії їх дозрівання [33]. Секреція апеліну відбувається і в інших органах — серці, легенях, нирках, травному тракті, мозку, наднирниках, ендотелії і плазмі [16, 34]. Він розщеплюється на кілька активних відмінних за довжиною пептидів — апелін 12, 13, 19 та 36. Ці ізоформи містять С-кінцеві фрагменти, які відповідають за рецепторні взаємодії і біологічні ефекти. Більш висока біологічна активність у цьому сімействі притаманна пептидам, які містять 17, 13 та 12 амінокислотних залишків. Найактивнішим з них виявився (PyrI) апелін-13. [35].

З моменту відкриття цього пептиду було виявлено його надзвичайну багатогранність. Рецептори APJ є практично в усіх органах і тканинах. Найбільша їх кількість спостерігається в легенях, серці, скелетних м'язах, а також у нирках, кишечнику, надниркових залозах та у стінках кровоносних судин. Це пов'язано з тим, що APJ і апелін беруть участь у роботі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, котра відіграє центральну роль у гомеостазі, водно-сольовому обміні й діяльності серцево-судинної, імунної, репродуктивної та нервової систем. Ця вісь одночасно інтегрує контроль функцій нервової та ендокринної систем, що дозволяє їм спільно реагувати на фізичні та психосоціальні зовнішні впливи. Тобто вона дає можливість організму ефективно адаптуватися до довкілля, використати ресурси й оптимізувати виживання [20].

До речі, підтвердженням надзвичайної важливості й складності дослідження рецепторів, спряжених з G-білками, є той факт, що американські вчені Роберт Лефковіч та Браян Кобилка у 2012 р. одержали Нобелівську премію з хімії за вивчення просторової структури цих рецепторів.

При вивченні патогенезу ОА висунутою на цей час основною гіпотезою є концепція клітинної активності: при ОА в присутності апеліну відбувається підвищення руйнування хряща та зниження синтезу матриксу [27,36]. Фактори зростання і цитокіни впливають на хондроцити через особливі сигнальні шляхи, що регулюють синтез матриксних металопротеїназ (ММП) [37]. Зміни в мікрооточенні хондроцитів можуть порушувати процеси диференціювання та призводити до синтезу матриксу хряща недостатньо високої щільності. ОА розвивається, коли ферменти та субстанції, що викликають деградацію хряща (наприклад, протеази, цитокіни, субстанція Р, оксид азоту — NO), своєю дією переважають функції білків, відповідальних за збереження цілісності хряща (таких, як тканинний інгібітор ММП, кініногени, інгібітор-1 активатора плазміногена, TGF- β , IGF-1, IFN γ) [4, 15, 28]. При цьому знижується синтез протеогліканів, колагену II типу і підвищується синтез колагену I, III і X типів. Активіація хондроцитів призводить, з одного боку, до погіршення синтезу повноцінних компонентів матриксу хряща, з іншого — до підвищеної експресії

прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), NO, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які беруть участь у деградації хряща [38].

У 2010 році Hu P.F. et al. досліджували взаємозв'язок ОА з активністю деяких гормонів жирової тканини, а саме гормоном апеліном. За результатами цих досліджень, було виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині (SF) корелює з тяжкістю ОА, при цьому рівні рецепторів APJ в хондроцитах значно вище, ніж у здорових людей [32]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [12, 22]. Подібні результати були отримані Терешкіним К.І., який при обстеженні пацієнтів з ОА довів вірогідне підвищення активності апеліну-13, вміст якого залежав від активності процесу та ІМТ [29].

В якості іншого маркеру стану кістково-хрящової тканини суглобів розглядають *остеопротегерин* (OPG) — білок, який у 1997 році було виділено у трьох незалежних лабораторіях. Білок, виділений із клітин кишечника щура, виявився глікопротейном, гомологічним членом суперродини TNF. Підвищення біосинтезу цього білка у щурів супроводжувалося зростанням його концентрації в крові та розвитком тяжкого остеопетрозу в стегнової кістки та хребцях. Одночасно спостерігалось значне зниження кількості остеокластів (ОК). При підшкірному введенні цей білок збільшував кісткову масу тварин та перешкоджав її втраті після оваріектомії [40]. У той самий час із середовища культивування фібробластів людини було виділено гепарин-зв'язуючий білок, здатний гальмувати утворення остеокластів — ОК [13]. Автори назвали його «фактором, що інгібує остеокластогенез» (OCIF). У тому ж році Tan і співавт. [41] ідентифікували новий член сімейства рецепторів TNF, який за будовою та біологічною активністю виявився ідентичним OPG [42, 43].

