

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

# БІЛЬ. PAIN.<sup>®</sup> СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 12, № 2, 2022



# 2

**ZASLAVSKY**<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**ВИРОБЛЕНИЙ у ФРАНЦІЇ**  
з використанням німецьких  
технологій<sup>1</sup>

PRO PHARMA

**Меркана®**  
**АКТИВ** MERCANA® ACTIVE

**АКТИВНЕ ЖИТТЯ**  
**АКТИВНІ РІШЕННЯ**



**Licaps®** СПЕЦІАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ  
рідинновмісних твердих  
капсул забезпечує швидке їх розчинення  
для прискорення всмоктування  
активних речовин<sup>1</sup>

**Добова доза (2 капсули) містить ТРИ хондропротекторні речовини у складі:**

**NovaSOL® Curcumin Boswellia**

– 1659 мг (що містить мін. 3% куркумінної кислоти та мін. 6% босвелієвих кислот)

найбільш біодоступний рідкий екстракт куркуми та босвелії, який підвищує біодоступність куркуми в 185 разів, а босвелії в 56<sup>2,3</sup>

**UC-II®**

Колаген неденатурований  
II типу (UC-II®)  
– 40 мг

**D3**

Вітамін D<sub>3</sub>  
(холекальциферол)  
– 15 мкг  
(що відповідає 600 МО)

Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії (NovaSOL® Curcumin Boswellia) - 829,566 мг (мг) (що містить мін. 3% куркумінної кислоти та мін. 6% босвелієвих кислот), колаген неденатурований II типу (UC-II®) - 20,0 мг (мг), вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) - 7,5 мкг (мкг) (що відповідає 300 МО). Рекомендації щодо застосування: МЕРКАНА® АКТИВ рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену II типу (UC-II®), босвелієвих кислот, куркумінної кислоти та вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу) з метою покращення стану суглобів, нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Сприяє усуненню запалення та зменшенню скрутності суглобів, покращенню їх рухливості та гнучкості. Спосіб застосування та рекомендації лікаря продовжувати протягом 6 місяців. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. МЕРКАНА® АКТИВ не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Форма випуску: капсули. Маса вмісту 1 капсули: 850 мг (мг) ± 7,5%. Кількість капсул у 1 упаковці: вказано на упаковці. Номер партії (серії) виробництва: вказано на упаковці. Дата «Краще спожити до кінця»: вказано на упаковці. Дата виробництва та строк придатності: дату виробництва вказано на упаковці. Строк придатності: 24 місяці від дати виробництва. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: КАПСУЖЕЛЬ ФРАНСЕ САС, 10 rue Timken, 68027 КОЛЬМАР Цедекс, Франція. CAPSUGEL FRANCE SAS, 10 Rue Timken, 68027 COLMAR Cedex, France. Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70

\*UC-II®, NovaSOL®, Licaps® та логотипи є торговими знаками компанії Lonza або її афільованих компаній.

1. Текст етикетування (маркування) дієтичної добавки «МЕРКАНА® АКТИВ» / «MERCANA® ACTIVE» №1-11/2021 від 18 листопада 2021 р. 2. Адаптовано Christina Schiborr et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes, Mol. Nutr. Food Res. 2014, 58, 516-527. 3. Адаптовано з Jürgen Meins et al. Enhanced absorption of boswellic acids by a micellar solubilized delivery form of Boswellia extract, NFS Journal 11 (2018) 12-16.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосовувати дієтичну добавку «МЕРКАНА® АКТИВ» / «MERCANA® ACTIVE» інакше, ніж це затверджено в тексті етикетування/маркування. Перед використанням дієтичної добавки «МЕРКАНА® АКТИВ» / «MERCANA® ACTIVE», будь-ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у вас є питання по препаратам компанії, ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», вул. Козацька, 120/4, корпус «Ж», 2-й поверх, Київ, Україна, 03680, www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 02.2022. Матеріал дійсний до: 27.02.2024

---

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

---

**БІЛЬ. PAIN.<sup>®</sup>**  
**СУГЛОБИ. JOINTS.**  
**ХРЕБЕТ SPINE**

*Біль. Суглоби. Хребет*

*Pain. Joints. Spine*

*Bol', sustavy, pozvonočnik*

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Засновано у березні 2011 року**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

**Том 12, № 2, 2022**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



# БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 12, № 2, 2022

ISSN 2224-1507 (print)  
ISSN 2307-1133 (online)

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації  
остеопорозу, Української асоціації менопаузи,  
андропаузи та захворювань  
кістково-м'язової системи



Співзасновники:

ДУ «Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

3 питань передплати

info@mif-ua.com  
тел. +38 (067) 325-10-26

3 питань розміщення реклами  
та інформації про лікарські засоби

v\_ilinyana@ukr.net

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого  
засобу масової інформації КВ № 25414-15054ПР.  
Видано Міністерством юстиції України  
07.06.2022 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,61  
Зам. 2022-pjs-46. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)  
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор  
Наталія Григор'єва (Київ)

Заступники головного редактора

Генріх Реш (Відень, Австрія)  
Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Відповідальний секретар

Заверуха Н.В. (Київ)

Науковий редактор

Бистрицька М.А. (Київ)

Мовний редактор

Кочубей Ю.І. (Київ)

Редактор статистичних даних

Кошель Н.М. (Київ)

Редактор з наукової етики

Мартинюк Л.П. (Тернопіль)

Менеджер-редактор

Ончул Л. (Реклингхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (Київ)

Гнилорібов А.М. (Київ)

Головач І.Ю. (Київ)

Дєдуч Н.В. (Київ)

Климовицький Ф.В. (Лиман)

Паньків В.І. (Київ)

Страфун С.С. (Київ)

Сулима В.С. (Івано-Франківськ)

Тогізбаєв Г.А. (Алмати, Казахстан)

Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)

Czerwinski E. (Краків, Польща)

Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)

Pludowski P. (Варшава, Польща)

Payer J. (Братислава, Словаччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2022  
© Українська асоціація остеопорозу, 2022  
© Заславський О.Ю., 2022

**БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ.** PAIN. JOINTS. SPINE®

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 12, № 2, 2022**

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

*Subscription index 89698 (in Ukraine)*

Published aided by Ukrainian Association of Osteoporosis, Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases



**Co-founders:**

State Institution "D.F. Chebotarev  
Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine"  
Zaslavsky O.Yu.

**Managing Editor** Kuprinenko N.V.

**Correspondence addresses**

Subscription department

info@mif-ua.com  
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug  
Promotion Department

v\_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 25414-15054ПР.  
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine  
07/06/2022.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8,61  
Order 2022-pjs-46. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:  
Ukraine, 04107, Kyiv, P.O.B. 74  
E-mail: medredactor@i.ua  
(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)  
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107  
Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

**Editor-in-Chief**  
**Nataliia Grygorieva (Kyiv)**

**Deputy Editor-in-Chief**

**Heinrich Resch** (Vienna, Austria)  
**Jean-Yves Reginster** (Liege, Belgium)

**Editorial Board**

**Zaverukha N.** (Kyiv)

**Scientific Editor**

**Bystrytska M.** (Kyiv)

**Language Editor**

**Kochubey Yu.** (Kyiv)

**Statistics Editor**

**Koshel N.** (Kyiv)

**Scientific Ethics Editor**

**Martynyuk L.** (Ternopil)

**Managing Editor**

**Onchul L.** (Recklinghausen, Germany)

**Editorial Board**

**Bezrukov V.** (Kyiv)

**Gnylorybov A.** (Kyiv)

**Golovach I.** (Kyiv)

**Dedukh N.** (Kyiv)

**Klimovitsky F.** (Lyman)

**Pankiv V.** (Kyiv)

**Strafun S.** (Kyiv)

**Sulyma V.** (Ivano-Frankivsk)

**Togizbayev G.** (Almaty, Kazakhstan)

**Shevchuk S.** (Vinnytsia, Ukraine)

**Czerwinski E.** (Krakow, Poland)

**Mascarenhas M.-R.** (Lisbon, Portugal)

**Pludowski P.** (Warsaw, Poland)

**Payer J.** (Bratislava, Slovakia)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2022  
©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2022  
©Zaslavsky O.Yu., 2022

