

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

## ОСТЕОАРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

**А.П. Ребров**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В статье представлены данные о частоте сочетания остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний, особенностях их взаимоотношений, возможном влиянии препаратов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, на развитие и прогрессирование остеоартрита.

**Ключевые слова:** остеоартрит, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, боль, суставной хрящ.

**Для цитирования:** Ребров А.П. Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания: непростые взаимоотношения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):18-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

**Контактное лицо:** Андрей Петрович Ребров, aprebrov@yandex.ru.

## OSTEOARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A COMPLICATED RELATIONSHIP

**A.P. Rebrov**

*V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia*

The article presents data on the frequency of the combination of osteoarthritis and cardiovascular diseases, the features of their relationship, the possible impact of cardiovascular diseases and ongoing therapy on the development and progression of osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, cardiovascular disease, mortality, pain, articular cartilage.

**For citation:** Rebrov A.P. Osteoarthritis and cardiovascular disease: a complicated relationship. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):18-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

**Corresponding author:** Andrey P. Rebrov, aprebrov@yandex.ru.

### Введение

Перед нами пациент с сердечно-сосудистым заболеванием, например, с гипертонической болезнью. Что мы делаем ежедневно в практической работе? Определяем у пациента факторы сердечно-сосудистого риска, оцениваем поражение органов мишеней, наличие ассоциированных заболеваний, определяем сердечно-сосудистый риск, объём и характер терапии. При выборе препаратов и их комбинации мы учитываем наличие коморбидных заболеваний и состояний. Какие заболевания и состояния чаще всего встречаются и учитываются в реально клинической практике? Безусловно, речь идет об ИБС, атеросклерозе различной локализации, сахарном диабете, хронической болезни почек,

фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности. А какое сопутствующее (коморбидное) заболевание встречается чаще всего у пациентов с гипертонической болезнью старше 50 лет, а уж тем старше более 60 лет? Этим заболеванием является заболевание суставов — остеоартрит (ОА). А дальше возникает следующий вопрос: насколько часто в практической работе мы учитываем наличие ОА, сочетание у одного пациента двух таких разных заболеваний, как сердечно-сосудистую патологию и остеоартрит, насколько эти заболевания взаимосвязаны и оказывают влияние на течение и прогрессирование друг друга, влияют на исходы. Обсуждению некоторых аспектов взаимоотношений остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний посвящена данная статья.

## Остеоартрит и сопутствующие заболевания

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространённой формой артрита в популяции [1]. Распространённость ОА среди взрослого населения в зависимости от локализации суставов оценивается в 11%, 24% и 43% для ОА тазобедренного, коленного суставов и кистей соответственно [2]. Среди пожилых людей в развитых странах ОА входит в десятку наиболее распространённых причин инвалидности [3]. Современные немедикаментозные стратегии лечения ОА основаны на питании, физических упражнениях и обезболивании. Первые две стратегии пересекаются с программами лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обе из них связаны с потерей подвижности пациента.

В настоящее время нет полной ясности относительно характера взаимосвязей между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако известно, что симптомы ОА ассоциированы с неблагоприятным течением ССЗ. Боль в крупных суставах может значительно ограничивать подвижность пациентов с ОА, а поддержание физической активности жизненно важно для лечения пациентов с ССЗ. У пациентов с ССЗ и ОА коморбидность одного из заболеваний напрямую и в значительной степени связана с повышенным риском другого, хотя данные исследований противоречивы при сравнении разных типов ОА [4]. Также недостаточно изучена связь между ОА и смертностью, хотя имеются указания на повышение смертности от всех причин, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между ОА и ССЗ, до сих пор также изучены недостаточно. В определённой степени эту ситуацию можно объяснить сложностью организации и проведения исследований пациентов с различными фенотипами ОА, разными факторами риска, с различной терапией. Например, обычно используемые для лечения ОА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, а сниженный уровень физической активности пациентов с ОА может быть дополнительным негативным фактором для пациентов с ССЗ. В данной статье мы не будем обсуждать роль и значение НПВП в возможном повышении сердечно-сосудистого риска, риска развития инфаркта миокарда, инсульта у пациентов с ОА, так как эта проблема требует отдельного подробного анализа.