Відкриття OPG значно прискорило виділення і двох інших білків, що входять до найважливіших компонентів, що контролюють резорбцію кістки у фізіологічних та патологічних умовах. Один із них, який отримав назву ліганда OPG (RANKL — *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* — ліганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B) / RANK (*receptor activator of nuclear factor- κ B* — рецептор-активатор ядерного фактора κ B)-системи є ключовим фактором активації ОК [44]. Інший, що позначається RANK, є рецептор ОК, активація якого після зв'язування з RANKL стимулює резорбуючу активність цих клітин. Вважають, що характер ремоделювання кісткової тканини багато в чому визначається співвідношенням продукції OPG та RANKL. Так, преостеобласти (преОБ) більшою мірою експресують RANKL та меншою мірою — OPG. Підвищене співвідношення OPG/RANKL сприяє утворенню та активації ОК. Коли остеобласти (ОБ) набувають зрілого фенотипу, відношення OPG/RANKL зменшується, і паралельно знижується стимуляція остеокластогенезу [45].

Остеопротегерин (ОПГ) належить до суперсімейства рецепторів ФНП- α і є розчинним секреторним протейном, що продукується остеобластами, остеогенними стромальними стовбуровими клітинами та активованими моноклеарами [46]. Основна біологічна роль ОПГ полягає в інгібуванні остеокластогенезу та резорбції кісткової тканини. Цей ефект реалізується шляхом взаємодії OPG з RANKL, що у свою чергу запобігає зв'язуванню ОПГ з RANK [47]. Встановлено, що дисбаланс у системі RANKL/RANK/ОПГ, асоційований зі зниженням OPG та/або підвищенням рівня циркулюючого RANKL, є предиктором остеопорозу та остеопенії [48].

У низці досліджень показано, що ОПГ може бути модулятором паракринних сигнальних систем, які необхідні для клітинного метаболізму і ремоделювання позаклітинного матриксу. При цьому ОПГ здатний безпосередньо впливати на активність антигенпрезентуючих клітин (дендритні клітини, Т-лімфоцити, моноклеари/макрофаги), а також потенціювати дозрівання В-лімфоцитів і продукцію антитіл [50, 51].

Надалі роботами Mirzaei-Dizgah et. al. було показано, що середній рівень OPG у плазмі крові хворих на ОА колінного суглоба був нижчим порівняно з контрольною групою [51]. Проте у більшій кількості досліджень відмічалось саме підвищення концентрації даного глікопротейну кісткової тканини на початкових стадіях ОА різних суглобів [52-53]. Це дає підстави припустити, що OPG можна розглядати як ранній маркер прояви ОА [52,54] та як цінний біологічний маркер для прогнозування тяжкості ОА [53].

Взаємодія між RANKL та його рецептором RANK є необхідним механізмом для диференціювання остеокитів та резорбції кісткової тканини остеокластами, а також забезпечення контролю процесів мінералізації кісткової тканини та ектопічних сайтів у фізіологічних та патологічних умовах. RANKL є гомотримерним трансмембранним протейном II типу, який експресується на поверхні резидентних клітин [47,55]. Найбільша експресія RANKL спостерігається у кістках, кістковому мозку та лімфоїдній тканині (лімфатичні вузли, вилочкова залоза, селезінка, печінка плода, пейєрові бляшки). Основна його роль кісткової тканини — стимуляція диференціювання та активності остеокластів (ОК) і придушення апоптозу ОК [56].

У нормальних фізіологічних умовах ОПГ та ліганди RANKL перебувають у рівновазі: кісткова резорбція і кісткоутворення взаємопов'язані. Такий баланс може бути порушений при недостатньому синтезі естрогенів у менопаузі у жінок, як результат протизапальної дії цитокінів, через зміну рівня глюкокортикоїдних гормонів, гормонів щитовидної та паращитовидної залоз, або кальцитріолу. Будь-яка зміна співвідношення RANKL/ОПГ може призвести або до надмірної резорбції, або до надмірного кісткоутворення. Така дисрегуляція може призвести до патологічних станів: остеопорозу/остеопенії, остеолізу, спричиненого пухлинами кісткової тканини,

або серцево-судинної патології [41,44]. Ostrowska Z. et al, висловили думку, що вищі рівні OPG можуть компенсувати надмірну резорбцію кістки [57]. Встановлено, що концентрація OPG у плазмі вище у жінок, ніж у чоловіків, і збільшувалася з віком, наявністю куріння в анамнезі та поширеністю діабету та серцево-судинних захворювань [58].