## Зміст

## Contents

## Сторінка редактора

Звернення головного редактора .....	5
Лист від проф. Juraj Payer .....	6
Лист від проф. Roberto Gerli .....	7
Лист від Dr. Famida Jiwa .....	8
Лист від ас. проф. Andrea I. Gasparik.....	9

## Оригінальні дослідження

<i>Григор'єва Н.В., Бистрицька М.А., Заверуха Н.В., Мусієнко А.С.</i> Антиостеопоротичне лікування та ризик COVID-19: чи існує зв'язок? .....	10
<i>Шевчук С.В., Звягіна О.В., Звягін О.С., Безсмертний Ю.О., Сегеда Ю.С.</i> Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт з анемічним синдромом за даними опитувальника ASQoL, зв'язок з перебігом захворювання .....	16
<i>Яцуляк М., Марциняк С., Філіпчук В.</i> Вплив ходьби на формування кульшового суглоба в пацієнтів з дитячим церебральним паралічем.....	23
<i>Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І., Сіняєва І.Р., Сенаторова А.В., Амаш А.Г.</i> Особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей у період другого ростового стрибка.....	30

## Практична медицина

<i>Чистик Т.</i> Нові можливості в лікуванні і профілактиці дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і ревматоїдного артриту .....	36
---	----

## Огляди

<i>Головач І.Ю., Рекалов Д.Г.</i> Остеоартрит та кишкова мікробіота: патогенетичне значення осі суглоб — кишечник — мікробіом.....	51
<i>Нішкумай О.І., Мостбауер Г.В., Алексєєнко О.О., Москаленко К.І., Лазарєв П.О., Шевчук М.І.</i> Артеріальна жорсткість, кальцифікація судин та остеопороз — спільні механізми взаємодії (огляд літератури) .....	60

## Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief .....	5
Letter of prof. Juraj Payer .....	6
Letter of prof. Roberto Gerli .....	7
Letter of Dr. Famida Jiwa .....	8
Letter of Ass. Prof. Andrea I. Gasparik.....	9

## Original Researches

<i>N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska, N.V. Zaverukha, A.S. Musiienko</i> Anti-osteoporotic treatment and COVID-19 risk: is there an association? .....	10
<i>S.V. Shevchuk, O.V. Zviahina, O.S. Zviahin, Y.O. Bezsmertnyi, I.S. Segeda</i> Quality of life in patients with ankylosing spondylitis with anemic syndrome assessed according to the ASQoL questionnaire, the relationship with the course of the disease .....	16
<i>M. Yatsuliak, S. Martsyniak, V. Filipchuk</i> The impact of gait on hip joint formation in patients with cerebral palsy .....	23
<i>T.V. Frolova, N.S. Osman, N.F. Stenkova, I.I. Tereshchenkova, I.R. Siniaieva, A.V. Senatorova, A.H. Amash</i> Peculiarities of the structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt.....	30

## Practical Medicine

<i>T. Chistyk</i> New options in the treatment and prevention of degenerative- dystrophic joint diseases and rheumatoid arthritis .....	36
---	----

## Reviews

<i>I.Yu. Golovach, D.G. Rekalov</i> Osteoarthritis and intestinal microbiota: pathogenetic significance of the joint — gut — microbiome axis.....	51
<i>O.I. Nishkumay, H.V. Mostbauer, O.O. Alekseenko, K.I. Moskalenko, P.O. Lazarev, M.I. Shevchuk</i> Arterial stiffness, vascular calcification and osteoporosis — common mechanisms of interaction (literature review) .....	60

## Шановні читачі!

Перед вами друге число журналу «Біль. Суглоби. Хребет» у цьому році.

Незважаючи на виклики, пов'язані з російським вторгненням, українські лікарі й науковці не тільки продовжують активно працювати на своїх місцях, але й вчаться, беручи участь в українських і міжнародних форумах, і продовжують проводити високоякісні наукові дослідження.

Нас підтримують наші іноземні колеги, і в цьому числі журналу ви знайдете лист від члена нашої редакційної колегії, президента Словацького товариства остеопорозу та метаболічних захворювань кісток проф. Ю. Паєра. Наші словацькі колеги написали своє звернення українською мовою на знак поваги до мужності великого українського народу, який протистоїть ненависному ворогу. Крім того, ми отримали листи підтримки і від інших асоціацій: Італійського товариства ревматологів (від проф. Роберто Герлі), Асоціації остеопорозу Канади (від Фаміди Джіви), Асоціації профілактики остеопорозу Румунії (від ас. проф. Андреа Гаспарік) та ін. Підтримка наших колег дає нам віру, що Україна ніколи не залишиться наодинці з нашим ворогом, і спільно з нашими колегами ми продовжуємо нашу міжнародну співпрацю.

Крім війни осінь несе нам нові виклики, з якими ми стикались у минулі роки. У статті «Антиостеопоротичне лікування та ризик COVID-19: чи існує зв'язок?», поданій у цьому числі журналу, автори проаналізували вплив засобів для лікування остеопорозу на ризик COVID-19 в українській популяції. Для ревматологів та інших фахівців пропонуємо оригінальну статтю, присвячену вивченню показників якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з анемічним синдромом, у якій авторами проаналізовані їх особливості у хворих залежно від особливостей перебігу захворювання та інших факторів. Ще одна надзвичайно актуальна стаття за результатами власних досліджень авторів присвячена особливій категорії пацієнтів — хворим на дитячий церебральний параліч, у ній автори підкреслюють необхідність вчасного формування ходьби в даній категорії хворих, що, зокрема, має вагомий вплив на розвиток кульшового суглоба. Важливою для педіатрів та інших фахівців є стаття, присвячена питанням формування кісткової тканини в дітей у період другого ростового стрибка. Аналіз факторів, які впливають на моделювання кісткової тканини, дозволить покращити рекомендації щодо оптимізації формування піку кісткової маси в дитинстві й зниження ризику переломів у дорослому віці.

Це число журналу містить два надзвичайно актуальні огляди, які дозволяють по-новому осмислити розвиток і перебіг вікасоційованих захворювань кісток і суглобів. Перший присвячений патогенетичному значенню осі «суглоб — кишечник — мікробіом» у розвитку остеоартриту, другий — впливу остеогенних факторів на артеріальну жорсткість й взаємозв'язку між розвитком остеопорозу й серцево-судинних захворювань. Сподіваємось, що незабаром на шпальтах нашого журналу з'являться дані оригінальних досліджень, присвячених цим проблемам.

Ми рухаємось вперед, і наш рух ворог не здатен зупинити! Дякуємо Збройним силам України за можливість продовжувати працювати і кожному, хто залишається на своєму місці й докладає зусиль до нашої спільної перемоги, бажаємо сил і наснаги, добра та успіхів.

*Головний редактор журналу,  
президент Української асоціації остеопорозу,  
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва* ■



**SLOVAK SOCIETY FOR OSTEOPOROSIS & METABOLIC BONE DISEASES**

Member of Slovak Medical Society \* Member of International Osteoporosis Foundation

In Bratislava, on 28<sup>th</sup> March 2022

Шановні наші українські колеги,

Дозвольте від імені Словацького товариства по вивченню остеопорозу та метаболічних захворювань кісток, а також від імені Словацького лікарського товариства, звернутися до Вас із словами підтримки у цей непростий для Вашої країни час.

Уже більше місяця з непорозумінням і гнівом слідкуємо за безпрецедентною і дикою агресією росії у Вашій країні. Україна є нашим добрим сусідом, країною, яка має неймовірну природу і населена чудовими людьми. Ваш хоробрий, аж епічний характер, Ваш опір загарбникам є тим, чим ми захоплюємося, Ваша відвага нас мотивує стати кращими, є мотивацією аби прокинувся цілий світ аби протистояти злу.

Наша спілка, а також ціле Словацьке лікарське товариство має тривалу професійну і товариську співпрацю з Вашою країною. Ми мали можливість брати участь у професійних зустрічах, конференціях у Львові та Києві, де пізнали не лише Вашу професіоналізм, але і Вашу доброту і відкритість. Ваші презентації на наших конгресах завжди відрізнялися професійністю і добре сприймалися нашими лікарями.