Необходимо учитывать, что за последние 30 лет изменились представления об остеоартрите, характере происходящих изменений в суставе. В настоящее время ОА рассматривается не только как заболевание с преимущественным пораже-

нием хряща крупных суставов (концепция 90-х гг.), не только как заболевание с поражением сустава как целого органа (концепция первого десятилетия XXI в.), но как заболевание целого организма, для которого характерно системное воспаление низкой градации. При этом необходимо учитывать, что слабовыраженное системное воспаление, помимо ОА, характерно и для ССЗ, и для сахарного диабета (СД). Например, при СД гипергликемия может способствовать повреждению суставов, дегенерации хрящей [6], развитию и прогрессированию атеросклероза [7]. Следовательно, наличие системного воспаления необходимо учитывать при планировании и проведении лечения пациентов с сочетанием ОА и ССЗ.

В настоящее время достаточно сложно объединить данные об ОА и показателях смертности, так как многие медиаторы и различные факторы, такие как системное воспаление, влияют на эту взаимосвязь. Пока имеющихся данных недостаточно, чтобы предположить прямую связь между ОА и смертностью от всех причин. Тем не менее, были отмечены взаимосвязи между ОА некоторых суставов (бедро, колено и кисть) и большей смертностью от всех причин [8,9]. Самые убедительные доказательства были в отношении ОА и повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять взаимосвязь между ОА и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи.

Обсуждая проблему изучения взаимосвязи между ОА и смертностью, мы опираемся на опубликованные результаты исследований, выполненных в разных странах с различным уровнем жизни, с разной организацией оказания медицинской помощи, её доступности, что не позволяет в полной мере транслировать эти данные на нашу популяцию, но тем не менее эти результаты нельзя и не учитывать. Так, например, ОА является наиболее распространённой формой артрита, поражающей 1 из 8 (13%) канадцев и являющейся основной причиной боли и инвалидности в обществе [10]. ОА поражает людей всех возрастов, но чаще встречается у женщин в пожилом возрасте. Из-за старения населения и роста ожирения ожидается, что распространённость ОА будет продолжать расти, и, по прогнозам, к 2040 г. она затронет каждого четвертого канадца [11]. Высокая распространённость ОА в Канаде оказывает существенное влияние и на качество жизни людей, и на затраты системы здравоохранения. Было измерено, что качество жизни у людей с ОА ниже на 10–25% по сравнению с населением в целом [11].

Распространённость ОА увеличивается из-за старения населения, как и распространённость многих других инвалидизирующих состояний, возникающих или сосуществующих одновременно с ОА, называемых «коморбидными заболеваниями», которые могут ухудшить общее самочувствие пациентов. Представляет несомненный интерес и характеристика сопутствующих заболеваний у людей с ОА из-за потенциального влияния этих заболеваний на проявления заболевания и его течение, обычную клиническую практику, клинические рекомендации, использование медицинских услуг и затраты [11, 12]. У людей с ОА в возрасте старше 50 лет в Англии наличие сопутствующих заболеваний приводило к увеличению физической инвалидности по сравнению с теми, у кого не было ОА, при этом влияние сопутствующих заболеваний было больше, чем ожидалось для одного ОА или для каждого сопутствующего заболевания в отдельности. Информация о распространённости сопутствующих заболеваний у людей с ОА поднимает важные вопросы оптимального лечения и ведения ОА, уменьшения боли и инвалидности, повышения качества жизни и снижения бремени ОА [11, 12].

Предполагаемая распространённость сопутствующих заболеваний различается в разных исследованиях из-за различий в определениях случаев заболеваний, перечне включённых хронических состояний, источниках данных и исследуемой популяции [12]. Распространённость сопутствующих заболеваний среди людей с ОА составила 54,6% для одного или более из восьми сопутствующих хронических заболеваний и 22,2% для двух или более сопутствующих хронических состояний с ОА. В возрастной группе старше 65 лет распространённость одного или более сопутствующих хронических состояний составила 33,2%, а распространённость двух или более сопутствующих хронических состояний с ОА — 19,0%. Распространённость одного или нескольких сопутствующих заболеваний среди людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата более чем в два раза выше, чем у лиц без заболеваний опорно-двигательного аппарата, но с другим хроническим заболеванием [12]. Эти сопутствующие заболевания влияют на заболеваемость, повышают смертность, ухудшают качество жизни, а также влияют на реакцию на лечение, одновременно увеличивая сложность ведения пациентов с ОА и его стоимость.