У низці досліджень доведено, що вік сприяє збільшенню рівня OPG у плазмі крові [59, 60]. Доведено, що рівень OPG корелує з мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у групах осіб середнього та літнього віку та групах жінок у період менопаузи [59-61]. Проте, даних стосовно зв'язку між рівнем OPG та значень МЩКТ в осіб молодого віку обох статей практично немає.

Таким чином, розвиток ОА відбувається при залученні ряду послідовних ланцюгів: асептичного запалення (цитокіновий каскад); зменшення синтезу протеогліканів; зниження гідрофільності, підвищення в'язкості основної речовини; загибелі частини хондроцитів; формуванні «замкнутого кола» (загибель хондроцитів ↔ дефіцит матриксу); патохімічних змін синовіальної рідини; активації протеолітичних ферментів; дефектах суглобових поверхонь; реактивного склерозування (субхондральний остеосклероз); фіброзно-склеротичних змін капсули; формування остеофітів [62].

Діагностичний пошук маркерів кістково-суглобових порушень дозволить більш детально охарактеризувати стан хрящової тканини та на цій основі розробити сучасні засоби лікування.

Список використаної літератури

- Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
- Sun, K., Luo, J., Guo, J., Yao, X., Jing, X., & Guo, F. (2020). The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(4), 400-409.
- Roemer, F. W., Demehri, S., Omoumi, P., Link, T. M., Kijowski, R., Saarakkala, S., ... & Guermazi, A. (2020). State of the art: Imaging of osteoarthritis—Revisited 2020. *Radiology*, 296(1), 5-21.133
- Van Spil, W. E., Kubassova, O., Boesen, M., Bay-Jensen, A. C., & Mobasheri, A. (2019). Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochemical pharmacology*, 165, 41-48.
- Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2619.
- Біловол, О. М., & Князькова, І. І. (2023). Сучасні тенденції в лікуванні остеоартриту. *Ліки України*, (2 (268)), 23-27.
- Thomson, A., & Hilken, C. M. (2021). Synovial macrophages in osteoarthritis: the key to understanding pathogenesis?. *Frontiers in Immunology*, 12, 678757.
- Driban, J. B., Harkey, M. S., Barbe, M. F., Ward, R. J., MacKay, J. W., Davis, J. E., ... & McAlindon, T. E. (2020). Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC musculoskeletal disorders*, 21, 1-11.
- Litvynova, A., & Pasieshvili, L. (2022). Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity.
- Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2619.
- Roseveare, D. (2018). World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2018): Poster Abstracts. *Osteoporosis International*, 29(1), 149-565.
- Zhang, H., Cai, D., & Bai, X. (2020). Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(5), 555-561.
- Бур, О. А., & Омельченко, Т. М. (2011). Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини. *Здоров'я України*, (2), 12.
- Berenbaum, F., Griffin, T. M., & Liu-Bryan, R. (2020). Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis & rheumatology*, 69(1), 9-21.
- Хухліна, О. С., & Танас, О. В. (2016). Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 92-94
- Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., ... & Primorac, D. (2021). Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9208.
- Ma, J., Lam, I. K. Y., Lau, C. S., & Chan, V. S. F. (2021). Elevated interleukin-18 receptor accessory protein mediates enhancement in reactive oxygen species production in neutrophils of systemic lupus erythematosus patients. *Cells*, 10(5), 964.
- Kiro LS, Zak MY, Chernyshov OV, Nikolenko AE, Iakovenko NO. EATING BEHAVIOUR AND OBESITY GENDER-AGE FEATURES. *Wiad Lek*. 2021; 74(5): 1114-1119. PMID: 34090274.
- Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(2), 184-195.
- Sharma, L. (2021). Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 51-59.
- Mengsteab, P. Y., Otsuka, T., McClinton, A., Shemshaki, N. S., Shah, S., Kan, H. M., ... & Laurencin, C. T. (2020). Mechanically superior matrices promote osteointegration and regeneration of anterior cruciate ligament tissue in rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 28655-28666.
- Min, H. K., Kim, S., Lee, J. Y., Kim, K. W., Lee, S. H., & Kim, H. R. (2021). IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and rectifies type 17 helper T cell/regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis. *Journal of translational medicine*, 19, 1-9.
- Cao, F., Xu, Z., Li, X. X., Fu, Z. Y., Han, R. Y., Zhang, J. L., ... & Pan, H. F. (2024). Trends and cross-country inequalities in the global burden of osteoarthritis, 1990-2019: a population-based study. *Ageing research reviews*, 102382.
- Diamond, L. E., Grant, T., & Uhlrich, S. D. (2024). Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and cartilage*, 32(2), 138-147.
- Perruccio, A. V., Young, J. J., Wilfong, J. M., Power, J. D., Canizares, M., & Badley, E. M. (2024). Osteoarthritis year in review 2023: Epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(2), 159-165.