Ми розуміємо, що під час війни змінюються акценти і є менше часу на лікування таких захворювань, як остеопороз і тому у цей непростий для Вашої країни час ще більше цінуємо Вашу спільну працю у лікуванні цього захворювання, цієї епідемії сучасного світу.

Від щирого серця допомагаємо Вашим громадянам, тимчасовим переселенцям, серед яких є багато медпрацівників, які приїзять до нашої країни. Наші серця і наші домівки є для них завжди відкритими. А наші думки і наші молитви є з тими, які залишилися у своїй країні і через лютого і ненависного ворога залишилися без своїх домівок, без мирного неба над головою і втратили своїх близьких. Віримо у Вашу перемогу і у Вашу країну, яка займе своє місце у європейській сім'ї.

Підтримуємо Вас у Вашому бажанні лікувати і допомагати людям у цей непростий для Вашої країни час.

Слава Україні!

Ваш Юрай Паяр

Prof. Juraj Payer, MD, PhD., MPH, FRCP, FEFIM  
President of the society

**SOMOK:** <http://www.osteoporozas.sk> **IOF:** <http://www.iofbonehealth.org> **SLS:** <http://www.sls.sk>  
**Contact address:** V. interná klinika LFUK a UNB, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovakia  
**Tel.:** 02/48234 138 **Fax:** 02/48234 110 **Email:** payer@ru.unb.sk



### Шановні друзі!

Щодня в Італії через інформаційні канали ми отримуємо шокуючі новини з України.

Ми глибоко стурбовані за український народ і від імені Ради директорів і всіх членів Італійського товариства ревматологів (SIR) глибоко засуджуємо цю жорстоку війну, яку Росія розпочала проти України.

Ми разом з українським народом і нашими колегами-медиками, які щодня наполегливо працюють у небезпечних умовах для того, щоб рятувати життя та надавати допомогу всім пацієнтам.

Італійський уряд невпинно працює, щоб зупинити війну та гуманітарну катастрофу шляхом дипломатичних зустрічей та економічних санкцій проти Росії.

Багато італійських урядових та неурядових організацій та асоціацій працюють для надання допомоги та всіляких видів підтримки українським біженцям у Польщі та інших країнах, що знаходяться біля ваших кордонів.

У зв'язку з цим Італійське товариство ревматологів хоче підтримати український народ і колег.

Ми могли б спробувати узгодити з нашим урядом розсилку ліків від конкретних захворювань або направлення спецгрупи лікарів-добровольців для підтримки населення.

Повідомте нам, що вам потрібно терміново, і ми зробимо все можливе, щоб дійти згоди з італійським урядом щодо цих питань. Італія та Італійське товариство ревматологів з вами.

*Президент Італійського товариства ревматологів проф. Roberto Gerli* ■



Milan, 23<sup>th</sup> March 2022

To the kind Attention of  
Prof. Natalia Grygorieva  
President of the Ukrainian  
Osteoporosis Association  
[osteoconf@ukr.net](mailto:osteoconf@ukr.net)  
[crystal\\_ng@ukr.net](mailto:crystal_ng@ukr.net)

Dear Prof. Grygorieva,

Your letter touched us deeply.

Every day in Italy, through the information channels, we receive shocking news from Ukraine.

We are profoundly worried for Ukrainian people and on behalf of the Board of Directors and all the members of the Italian Society for Rheumatology (SIR), this is to deeply condemn this severe war that Russia launched against Ukraine.

We are close to the Ukrainian people and our physician colleagues who work hard every day, in a danger situation, to rescue lives and provide care for all patients.

The Italian government is working tirelessly to stop the war and the humanitarian catastrophe, through diplomatic meetings and economic sanctions against Russia.

Many Italian governmental and non-governmental organizations and associations are working to provide assistance and all kinds of support to Ukrainian refugees in Poland and other country at your borders.

On these notes, the Italian Society for Rheumatology would like to give support to Ukrainian people and colleagues.

We could try to coordinate with our government to send drugs for specific diseases or task forces of volunteer physicians to support the population.

Let us know what you need more urgently, and we will try our best to highlight the right channels with the Italian government.

Italy and Italian Society for Rheumatology are with you.

Presidente Società Italiana di Reumatologia - SIR

**До Української асоціації остеопорозу**

Від імені Osteoporosis Canada, будь ласка, дозвольте мені надіслати усім вам наші молитви за вашу безпеку.

Це надзвичайно тяжкий час для України, і я знаю, що всі медичні працівники, які залишаються в Україні під час цієї кризи, намагаються якомога краще підтримувати та лікувати своїх пацієнтів за нинішніх обставин.

Зараз, як ніколи, ваші пацієнти потребують, щоб ви продовжували надавати їм таку необхідну допомогу. Будь ласка, не соромтеся отримати доступ до будь-яких ресурсів, доступних на сайті Osteoporosis Canada ([www.osteoporosis.ca](http://www.osteoporosis.ca)), оскільки для медичних працівників та пацієнтів там доступні різноманітні ресурси для діагностики та лікування остеопорозу.

Я вдячна вам усім за вашу відданість і наполегливість продовжувати лікування таких захворювань, як остеопороз, у цей складний час. Будь ласка, намагайтеся залишатися в безпеці і знайте, що ви залишаєтеся в наших думках.

*З найкращими побажаннями, Д-р Famida Jiwa,  
президент і генеральний директор Osteoporosis Canada* ■

# OSTEOPOROSIS

To The Ukrainian Osteoporosis Association

On behalf of Osteoporosis Canada, please allow me to send to all of you our thoughts and prayers for your safety.

This is an extremely difficult time for Ukraine, and I know that all the medical professionals who remain in Ukraine during this crisis are trying to support and treat their patients as best as possible under the current circumstances. Now, more than ever, your patients require you to manage their care. Please feel free to access any of the resources available on Osteoporosis Canada ([www.osteoporosis.ca](http://www.osteoporosis.ca)) as there are multiple resources available for healthcare providers and for patients for the diagnosis and management of osteoporosis

I commend you all on your commitment and persistence to continue to treat diseases such as osteoporosis during this challenging time. Please try to stay safe and know that you remain in our thoughts.

With my very best wishes,



Dr. Famida Jiwa

President and CEO, Osteoporosis Canada

**Шановні колеги!**

Ми з великим занепокоєнням спостерігаємо за російським вторгненням і збільшенням кількості загиблих і поранених серед мирного населення в Україні.

У ці критичні часи Асоціація профілактики остеопорозу Румунії хоче висловити свою солідарність і повну підтримку колегам з України. Ми сподіваємося, що і наші колеги з Російської асоціації остеопорозу засудять цю війну.

Ми поділяємо ваш біль, ми захоплюємося тим, що ви щодня працюєте в найжахливіших обставинах, ризикуючи своїм життям, щоб допомогти своїм пацієнтам.

З повагою до українців за мужність у захисті своєї країни та наших спільних цінностей і свободи.

*Andrea I. Gasparik*

*Президент Асоціації профілактики остеопорозу в Румунії*

*Професор кафедри громадського здоров'я та менеджменту охорони здоров'я  
Університет медицини, фармації, науки і техніки GEP Тиргу-Муреш, Румунія ■*



*Association for Osteoporosis Prevention in Romania,  
Tirgu Mures, str Bolyai 36. CF 11307796  
www.aspor.ro, 0733982420*

Association for Osteoporosis Prevention in Romania (ASPOR)  
Andrea Ildiko Gasparik, MD. PhD  
ASPOR president  
Ass. Prof. at the University of Medicine and Pharmacy Science and Technology of Tirgu Mures, Romania

Prof. Nataliia Grigorieva  
President of the Ukrainian Association of Osteoporosis

Tirgu Mures 29.03.2022

Dear Natalia,

We are watching with great concern the invasion and the increasing number of civilian deaths and injuries in Ukraine.

In these critical times the Association of Osteoporosis Prevention in Romania would like to express their solidarity, full support and stand by the colleagues from Ukraine.

We encourage and hope our colleagues from the Russian Association on Osteoporosis will condemn this war.

We share your pain as we admire you working every day in the most appalling circumstances risking your life to help your patients.

With respect for the courage in defending your country and our shared values of freedom.