### **Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания**

Сочетание нескольких заболеваний безусловно оказывает влияние на течение и прогрессирование

сопутствующих заболеваний, хотя оценить такое влияние чрезвычайно сложно. Что мы знаем сегодня о взаимоотношениях сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрита? Так, была предпринята попытка изучения взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и структурным прогрессированием ОА в течение 5 лет у пациентов с симптоматическим остеоартритом коленного и/или тазобедренного сустава без ожирения [13]. Через 5 лет сердечно-сосудистые заболевания были достоверно связаны с изменением величины суставной щели как при ОА коленного (ОШ = 2,56 (1,14–5,78),  $p = 0,02$ ), так и ОА тазобедренного сустава (ОШ = 3,45 (1,06–11,17),  $p = 0,02$ ). Эта 5-летняя связь между ССЗ и рентгенологическим прогрессированием ОА коленного и тазобедренного суставов свидетельствует в пользу комплексного лечения ССЗ у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов у людей без ожирения, а сердечно-сосудистые заболевания могут оказывать специфическое влияние на структурное прогрессирование ОА у пациентов без ожирения [13].

Сегодня становится очевидным, что остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространёнными состояниями у людей в развитых странах, внося вклад в глобальное бремя здравоохранения во всем мире из-за боли, инвалидности, потери работы и стоимости лечения [14–17]. Количество сопутствующих заболеваний связано с ограничением активности, болью и плохим самочувствием [18, 19]. Так, около 40% пациентов с ОА страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [20], которые связаны с ухудшением физического функционирования [21]. Всё больше данных свидетельствует о том, что сердечно-сосудистые заболевания и смертность выше в популяции пациентов с ОА, чем у пациентов без ОА [9], особенно у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов с тяжелой инвалидностью [22]. В недавнем мета-анализе отмечено, что пациенты с ОА имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с лицами контрольной группы [23], с повышенным риском инфаркта миокарда (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45) и инсульта (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45). Одним из объяснений выявленного фактора является наличие системного воспаления низкой степени, которое может способствовать как развитию и прогрессированию ОА, так и сердечно-сосудистых заболеваний [24].

### **Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрит**

Представляет научный и практический интерес выяснение взаимосвязей между лечением

сердечно-сосудистых заболеваний, применением основных классов лекарственных препаратов и прогрессированием остеоартрита. К сожалению, выявление таких взаимосвязей в клинической практике представляется чрезвычайно сложным, прежде всего методологически. Какие параметры, маркеры, конечные точки должны быть использованы в исследованиях? Какова должна быть продолжительность наблюдения? Как выделить более менее однородные сопоставимые группы пациентов для возможного анализа, понимая, что пациенты с ОА имеют различные факторы риска развития ССЗ, получают различную терапию по поводу ССЗ, которая к тому же существенно изменяется с течением времени как по классам препаратов, так и по их дозам, комбинациям. Тем не менее уже сегодня мы можем обсуждать некоторые данные, заставляющие взглянуть на эту проблему под новым углом.

Известно, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) контролирует не только системные функции, такие как артериальное давление, но и локальные тканеспецифические явления. Проведённые исследования показали, что рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT<sub>1</sub>R) и типа 2 (AT<sub>2</sub>R) экспрессируются в хондроцитах. Однако эффекты ангиотензина II (АНГ II), оказываемые через эти рецепторы на метаболизм хондроцитов, до конца не изучены. В проведённом исследовании [25] установлено, что АНГ II значительно подавлял пролиферацию клеток и содержание гликозаминогликанов в хондроцитах крысы. При этом АНГ II снижал уровень фактора 2 связи клеточной сети (CCN2), являющегося анаболическим фактором для хондроцитов за счёт увеличения матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), которая является одним из ферментов, расщепляющих CCN2. Экспериментально было установлено, что лозартан, антагонист AT<sub>1</sub>R, блокировал индуцированное АНГ II снижение продукции CCN2. Эти данные свидетельствуют о том, что блокада AT<sub>1</sub>R уменьшает вызванную АНГ II дегенерацию хондроцитов. Интересно, что AT<sub>1</sub>R-положительные клетки, которые были локализованы на поверхности суставного хряща 7-месячных мышей, с возрастом разрастались по всему суставному хрящу. Эти данные свидетельствуют о том, что АНГ II регулирует возрастную дегенерацию хряща через ось ANG II - AT<sub>1</sub>R [25].