26. Collins, K. H., Lenz, K. L., Pollitt, E. N., Ferguson, D., Hutson, I., Springer, L. E., ... & Guilak, F. (2021). Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(1), e2021096118.
27. Jiang, Y. (2022). Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(2), 207-215.
28. Коваленко, В. М., & Борткевич, О. П. (2010). Остеоартроз. Практична настанова. –3-тє вид., доп., зі змінами. К.: Моріон, 2010. — 608 с.
29. Терешкін, К. І. (2019). Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз у взаємозв'язку з плазматичним вмістом апеліну та поліморфізмом гену фарнезил-дифосфат синтази. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(4), 195-199.
30. Ihim, S. A., Abubakar, S. D., Zian, Z., Sasaki, T., Saffarioun, M., Maleknia, S., & Azizi, G. (2022). Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*, 4470.
31. Chow, Y. Y., & Chin, K. Y. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2020.
32. Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasheri, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249.
33. Knorr, J., Kaufmann, B., Inzaugarat, M. E., Holtmann, T. M., Geisler, L., Hundertmark, J., ... & Wree, A. (2022). Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis. *Hepatology*.
34. Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., ... & Primorac, D. (2021). Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9208.
35. Hirooka, Y., & Nozaki, Y. (2021). Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Frontiers in medicine*, 8, 639103.
36. Song, S., Guo, Y., Yang, Y., & Fu, D. (2022). Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 108168.
37. Ogita, A., Ansai, S. I., & Saeki, H. (2022). Serum interleukin-18 provides a clue to the diagnosis of adult-onset Still's disease: findings from 6 Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Journal of Nippon Medical School*, 89(1), 114-118.
38. Wang, L., Yu, W., Yin, X., Cui, L., Tang, S., Jiang, N., ... & Xia, W. (2021). Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study. *JAMA Network Open*, 4(8), e2121106-e2121106.
39. Hunter, D. J., March, L., & Chew, M. (2020). Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10264), 1711-1712.
40. Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M. C. M. S., Chang, M. S., Lüthy, R., ... & Boyle, W. J. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *cell*, 89(2), 309-319.
41. Tobeiha, M., Moghadasian, M. H., Amin, N., & Jafarnejad, S. (2020). RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. *BioMed research international*, 2020.
42. Arafa, E. S. A., Elgendy, N. O., Elhemely, M. A., Abdelaleem, E. A., & Mohamed, W. R. (2023). Diosmin mitigates dexamethasone-induced osteoporosis in vivo: Role of Runx2, RANKL/OPG, and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114461.
43. Owens, A., Dos Santos, L., Brook, M., Hunt, J., Piasecki, M., & Piasecki, J. (2024). The role of osteoprotegerin (OPG) in exercise-induced skeletal muscle adaptation. *Translational Exercise Biomedicine*, (0).
44. Di Cicco, G., Marzano, E., Mastrostefano, A., Pitocco, D., Castilho, R. S., Zambelli, R., ... & Perisano, C. (2024). The Pathogenetic Role of RANK/RANKL/OPG Signaling in Osteoarthritis and Related Targeted Therapies. *Biomedicine*, 12(10), 2292.
45. Khosla, S. (2001). Minireview: The opg/rankl/rank system. *Endocrinology*, 142(12), 5050-5055.
46. Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M. C. M. S., Chang, M. S., Lüthy, R., ... & Boyle, W. J. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *cell*, 89(2), 309-319.
47. Boyce, B. F., & Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis research & therapy*, 9, 1-7.
48. Warren, J. T., Zou, W., Decker, C. E., Rohatgi, N., Nelson, C. A., Fremont, D. H., & Teitelbaum, S. L. (2015). Correlating RANK ligand/RANK binding kinetics with osteoclast formation and function. *Journal of cellular biochemistry*, 116(11), 2476-2483.
49. Yndestad, A., Kristian Damås, J., Geir Eiken, H., Holm, T., Haug, T., Simonsen, S., ... & Aukrust, P. (2002). Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovascular research*, 54(1), 175-182.
50. Ueland, T. (2005). GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *European Journal of Endocrinology*, 152(3), 327-332.
51. Clara-Altamirano, M. A., Garcia-Ortega, D. Y., Martinez-Said, H., Caro Sánchez, C. H. S., Herrera-Gomez, A., & Cuellar-Hubbe, M. (2018). Surgical treatment in bone metastases in the appendicular skeleton. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, 62(3), 185-189.
52. Naik, S., Sahu, S., Bandyopadhyay, D., & Tripathy, S. (2021). Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian Journal of Medical Research*, 154(3), 491-496.
53. Wang, Y., Liu, Y., Huang, Z., Chen, X., & Zhang, B. (2022). The roles of osteoprotegerin in cancer, far beyond a bone player. *Cell Death Discovery*, 8(1), 252.
54. Visconti, V. V., Cariati, I., Fittipaldi, S., Iundusi, R., Gasbarra, E., Tarantino, U., & Botta, A. (2021). DNA methylation signatures of bone metabolism in osteoporosis and osteoarthritis aging-related diseases: an updated review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4244.
55. Habibie, H., Adhyatmika, A., Schaafsma, D., & Melgert, B. N. (2021). The role of osteoprotegerin (OPG) in fibrosis: its potential as a biomarker and/or biological target for the treatment of fibrotic diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 228, 107941.
56. Березин, А. Е. (2015). Протеины внеклеточного матрикса как биомаркеры васкулярного ремоделирования и кардиоваскулярных клинических исходов (обзор литературы). *Український медичний часопис*, (6), 58-64.
57. Ostrowska, Z., Ziora, K., Oświećimska, J., Świętochowska, E., Szapska, B., Wołkowska-Pokrywa, K., & Dyduch, A. (2012). RANKL/RANK/OPG system and bone status in females with anorexia nervosa. *Bone*, 50(1), 156-160.
58. Zhou, R., Guo, Q., Xiao, Y., Guo, Q., Huang, Y., Li, C., & Luo, X. (2021). Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Research*, 9(1), 25.
59. Dutka, M., Bobiński, R., Wojakowski, W., Francuz, T., Pająk, C., & Zimmer, K. (2022). Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Failure Reviews*, 27(4), 1395-1411. 148