Andrea I. Gasparik

Григор'єва Н.В., Бистрицька М.А., Заверуха Н.В., Мусієнко А.С.  
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

## Антиостеопоротичне лікування та ризик COVID-19: чи існує зв'язок?

**Резюме. Актуальність.** Незважаючи на нещодавні рекомендації ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS&NOF щодо лікування остеопорозу в епоху COVID-19, вплив антиостеопоротичних препаратів на ризик і тяжкість захворювання вивчений недостатньо. **Метою** дослідження було оцінити ризик COVID-19 у хворих з остеопорозом, які отримують парентеральне лікування бісфосфонатами або деносуабом, а також тяжкість його перебігу у вищезазначеного контингенту. **Матеріали та методи.** Ми провели телефонне опитування та проаналізували дані 195 пацієнтів (92 % жінок; середній вік  $62,7 \pm 10,8$  року) із системним остеопорозом залежно від поточного застосування парентеральних антирезорбтивних препаратів (золедроновна кислота, ібандронова кислота або деносуаб,  $n = 125$ ) і порівняли результати з даними хворих з остеопорозом, які раніше не застосовували жодних антиостеопоротичних препаратів ( $n = 70$ ). **Результати.** Серед обстежених на COVID-19 захворіли 32,9 % осіб, які не отримували будь-якого антиостеопоротичного лікування в минулому, та 33,3 % хворих з остеопорозом, які отримували лікування парентеральними резорбентами ( $p > 0,05$ ). Серед осіб, які приймали золедронову кислоту, захворіли 29,2 %, ібандронову кислоту — 34,4 %, деносуаб — 42,9 %. Вірогідних відмінностей у частоті та тяжкості COVID-19 залежно від наявності та типу антиостеопоротичної терапії не було виявлено. Крім того, не встановлено відмінностей відносності залежно від віку пацієнтів, їх статі, наявності ожиріння та інших факторів ризику остеопорозу. Ризик COVID-19 у пацієнтів із системним остеопорозом не відрізнявся залежно від застосування антирезорбтивних препаратів: відношення шансів (OR) становило 1,1 (95% ДІ 0,6–2,0), або від застосування певного антиостеопоротичного препарату (для золедроновної кислоти — 0,9 (95% ДІ 0,4–2,0), ібандронової кислоти — 1,1 (95% ДІ 0,5–2,3) та для деносуабу — 1,6 (95% ДІ 0,5–5,2)). **Висновки.** Парентеральні антиостеопоротичні препарати (золедроновна або ібандронова кислоти, деносуаб) не впливають на частоту та тяжкість COVID-19 і можуть бути рекомендовані для продовження лікування хворих на остеопороз під час COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19; антирезорбтивні препарати; остеопороз; золедроновна кислота; ібандронова кислота; деносуаб

### Вступ

На сьогодні COVID-19 та його ускладнення є важливою проблемою з важкими медико-соціальними наслідками як у світовому масштабі, так і для окремих країн [1, 2]. COVID-19, викликаний вірусом SARS-CoV-2, уперше був зареєстрований у Китаї наприкінці 2019 року та досяг характеру пандемії в березні 2020 року [1, 2]. На початок вересня 2022 року на COVID-19 у світі захворіло більше ніж 600 млн осіб, а померло більше ніж 6,5 млн [3]. Відповідні показники в Україні становлять 4,8 млн та 105 тис. осіб [2].

На жаль, нова пандемія з високим рівнем захворюваності та смертності зменшила увагу суспільства до низки існуючих хронічних захворювань та на певний час обмежила доступ до кваліфікованої медичної допомоги у зв'язку з уведенням карантинних обмежень.

Серед захворювань кістково-м'язової системи одним з найбільш частих хронічних захворювань є системний остеопороз, частка якого прогресивно збільшується у світі через глобальне постаріння населення планети та збільшення кількості осіб літнього й старечого віку. Лікування остеопорозу та його ускладнень вимагає тривалої медикаментозної та немедикаментозної терапії й динамічної переоцінки ризику переломів. Однак проведені дослідження, зокрема експертів International Osteoporosis Foundation (IOF), European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) та National Osteoporosis Foundation (NOF) [4], засвідчують зменшення уваги до проблеми остеопорозу в суспільстві під час пандемії COVID-19, відтермінування ініціації антиостеопоротичної терапії та зменшення

прихильності до лікування, а також часті «вимушені канікули» у терапії остеопорозу у зв'язку з обмеженням використання, зокрема, парентеральних форм антиостеопоротичних препаратів через карантинні обмеження.

Однією з причин обмежень антиостеопоротичної терапії було занепокоєння щодо можливих побічних ефектів за умов використання препаратів біологічної терапії (деносумаб, ромосозумаб та ін.) у зв'язку зі збільшенням ризику інфекційних ускладнень при застосуванні подібних груп препаратів (biologic disease-modifying antirheumatic drugs), які використовують для лікування низки ревматологічних захворювань. Останнім часом у літературних джерелах з'явилися результати поодиноких досліджень, які вивчали вплив антиостеопоротичних препаратів на ризик COVID-19, хоча дані щодо їх впливу на тяжкість захворювання, ризик госпіталізації та зміни у лікуванні обмежені.

**Мета** дослідження: оцінка ризику виникнення COVID-19 у хворих, які отримують терапію парентеральними бісфосфонатами або деносумабом, та тяжкості його перебігу у хворих із системним остеопорозом.

## Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами в одномоментному дослідженні на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу проаналізовано дані 195 осіб з остеопорозом (середній вік  $62,7 \pm 10,8$  року, зріст  $161,0 \pm 8,0$  см, маса тіла  $68,9 \pm 12,3$  кг, індекс маси тіла (ІМТ)  $26,7 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>). Інформацію отримували під час телефонного опитування дослідниками пацієнтів, які знаходяться під довготривалим спостереженням у центрі. Дослідження було затверджено комітетом з питань етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 6 від 27.04.2021) і проводилось з травня по грудень 2021 року.

Телефонне опитування включало низку запитань, що стосувались інфекції COVID-19 (факт захворювання, його тяжкість, метод підтвердження діагнозу, вид лікування (амбулаторне чи стаціонарне), факт відміни/зміни антиостеопоротичної терапії, пов'язаних з COVID-19, факт вакцинації, вид вакцини та ін.).

Усім пацієнтам перед початком антиостеопоротичного лікування було підтверджено діагноз системного остеопорозу в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу з використанням критеріїв двофотонної рентгенівської денситометрії й призначено комплексне лікування, яке передбачало прийом парентеральних антирезорбентів (препаратів золедронової, ібандронової кислоти або деносумабу) на тлі достатнього споживання кальцію та вітаміну D.

Для аналізу результатів обстежені були поділені на дві групи: особи з остеопорозом, які в минулому ніколи не отримували антиостеопоротичного лікування (група порівняння,  $n = 70$ ), та хворі з остеопорозом, які отримували лікування парентеральними бісфос-

фонатами або деносумабом (основна група,  $n = 125$ ). Для оцінки можливого впливу антиостеопоротичних препаратів на ризик COVID-19 в основній групі було виділено наступні підгрупи: А — особи, які приймали золедронову кислоту (5 мг внутрішньовенно 1 раз на рік,  $n = 48$ ); Б — пацієнти, які приймали ібандронову кислоту (3 мг/3 мл внутрішньовенно шокквартильно,  $n = 63$ ), та В — особи, які приймали деносумаб (60 мг підшкірно, двічі на рік,  $n = 14$ ; табл. 1). Середня тривалість антиостеопоротичного лікування не відрізнялась у підгрупах і становила 15 [7–24] міс.