В другой экспериментальной работе установлено, что лозартан является ингибитором связывания TGF-β1 с его рецептором TGFBRII, расположенным на хондроцитах и других клетках синовиального сустава. Это действие лозартана не позволяет TGF-β1 инициировать сигнальный каскад, необходимый для дегенерации хряща в синовиальном суставе [26].

Остеоартрит (ОА) представляет собой дегенеративное заболевание хряща, обычно наблюдаемое у пожилых людей и патологически характеризующееся деградацией внеклеточного матрикса хряща. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) и дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTSs) являются критическими ферментами, участвующими в деградации внеклеточного матрикса хряща. В экспериментальной работе проведено изучение механизма защитного действия олмесартана на деградацию внеклеточного матрикса хряща. Интерлейкин-29 (IL-29) представляет собой новый медиатор воспаления, участвующий в воспалении и деградации хряща при ОА. Установлено, что деградация коллагенов и агреканов типа 2 индуцируется IL-29, что сопровождается активацией MMP и ADAMTS, но присутствие олмесартана значительно подавляло эту активацию. Кроме того, олмесартан устранял вызванный IL-29 окислительный стресс и повышал уровень экспрессии фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF-6). Показано, что олмесартан подавлял вызванную IL-29 экспрессию ингибитора каппа-В α (IκBα) и ядерную транслокацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB) p65, то есть, подавлял активацию пути NF-κB [27]. Таким образом, олмесартан оказывает защитное действие на IL-29-индуцированную деградацию коллагена 2 типа в хондроцитах человека, что может иметь терапевтический потенциал в лечении коморбидных пациентов с ССЗ и ОА.

Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что препараты, блокирующие β-адренорецепторы, могут оказывать обезболивающее действие при остеоартрите [28]. Известно, что β-адренорецепторы широко распространены в центральной нервной системе, а полиморфизмы генов β2-адренорецепторов связаны с фибромиалгией, хронической распространённой болью и синдромом раздражённого кишечника. Они продемонстрировали обезболивающий потенциал в рандомизированных контролируемых исследованиях при других болезненных состояниях, таких как фибромиалгия, височно-нижнечелюстная дисфункция и мигрень, а также на животных моделях артрита и боли [28].

Предпринята попытка оценить анальгетический потенциал препаратов, блокирующих β-адренорецепторы, и определение класса препаратов, которые с наибольшей вероятностью окажут обезболивающее действие, изучить связь между назначением препаратов, блокирующих β-адренорецепторы, и возникновением остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, возникновением боли в суставах, назначением анальгетиков при остеоартри-

те коленного или тазобедренного сустава и полной заменой коленного или тазобедренного сустава. Была выдвинута гипотеза, что у пациентов, которым назначены блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, с меньшей вероятностью разовьется симптоматический остеоартрит нижних конечностей, а у пациентов с симптоматическим остеоартритом потребуется меньше назначений анальгетиков и возможно замедление прогрессирования до полной замены сустава из-за обезболивающего эффекта [28].

Так, при анализе результатов оказания первичной медицинской помощи установлено, что назначение  $\beta$ -блокаторов было связано с уменьшением количества обращений за первичной медико-санитарной помощью по поводу ОА коленного сустава, боли в колене и тазобедренном суставе. Интересно, что эффект исчезал после окончания приема  $\beta$ -адреноблокаторов и в этот период пациенты чаще обращались за консультациями по поводу болей в коленных и тазобедренных суставах. Эти данные позволяют говорить о том, что эффект  $\beta$ -блокаторов потенциально может быть связан с анальгезией, а не с модификацией структуры сустава [28].

Анальгетический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов опосредуется блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_2$ -адренорецепторы присутствуют на периферических ноцицепторах, ганглиях задних корешков и поверхностных задних рогах, и их стимуляция приводит к гипералгезии, которая блокируется либо неселективными, либо селективными в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов препаратами. Анальгетический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов, по видимому, не опосредован  $\beta_1$ -адренорецепторами [29]. Таким образом, как неселективные, так и селективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут снижать кумулятивный риск развития ОА. Тем не менее необходимо провести дополнительные исследования для понимания этих возможностей бета-блокаторов.