60. Kadoglou, N. P., Kapetanios, D., Korakas, E., Valsami, G., Tentolouris, N., Papanas, N., ... & Karkos, C. (2022). Association of serum levels of osteopontin and osteoprotegerin with adverse outcomes after endovascular revascularisation in peripheral artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 171.
61. Kamińska, J., Stopiński, M., Mucha, K., Pac, M., Gołębiowski, M., Niewczas, M. A., ... & Foronczewicz, B. (2021). Circulating osteoprotegerin in chronic kidney disease and all-cause mortality. *International Journal of General Medicine*, 2413-2420.
62. Rabiei, M., Kashanian, S., Samavati, S. S., Derakhshankhah, H., Jamasb, S., & McInnes, S. J. (2021). Nanotechnology application in drug delivery to osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), and osteoporosis (OSP). *Journal of drug delivery science and technology*, 61, 102011.

Остеоартрит: дефініція, розповсюдженість та діагностична стратегія. Роль маркерів кістково-хрящової тканини в оцінці стану суглобів

Проф. Л.М. Пасієшвілі, асист. А.М. Літвинова, асист. О.В. Голозубова

Харківський національний медичний університет

Кафедра загальної практики – сімейної медицини

В роботі наведені сучасні дані щодо патогенезу остеоартриту. Визначена значна розповсюдженість захворювання, оговорені питання діагностики шляхом анкетування та при рентгенологічному дослідженні. Представлені результати досліджень щодо ролі адипокінів апеліну та остеопротегерину в патогенезі захворювання.

Ключові слова: остеоартрит, патогенез, діагностика, апелін, остеопротегерин.

Osteoarthritis: definition, prevalence and diagnostic strategy. The role of bone-cartilage markers in joint condition assessment

Prof. L. Pasieshvili, assist. A. Litvinova, assist. A. Golozubova

Kharkiv National Medical University

The document contains current data on the pathogenesis of osteoarthritis. The disease is very common, and diagnosis by interrogation and X-ray examination were discussed. The results of studies on the role of apelin in adipokines and osteoprotegerin in pathogenesis of the disease are presented.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, diagnosis, apelin, osteoprotegerin.

Контактна інформація: Пасієшвілі Людмила Михайлівна —
зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ,
доктор медичних наук, професор,
м. Харків, вул. Олександра Шпейера, 4, Навчально-науковий медичний комплекс
«Університетська клініка» ХНМУ,
e-mail: lm.pasieshvili@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 17.12.2024 р.