Обстежені пацієнти не відрізнялись за показниками віку, зросту, маси тіла, віку менопаузи й тривалості постменопаузального періоду в жінок (табл. 1), за винятком вірогідно вищого показника ІМТ у групі осіб, які отримували ібандронову кислоту, порівняно з особами, які не отримували антиостеопоротичного лікування ( $p = 0,03$  за результатами однофакторного аналізу ANOVA з поправкою Sheffe).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми SPSS-22. Перевірку вибірки на відповідність закону нормального розподілу проводили за допомогою критерію однорідності Колмогорова — Смірнова. Кількісні показники наводили у вигляді середніх значень та їх стандартних відхилень ( $M \pm SD$ ) чи медіани та кватилів ( $Me [25Q-75Q]$ ), для оцінки відмінностей показників у двох незалежних вибірках використовували двохвибірковий критерій Стьюдента ( $t$ ) або критерій Манна — Уїтні для незалежних вибірок, для оцінки показників у більше ніж двох вибірках — однофакторний аналіз ANOVA з Scheffe Post Hoc Test. Для оцінки відмінностей у двох незалежних вибірках використовували Chi-squared test ( $\chi^2$ ). Оцінку ризику розраховували за показником відношення шансів (Odd Ratio, OR). Відмінності показників вважали вірогідними за умови  $p < 0,05$ .

## Результати

Серед обстежених пацієнтів 23 особи групи порівняння та 41 пацієнт основної групи захворіли на COVID-19 під час лікування остеопорозу. Діагноз COVID-19 у переважній більшості був підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції (у 92,9 % осіб, які отримували золедронову кислоту, 81,0 % хворих, які отримували ібандронову кислоту, та 83,3 % хворих, які отримували деносумаб).

Аналіз отриманих результатів не виявив вірогідних відмінностей частоти перенесеного COVID-19 залежно від наявності та виду парентеральної антиостеопоротичної терапії (табл. 2). Так, серед обстежених на COVID-19 захворіли 32,9 % осіб, які не отримували будь-якого антиостеопоротичного лікування в минулому, та 33,3 % хворих з остеопорозом, які отримували лікування парентеральними резорбентами. Серед осіб, які приймали золедронову кислоту, захворіли 29,2 %, ібандронову кислоту — 34,4 %, деносумаб — 42,9 %.

Частка осіб, які захворіли на COVID-19, не відрізнялась залежно від прийому парентеральних антиостеопоротичних препаратів ні в групі жінок (показники

становили в основній групі 33,6 %, у групі порівняння — 31,3 %), ні в групі чоловіків (відповідні показники становили в основній групі 30 %, у групі порівняння — 40 %).

Ризик COVID-19 в осіб, які не приймали антиостеопоротичну терапію, не відрізнявся від осіб, які її отримували, й становив 1,1 (95% ДІ 0,6–2,0), і не відрізнявся залежно від виду парентеральних антирезорбентів. Він становив відповідно для осіб, які отримували золедронову кислоту, 0,9 (95% ДІ 0,4–2,0), ібандронову кислоту — 1,1 (95% ДІ 0,5–2,3) та деносуаб — 1,6 (95% ДІ 0,5–5,2; рис. 1).

Також нами не отримано вірогідних відмінностей частоти COVID-19 залежно від віку обстежених. Так, серед осіб віком 50 років і старше захворіли 31,3 % пацієнтів групи порівняння та 35,1 % осіб основної групи (OR = 1,19 (95% ДІ 0,62–2,29)). Серед хворих віком 70 років і старше захворіло 33,3 % осіб, які не отримували антиостеопоротичного лікування, та 37,9 % пацієнтів, які отримували парентеральні антирезорбенти (OR = 1,22 (95% ДІ 0,57–2,60), рис. 1). Наявність супутнього ожиріння в осіб, які отримували парентеральні антирезорбенти, не збільшувала частоту COVID-19 порівняно як з особами з нормальною масою тіла (відповідно 26,5 та 35,7 %), так і з особами з ожирінням, які не отримували антиостеопоротичного лікування (36,4 %).

Аналіз тяжкості перебігу COVID-19 у хворих залежно від виду антиостеопоротичного лікування не виявив

будь-яких вірогідних відмінностей між групами. 85,7 % хворих, які отримували золедронову кислоту, лікувались амбулаторно, відповідні показники у хворих, які отримували ібандронову кислоту або деносуаб, становили 81,0 та 83,3 %. 9,5 % хворих, які отримували ібандронову кислоту, потребували призначення глюкокортикоїдів у рамках терапії COVID-19, тоді як у групах пацієнтів, які отримували золедронову кислоту або деносуаб, жоден хворий не потребував додаткового призначення глюкокортикоїдів.

«Вимушені канікули» в антиостеопоротичному лікуванні підтвердили 38,1 % осіб, які приймали ібандро-

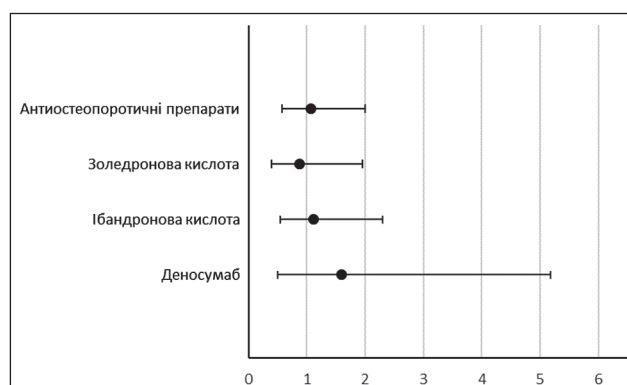


Рисунок 1. Відношення шансів та 95% довірчий інтервал ризику COVID-19 в осіб, які отримують парентеральну антиостеопоротичну терапію

Таблиця 1. Характеристика обстежених

Показники	Група порівняння	Основна група			F	p
		A	Б	В		
n	70	48	63	14		
Вік, роки	63,8 ± 11,0	60,0 ± 12,4	63,4 ± 10,1	63,4 ± 4,5	1,35	0,26
Стать (жінки/чоловіки), n	65/5	43/5	58/5	14/0	–	–
Зріст, см	162,2 ± 7,7	160,9 ± 8,5	159,4 ± 8,0	161,6 ± 7,5	1,37	0,25
Маса тіла, кг	67,4 ± 12,8	68,8 ± 11,8	71,2 ± 12,5	66,4 ± 9,5	1,30	0,28
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	25,6 ± 4,6	26,7 ± 4,9	28,1 ± 5,1	25,5 ± 3,7	3,33	0,02
Вік менопаузи в жінок, роки	47,2 ± 11,2	46,8 ± 14,8	48,3 ± 11,3	47,7 ± 4,7	0,14	0,93
Тривалість постменопаузи в жінок, роки	16,1 ± 7,8	14,9 ± 8,5	17,4 ± 8,6	15,6 ± 4,7	1,37	0,25

Примітки: А — особи, які приймали золедронову кислоту; Б — особи, які приймали ібандронову кислоту; В — особи, які приймали деносуаб; показники наведені у вигляді  $M \pm SD$ , кількісні показники у вигляді n; порівняння показників проведено за допомогою однофакторного аналізу ANOVA.

Таблиця 2. Частка осіб з остеопорозом залежно від перенесеного COVID-19, наявності антиостеопоротичної терапії та її виду

Групи	Не хворіли на COVID-19	Хворіли на COVID-19	$\chi_2$ (p)
Група порівняння	47 (67,1)	23 (32,9)	–
Основна група	84 (67,2)	41 (32,8)	0,001 (0,99)
Підгрупа А	34 (70,8)	14 (29,2)	0,18 (0,82)
Підгрупа Б	42 (66,7)	21 (33,3)	0,003 (0,95)
Підгрупа В	8 (57,1)	6 (42,9)	0,52 (0,47)

Примітки: результати наведені у вигляді n (%); оцінку відмінностей показників від групи порівняння проводили із застосуванням критерію  $\chi^2$ .

нову кислоту, 33,3 % хворих, які отримували деносуаб, та жоден пацієнт з групи, яка отримувала золедронову кислоту. Зміну антиостеопоротичного препарату відмітили 28,6 % осіб, які приймали ібандронову кислоту, 16,7 % хворих, які отримували деносуаб, та жоден пацієнт з групи, яка отримувала золедронову кислоту. Усім пацієнтам, які отримували парентерально ібандронову кислоту, препарат був замінений на пероральну форму, як і пацієнту, який отримував деносуаб.