Безусловно, можно ожидать положительного влияния статинов на развитие и прогрессирование ОА с учётом их плеiotропных эффектов, прежде всего, противовоспалительно действия. Однако имеющиеся в настоящее время данные о роли и возможности статинов пока разочаровывают.

Для оценки возможного влияния статинов на развитие и прогрессирование остеоартрита было проведено исследование с использованием данных Инициативы по остеоартриту, общедоступного многоцентрового обсервационного когортного исследования факторов риска ОА коленного сустава [30]. В целом 4796 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 79 лет были набраны в четырех клинических центрах США. В текущее исследование включались лица с признаками исходного гонартроза [Kellgren-Lawrence (KL)

степень  $\geq 2$ ] в одном или двух суставах. При этом были исключены участники с признаками воспалительного артрита, включая ревматоидный артрит, подагру или псориатический артрит, а также травмами и/или операциями на колене в анамнезе. В итоговый анализ включены 2003 участника с данными о высоте суставной щели (ВСЩ) на исходном уровне. Средний возраст составлял 63,3 года, 55,7% были женщинами.

При проведении многофакторного анализа авторы не обнаружили статистически значимой связи между изменением ВСЩ и текущим использованием лекарств, связанных с остеопорозом ( $b = 0,01$ , 95% ДИ -0,05, 0,07), статинов ( $b = -0,034$ , 95% ДИ -0,08, 0,01). Более того, не выявлено взаимосвязи между изменением ВСЩ и текущим использованием лекарств, связанных с диабетом ( $b = -0,02$ , 95% ДИ -0,05, 0,1), приёмом метформина ( $b = 0,026$ , 95% ДИ -0,05, 0,1). Не выявлено статистически значимой связи между ВСЩ и применением бета-адреноблокаторов ( $b = -0,02$ , 95% ДИ -0,07, -0,03), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента ( $b = -0,015$ , 95% ДИ -0,06, 0,03), блокаторов ангиотензиновых рецепторов ( $b = 0,026$ , 95% ДИ -0,03, 0,08) и блокаторов кальциевых каналов ( $b = -0,04$ , 9% ДИ -0,09, 0,01) [30].

Для анализа взаимосвязи между приемом статинов и прогрессированием ОА был проведён другой мета-анализ [31], в который включено 11 исследований (679807 участников). Авторами этой работы не обнаружено значимой связи между приёмом статинов и заболеваемостью (ОШ = 1,010; 95% ДИ: 0,968–1,055;  $p = 0,638$ ) или прогрессированием (ОШ = 1,076; 95% ДИ: 0,824–1,405;  $p = 0,589$ ) ОА [31].

В другом исследовании симптоматического или радиологического ОА также не выявлено значимой связи между использованием статинов и ОА [32]. Использование статинов, по мнению авторов, может не ассоциироваться с более низким риском возникновения и прогрессирования ОА, независимо от локализации сустава.

Таким образом, вопрос о том, оказывает ли использование статинов потенциальное защитное действие на ОА, остаётся открытым.

## Заключение

В настоящее время данные литературы свидетельствуют о том, что остеоартрит является самым часто встречающимся сопутствующим заболеванием у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Какие два заболевания сочетаются чаще всего у пациентов старше 60

лет? Эту комбинацию составляют артериальная гипертензия и остеоартрит, при этом артериальная гипертензия в большей степени влияет на прогноз, а остеоартрит — на качество жизни. При этом необходимо учитывать, что боль оказывает существенное влияние не только на качество жизни, но и существенно сокращает продолжительность жизни пациентов, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время нет полной ясности относительно характера взаимосвязей между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако известно, что симптомы ОА ассоциированы с неблагоприятным течением ССЗ. У пациентов с ССЗ и ОА коморбидность одного из заболеваний напрямую и в значительной степени связана с повышенным риском другого.