## Обговорення

Пандемія COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, є глобальною проблемою сьогодення, пов'язаною з високим рівнем смертності, госпіталізації та порушення працездатності. На жаль, COVID-19 зменшив увагу суспільства до низки хронічних захворювань, зокрема й системного остеопорозу, та ускладнив можливості надання кваліфікованої медичної допомоги у зв'язку з карантинними обмеженнями. Нещодавно проведене опитування IOF, ESCEO та NOF [4] серед медичних працівників з 53 країн щодо можливостей надання медичної допомоги хворим з остеопорозом та аналіз особливостей антиостеопоротичної терапії під час пандемії COVID-19 виявили значущі зміни в менеджменті хворих, а саме збільшення частоти телефонних та відеоконсультацій (до 33 та 21 %) та зменшення частоти особистих візитів (3 %). Також дослідники підтвердили й зміни в призначенні антиостеопоротичних препаратів. Менше третини (28 %) опитаних хворих з остеопорозом продовжили прийом раніше призначених препаратів, 3 % отримали призначення нових препаратів, 63 % продовжили попереднє призначення й додали нові препарати, а 4 % відмовились від призначень лікування, якщо це не стосувалося гострого стану.

Найбільш частими причинами порушень режиму антиостеопоротичної терапії є припинення лікування у зв'язку з терапією COVID-19, занепокоєння щодо побічних ефектів препаратів біологічної терапії (деносуаб, ромосозумаб та ін.), неможливість виконання парентеральних ін'єкцій/інфузій через карантинні заходи й закриття (обмежений доступ) медичних закладів. Також відзначається занепокоєння щодо можливого збільшення ризику інфекційних ускладнень в осіб, які отримують деносуаб [5, 6].

Останнім часом з'являються дослідження щодо вивчення зв'язку між ризиком COVID-19 та лікуванням остеопорозу [5, 6]. Так, дослідження, проведені в Іспанії, не підтвердили збільшення ризику COVID-19 у хворих, які приймають антиостеопоротичні препарати [5]. Показник відносного ризику (RR) становив 0,58 (95% ДІ 0,28–1,22) для осіб, які отримували деносуаб, 0,62 (95% ДІ 0,27–1,41) для пацієнтів, які отримували золедронову кислоту парентерально, та 0,64 (95% ДІ 0,37–1,12) для хворих, які отримували монотерапію препаратами кальцію та вітаміну D. Також авторами не встановлено вірогідного впливу прийому пероральних бісфосфонатів та вітаміну D на ризик COVID-19.

У невеликому дослідженні А.М. Formenti та співавт. [6] також не підтверджено збільшення ри-

зику COVID-19 у постменопаузальних жінок, які отримували деносуаб, що свідчить про безпечність використання даного виду антиостеопоротичної терапії під час пандемії.

Останнім часом з'явилося кілька статей, у яких проаналізовано ризики та можливості лікування остеопорозу в епоху COVID-19 [7–9]. Згідно з нещодавно опублікованими рекомендаціями ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS&NOF [10], на сьогодні немає доказів того, що будь-яка терапія остеопорозу збільшує ризик зараження або тяжкість COVID-19 або змінює перебіг захворювання. Проте, згідно з дослідженням 2022 року [11], пацієнти, які отримували антиостеопоротичні препарати, мали меншу летальність від COVID-19 порівняно з популяційними показниками для осіб такого ж віку.

Як відомо, COVID-19 може супроводжуватися підвищеним ризиком гіперкоагуляційних ускладнень, що може мати значення при прийомі замісної гормональної терапії чи ралоксифену [12]. З іншого боку, деякі дослідники розглядають ралоксифен як один із найкращих кандидатів для зменшення летальності у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [13]. На жаль, препарати ралоксифену в нашій країні не зареєстровані, тому оцінити їх вплив на ризик COVID-19 ми не могли.

Для пацієнтів, які отримують парентеральні бісфосфонати, на думку експертів, затримка антиостеопоротичного лікування навіть на кілька місяців навряд чи буде шкідливою, тоді як для пацієнтів, які приймають деносуаб, фахівці рекомендують розглянути можливість короткочасної затримки лікування. Якщо затримка перевищує 1 міс. (7 міс. від останньої ін'єкції), необхідно розглянути можливість тимчасової зміни терапії на пероральні бісфосфонати [14]. Проте є також дослідження, які розглядають можливість відтермінування ін'єкції деносуабу до 9 місяців [15].

**Обмеженнями даного дослідження** є його дизайн (одномоментне телефонне опитування) та невеликий об'єм вибірки. Проведення довготривалих спостережень за хворими з остеопорозом, які отримують антиостеопоротичну терапію під час пандемії COVID-19, дозволить отримати більш детальну інформацію про ризик захворювання у хворих з остеопорозом та його ускладненнями.

## Висновки

Парентеральні антиостеопоротичні препарати (золедронову кислоту, ібандронову кислоту або деносуаб) не впливають на частоту та тяжкість COVID-19 і можуть бути рекомендовані для продовження лікування хворих на остеопороз під час пандемії COVID-19.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація щодо фінансування.** Робота виконувалась згідно з планом наукових досліджень відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені

Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та є частиною планової наукової теми № 0120U102515 згідно з державним реєстром. Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** *Н.В. Григор'єва* — розробка концепції та дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування тексту статті; *М.А. Бистрицька* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; *Н.В. Заверуха* — збір матеріалу, написання та редагування статті; *А.С. Мусієнко* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; редагування тексту статті.

## Список літератури

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. Режим доступу: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Офіційний інформаційний портал Міністерства охорони здоров'я України. Коронавірус в Україні. Режим доступу: <https://covid19.gov.ua>.
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2022. Режим доступу: <https://coronavirus.jhu.edu>.
4. Fuggle N.R., Singer A., Gill C. et al. Correction to: How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey. *Osteoporos. Int.* 2021. 32(4). 611-617. doi: 10.1007/s00198-021-05905-7. PMID: 33751152; PMCID: PMC7942214.
5. Blanch-Rubió J., Soldevila-Domenech N., Tío L. et al., Group TCS. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany, NY)*. 2020. 12(20). 19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117. PMID: 33080571; PMCID: PMC7655189.
6. Formenti A.M., Pedone E., di Filippo L., Ulivieri F.M., Giustina A. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine*. 2020. 70(2). 203-205. doi: 10.1007/s12020-020-02500-4. PMID: 32951069; PMCID: PMC7502215.
7. Yu E.W., Tsourdi E., Clarke B.L., Bauer D.C., Drake M.T. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J. Bone Miner. Res.* 2020. 35(6). 1009-1013. doi: 10.1002/jbmr.4049. PMID: 32406536; PMCID: PMC7273005.
8. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J. Osteoporosis in the age of COVID-19. *Osteoporos. Int.* 2020. 31(7). 1189-1191. doi: 10.1007/s00198-020-05413-0. PMID: 32346775; PMCID: PMC7187664.
9. Napoli N., Elderkin A.L., Kiel D.P., Khosla S. Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. 16(9). 467-468. doi: 10.1038/s41574-020-0379-z. PMID: 32528045; PMCID: PMC7288256.
10. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS & NOF. Режим доступу: <https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>.
11. Salvio G., Gianfelice C., Firmani F. et al. Remote management of osteoporosis in the first wave of the COVID-19 pandemic. *Arch. Osteoporos.* 2022. 17(1). 37. doi: 10.1007/s11657-022-01069-x. PMID: 35235056; PMCID: PMC8889057.
12. Smadja D.M., Mentzer S.J., Fontenay M. et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021. 24(4). 755-788. doi: 10.1007/s10456-021-09805-6. PMID: 34184164; PMCID: PMC8238037.
13. Smetana K. Jr., Rosel D., Brábek J. Raloxifene and Bazedoxifene Could Be Promising Candidates for Preventing the COVID-19 Related Cytokine Storm, ARDS and Mortality. *In Vivo*. 2020. 34(5). 3027-3028. doi: 10.21873/invivo.12135. PMID: 32871847; PMCID: PMC7652447.
14. Hampson G., Stone M., Lindsay J.R., Crowley R.K., Ralston S.H. Diagnosis and Management of Osteoporosis During COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance. *Calcif. Tissue Int.* 2021. 109(4). 351-362. doi: 10.1007/s00223-021-00858-9. PMID: 34003337; PMCID: PMC8129963.
15. Huang C.F., Shiao M.S., Mao T.Y. Retrospective Analysis of the Effects of Non-Compliance with Denosumab on Changes in Bone Mineral Density During the COVID-19 Pandemic. *Patient Prefer Adherence*. 2021. 15. 1579-1584. doi: 10.2147/PPA.S316144. PMID: 34290494; PMCID: PMC8289459.

Отримано/Received 18.09.2022

Рецензовано/Revised 26.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2022 ■

## Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [crystal\\_ng@ukr.net](mailto:crystal_ng@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>.

M.A. Bystrytska, MD, PhD, chief researcher of the Department Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>.

N.V. Zaverukha, Junior research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0181-2794>.

A.S. Musiienko, PhD, senior research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.

**Information about funding.** The work was carried out in compliance with the plan of scientific research of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and is part of the planned scientific topic No. 0120U102515 according to the register of state registration. The institution that finances the research is the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Authors' contribution.** *N. V. Grygorieva* — research concept and design, analysis of the data, editing of the text; *M. A. Bystrytska* — collection of data, analysis of the results; *N. V. Zaverukha* — collection of data, writing and editing of the article; *A. S. Musiienko* — collection and analysis of the data, editing of the article.



N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska, N.V. Zaverukha, A.S. Musiienko  
SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Anti-osteoporotic treatment and COVID-19 risk: is there an association?

**Abstract. Introduction.** Despite the recent ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS&NOF guidelines for osteoporosis management in the era of COVID-19 the impact of antiosteoporotic drugs on disease risk and severity is insufficiently studied. The purpose of this study was to assess the COVID-19 risk for the patients receiving the parenteral bisphosphonate or Denosumab treatment, and the severity of its course in patients with systemic osteoporosis. **Materials and methods.** We performed the phone survey and studied the results of 195 patients (92 % women; mean age –  $62.7 \pm 10.8$  years) with systemic osteoporosis depending on the current use of parenteral antiresorptive drugs (Zoledronic, Ibandronic acids, or Denosumab,  $n = 125$ ) and compared the results with data of the patients with osteoporosis who did not use any anti-osteoporotic drugs previously ( $n = 70$ ). **Results.** The group of patients with COVID-19 included 32.9 % of patients who did not receive previously any anti-osteoporotic treatment and 33.3 % of osteoporotic patients treated with parenteral antiresorptive drugs. The share of the patients taking the Zoledronic acid who fell ill with COVID-19 was

29.2 %, the share of those taking the Ibandronic acid was 34.4 %, and the share of those taking Denosumab was 42.9 %. We did not reveal any significant differences in the COVID-19 frequency and severity depending on the presence and type of parenteral anti-osteoporotic therapy. Additionally, there were no differences depending on the patients' age, gender, obesity, and other osteoporosis risk factors. The risk of COVID-19 in the patients with systemic osteoporosis did not differ depending on antiresorptive drug use, amounting (odds ratio (OR) 95 % CI) 1.1 (0.6-2.0), or on the use of the definite anti-osteoporotic drug (for the Zoledronic acid – 0.9 (0.4-2.0), the Ibandronic acid – 1.1 (0.5-2.3), and for the Denosumab – 1.6 (0.5-5.2). **Conclusions.** Parenteral anti-osteoporotic drugs (Zoledronic acid, Ibandronic acid, or Denosumab) do not have any influence on COVID-19 frequency and severity and can be recommended for the continuation of the treatment of patients with osteoporosis.

**Keywords:** COVID-19; antiresorptive drugs; osteoporosis; Zoledronic acid; Ibandronic acid; Denosumab

Шевчук С.В.<sup>1,2</sup>, Звягіна О.В.<sup>1</sup>, Звягін О.С.<sup>3</sup>, Безсмертний Ю.О.<sup>1,2</sup>, Сегеда Ю.С.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>2</sup>Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>3</sup>Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

## Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт з анемічним синдромом за даними опитувальника ASQoL, зв'язок з перебігом захворювання

**Резюме. Актуальність.** Анемія, як часта коморбідна патологія, посилює тяжкість перебігу, знижує якість життя (ЯЖ) та погіршує прогноз у хворих на анкілозивний спондиліт (АС). Проте досліджень, які вивчали б вплив анемії на перебіг захворювання та ЯЖ, оцінену за допомогою опитувальника ASQoL, на сьогодні недостатньо. **Мета:** проаналізувати ЯЖ з використанням опитувальника ASQoL у хворих на АС з анемією та оцінити її залежність від статевих чинників, а також форми та перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежено 118 пацієнтів із АС та 26 практично здорових осіб групи контролю, репрезентативних за віком та статтю. ЯЖ оцінено за допомогою опитувальника ASQoL. **Результати.** ЯЖ у хворих на АС за даними опитувальника ASQoL становила  $8,96 \pm 0,41$  бала. У хворих на АС з анемічним синдромом показники ЯЖ становили  $11,85 \pm 0,74$  бала, у хворих на АС без анемії —  $7,88 \pm 0,44$  бала. Пацієнти з периферичною формою АС та анемією мали гірші показники ASQoL ( $12,13 \pm 0,94$  бала) порівняно з особами з центральною формою АС та анемією ( $10,42 \pm 1,21$  бала). Також найгірші показники ЯЖ відмічені у хворих з анемією хронічного захворювання (АХЗ) ( $16,27 \pm 0,44$  бала) та АХЗ з дефіцитом заліза ( $11,50 \pm 0,92$  бала). У хворих із залізодефіцитною анемією показники ЯЖ вірогідно не відрізнялись від показників хворих без анемії ( $7,16 \pm 0,52$  бала). Активність захворювання та наявність анемічного синдрому мали вірогідний ( $p < 0,05$ ) прямий кореляційний зв'язок (ІЛ-6:  $r = 0,62$ ; СРБ:  $r = 0,68$ ; BASDAI:  $r = 0,5$ ; ASDAS:  $r = 0,25$ ) з погіршенням ЯЖ за даними ASQoL. **Висновки.** Анемія є частою коморбідною патологією у хворих на АС та погіршує ЯЖ пацієнтів. Ступінь та патогенетичний тип анемії (зокрема, АХЗ) тісно корелюють з нижчою ЯЖ хворих на АС.

**Ключові слова:** якість життя; анкілозивний спондиліт; анемічний синдром; ASQoL

### Вступ

Анкілозивний спондиліт (АС) — це серонегативний артрит, який вражає осьовий скелет та периферичні суглоби, має хронічний перебіг з чергуванням загострень та ремісії й доволі часто (у 50–62 % випадків) поєднується із коморбідною патологією, яка може модифікувати клінічні симптоми, ускладнювати перебіг захворювання та знижувати ефективність лікування [1–3]. Одним із частих коморбідних проявів АС є анемічний синдром, який зустрічається у 15–45,8 % випадків [4–7]. Відомо, що анемія, а саме анемія хронічного захворювання (АХЗ), яка найбільш часто виявляється при АС, тісно пов'язана з активністю основного захворювання й додатково може призвести як до значних функціональних порушень, так і до зниження

якості життя (ЯЖ) [8]. Зниження ЯЖ у хворих на АС з анемічним синдромом за даними SF-36 та HAQ було описано в роботі С.В. Шевчук та співавт. [9]. Одним з валідних інструментів для оцінки ЯЖ саме у хворих на АС є опитувальник ASQoL [10], проте в існуючих літературних джерелах нами не знайдено відомостей щодо оцінки ЯЖ за опитувальником ASQoL у хворих на АС з анемічним синдромом. Також невідомо є роль традиційних факторів перебігу захворювання у формуванні порушень ЯЖ у хворих на АС з анемією.

Тому, виходячи з вищезазначеного, **метою** даної роботи було проаналізувати ЯЖ за опитувальником ASQoL у хворих на АС з анемією та оцінити її залежність від впливу статевих чинників, а також форми й перебігу захворювання.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів, у яких було встановлено діагноз АС, та 26 практично здорових осіб групи контролю, репрезентативних за віком та статтю, які надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік обстежених був у межах від 19 до 75 років, середній вік становив  $43,67 \pm 0,97$  року.