Проблема непростых взаимоотношений остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний имеет еще один важный, но недостаточно изученный аспект, связанный с возможным влиянием проводимой лекарственной терапии ССЗ на суставной хрящ, интенсивность болевого

синдрома, на развитие и прогрессирование ОА. К сожалению, таких данных в настоящее время чрезвычайно мало, что сопряжено, прежде всего, с методическими трудностями организации и проведения специальных клинических исследований. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные позволяют предполагать, что такое влияние вероятно. Речь, прежде всего, идет о возможном позитивном влиянии сартанов и их способности уменьшать процесс дегенерации суставного хряща, о возможном влиянии бета-блокаторов и их способности снижать интенсивность болевого синдрома у пациентов с ОА. Однако с достоверностью говорить о таких эффектах можно будет только после получения новых более точных данных по результатам соответствующих исследований.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы

- Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, Toutounji MJ, Ngai W, Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219
- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
- Palmer KT, Goodson N. Ageing, musculoskeletal health and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):391-404. doi: 10.1016/j.berh.2015.03.004
- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
- Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2016;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1354-6. doi: 10.1136/ard.2010.146399
- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2002;1:1. doi: 10.1186/1475-2840-1-1
- Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007
- Veronese N, Cereda E, Maggi S, Luchini C, Solmi M, Smith T, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):160-167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
- Birtwhistle R, Morkem R, Peat G, Williamson T, Green ME, Khan S, et al. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *CMAJ Open.* 2015;3(3):E270-5. doi: 10.9778/cmajo.20150018
- Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2019;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334
- Hawker GA, Badley EM, Jaglal S. *Musculoskeletal Conditions. In: Project for an Ontario Women's Health Evidence-Based Report.* Toronto; 2010
- Roubille C, Coste J, Sellam J, Rat AC, Guillemin F, Roux CH. Association of Baseline Cardiovascular Diseases with 5-Year Knee and Hip Osteoarthritis Progression in Non-Obese Patients: Data from the KHOALA Cohort. *J Clin Med.* 2021;10(15):3353. doi: 10.3390/jcm10153353
- Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Carson-Chahhoud K, Almasi-Hashiani A, Kaufman J, et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):855-865. doi: 10.1093/rheumatology/keaa315
- Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):844-848. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142
- Omorou AY, Achit H, Wiczorek M, Pouchot J, Fautrel B, Rat AC, Guillemin F. Impact of comorbidities and functional impairment on 5-year loss of health utility in patients with lower-limb osteoarthritis in the KHOALA cohort. *Qual Life Res.* 2019;28(11):3047-3054. doi: 10.1007/s11136-019-02243-4
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165
- Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x

19. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006
20. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663.
21. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.
22. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, Harvey PJ, Ravi B, Stannitis I, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286
23. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
24. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005
25. Nishida T, Akashi S, Takigawa M, Kubota S. Effect of Angiotensin II on Chondrocyte Degeneration and Protection via Differential Usage of Angiotensin II Receptors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9204. doi: 10.3390/ijms22179204.
26. Thomas M, Fronk Z, Gross A, Willmore D, Arango A, Higham C, et al. Losartan attenuates progression of osteoarthritis in the synovial temporomandibular and knee joints of a chondrodysplasia mouse model through inhibition of TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(4):676-686. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.016.
27. Liu Y, Liu J, Ma Y, Zhang Y, Chen Q, Yang X, Shang Y. The protective effects of Olmesartan against interleukin-29 (IL-29)-induced type 2 collagen degradation in human chondrocytes. *Bioengineered*. 2022;13(1):1802-1813. doi: 10.1080/21655979.2021.1997090.
28. Nakafero G, Grainge M, Valdes A, Townsend N, Mallen C, Zhang W, et al. Do  $\beta$ -adrenoreceptor blocking drugs associate with reduced risk of symptomatic osteoarthritis and total joint replacement in the general population? A primary care-based, prospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 2019;9(8):e032050. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032050.
29. Nakafero G, Grainge MJ, Valdes AM, Townsend N, D Mallen C, Zhang W, et al.  $\beta$ -blocker prescription is associated with lower cumulative risk of knee osteoarthritis and knee pain consultations in primary care: a propensity score-matched cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5686-5696. doi: 10.1093/rheumatology/keab234
30. Perry TA, Wang X, Nevitt M, Abdelshaheed C, Arden N, Hunter DJ. Association between current medication use and progression of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4624-4632. doi: 10.1093/rheumatology/keab059.
31. Wang J, Dong J, Yang J, Wang Y, Liu J. Association between statin use and incidence or progression of osteoarthritis: meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(9):1170-1179. doi: 10.1016/j.joca.2020.04.007.
32. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster JY, Bruyère O, et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOIA trial. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):609-614. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.09.014

#### Информация об авторе

**Ребров Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

#### Information about the author

**Andrey P. Rebrov**, MD, professor, professor of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 12.05.2023

Принято к печати / Accepted: 29.05.2023