Діагноз АС був верифікований відповідно до критеріїв ASAS [11]. Усі хворі на АС отримували лікування відповідно до рекомендацій ASAS/EULAR (2016): засоби першої лінії — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у вигляді монотерапії. Пацієнти з периферичними проявами захворювання отримували сульфасалазин (у дозі 3 г/д), а також місцево ін'єкції глюкокортикоїдів. Хворі з аксіальними проявами захворювання без задовільної відповіді на лікування НПЗП та пацієнти з периферичною формою та не ефективним лікуванням хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами, а також з високою та дуже високою активністю захворювання отримували біологічні протиревматичні препарати (зокрема, інгібітори фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , 8 (6,8 %) осіб). Дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації прав людини (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 2 від 4 лютого 2016 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам.

Серед 118 обстежених хворих з АС було 102 чоловіки (86,4 %) та 16 жінок (13,6 %). Кількісне співвідношення чоловіків і жінок становило 6,4 : 1. Середня тривалість захворювання становила  $8,32 \pm 0,51$  року. Діагноз анемії встановлювали за умови зниження концентрації гемоглобіну менше за 130 г/л у чоловіків та менше за 120 г/л у жінок [12]. Усі пацієнти на момент обстеження та верифікації у них анемічного синдрому не приймали препаратів для лікування анемії. Поділ хворих на АС з анемічним синдромом на групи проводили з урахуванням ступеня тяжкості анемії [12]. У 34 (28,8 %) пацієнтів був діагностований анемічний синдром. Анемія у жінок була встановлена в 11 (68,75 %) осіб, тобто майже кожна друга жінка мала анемічний синдром. Серед чоловіків анемію було діагностовано у 23 (22,5 %) осіб, майже кожен четвертий чоловік мав супутній анемічний синдром. Залежно від патогенезу анемічного синдрому усіх хворих з анемічним синдромом розподіляли на три клінічні групи: хворі з АХЗ, особи із залізодефіцитною анемією (ЗДА) та хворі з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза на основі діагностичних критеріїв G. Weiss (2005) [13]. Для проведення диференційної діагностики ЗДА та АХЗ брали до уваги рівень розчинних рецепторів трансферину (sTfR) та феритину. sTfR не є гострофазовими реагентами на запалення, на відміну від феритину, і дають точну оцінку вмісту заліза в усіх тканинах. При ЗДА їх концентрація значно перевищує норму, а при АХЗ залишається в

межах нормальних показників. АХЗ з функціональним дефіцитом заліза встановлювали за наявності усіх лабораторних ознак АХЗ, а також за умови зниженого рівня сироваткового заліза та підвищеного рівня sTfR.

Серед пацієнтів з анемією АХЗ було діагностовано у 15 хворих (44,1 %), ЗДА — у 8 (23,6 %), АХЗ з дефіцитом заліза — у 10 осіб (29,4 %) та в 1 пацієнта була підтверджена  $V_{12}$ -дефіцитна анемія на основі гематологічного аналізу крові (гіперхромна макроцитарна гіпорегенераторна анемія, мегалоцити, тільця Жоллі, кільця Кебота в еритроцитах, гіперсегментація ядер нейтрофілів). Вплив базисної терапії на виникнення анемічного синдрому в даному дослідженні ми не оцінювали.

У 84 (71,2 %) пацієнтів було зареєстровано центральну форму АС, у 34 (28,8 %) — периферичну. Серед хворих з центральною формою АС було 66 (78,6 %) осіб без анемії та 18 (53,0 %) — з анемією. Серед пацієнтів з периферичною формою АС було 18 (21,4 %) осіб без анемії та 16 (47,0 %) — з анемією.

Групу контролю становили 26 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю щодо основної групи, які були обстежені в рамках дослідження.

Усі лабораторні показники визначали загальноприйнятими методами. Гематологічні показники визначали з використанням приладу ERMA PCE-210 (Японія), біохімічні показники — на біохімічному аналізаторі MindrayBS-240, імуноферментні — з використанням імуноферментного аналізатора StatFax 303/Plus за методикою компанії-виробника. Із маркерів активності запального процесу у хворих на АС у сироватці крові визначали кількісно вміст С-реактивного білка (СРБ) імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.», США. Уміст прозапального цитокіну — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «IL-6 ELISA», Diaclone, Франція.

Для визначення активності АС використовували опитувальники ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) та BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [14]. Для характеристики функціонального статусу хворих використовували опитувальник BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Для оцінки якості життя хворих на АС був використаний опитувальник ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) [10, 15].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики із застосуванням пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.1 з використанням параметричних і непараметричних методів. При параметричному розподілі показників оцінку їх відмінностей між непов'язаними вибірками проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, а при розподілі, відмінному від параметричного, — за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Відмінності між відносними величинами оцінювали за допомогою методу Фішера, зв'язок ознак між показниками визначали за допо-

могою кореляційного аналізу Пірсона ( $r$ ) (вірогідними вважали відмінності за умови  $p < 0,05$ ). Для ранжування окремих показників застосовували метод перцентилів ( $P_5, P_{10}, P_{25}, P_{75}, P_{90}, P_{95}$ ).

## Результати

Якість життя у хворих на АС за даними опитувальника ASQoL становила  $8,96 \pm 0,41$  бала, тоді як у контрольній групі —  $4,87 \pm 1,03$  бала. У групі хворих на АС з анемією ЯЖ була на 33,5 % гіршою, ніж у пацієнтів без анемії, і становила  $11,85 \pm 0,74$  бала проти  $7,88 \pm 0,44$  бала (табл. 1).

Показники ЯЖ вірогідно не відрізнялись у чоловіків ( $9,01 \pm 0,94$  бала) та жінок ( $10,44 \pm 0,53$  бала). Проте при порівняльному аналізі ЯЖ у чоловіків та жінок залежно від наявності анемії виявлено вірогідно вищі показники у хворих саме з анемічним синдромом. Так, у чоловіків з анемією показник ЯЖ виявився на 40,3 % гіршим, ніж у групі осіб без анемії. Аналогічні відмінності виявлено й у групі жінок (45,8 %).

Показник ЯЖ виявився вірогідно гіршим у хворих з периферичною формою АС ( $10,44 \pm 0,93$  бала), у хворих з центральною формою він становив  $7,72 \pm 0,43$  бала. Відмінності показників ЯЖ також встановлені між групами залежно від наявності анемічного синдрому. Так, у пацієнтів з центральною формою та анемією ЯЖ була на 34,7 % гіршою, а у хворих з периферичною формою та анемією — на 26,3 % гіршою, ніж у відповідних групах хворих без анемії.

У наступній частині дослідження ми проаналізували ЯЖ у хворих залежно від патогенетичних варіантів та ступеня тяжкості анемічного синдрому (табл. 2). Встановлено, що в групі з АХЗ показники ЯЖ за даними опитувальника ASQoL виявились найгіршими ( $16,27 \pm 0,44$  бала) і були вірогідно вищими, ніж у групі хворих на АХЗ з дефіцитом заліза (на 29,3 %) та у групі

із ЗДА (на 55,9 %,  $p < 0,05$ ). У хворих з АС та ЗДА показник ЯЖ ( $7,16 \pm 0,52$  бала) вірогідно не відрізнявся від показника у хворих на АС без анемії ( $7,88 \pm 0,44$  бала). Слід зазначити, що хворі з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза мали вищу активність захворювання, яка могла безпосередньо вплинути на показники ЯЖ. Порівняно з групою хворих із ЗДА в осіб з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза сумарний показник активності BASDAI був вищим на 37 та 25 % відповідно. Аналогічно й маркери активності АС, такі як ІЛ-6, СРБ та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), були найвищими в групі з АХЗ. Порівняно із ЗДА у пацієнтів з АХЗ рівні СРБ були вищими на 43 %, ШОЕ — на 19 %, ІЛ-6 — на 91 % відповідно.

Проте ступінь тяжкості анемії не асоціювався з більш високою активністю захворювання. В осіб з анемією II ступеня показники BASDAI та ASDAS, а також ІЛ-6, ШОЕ та СРБ вірогідно не відрізнялись від показників у групі хворих з анемією I ступеня. Порівнюючи показник ЯЖ залежно від ступеня анемії, ми встановили, що в осіб з анемією I ступеня ЯЖ була на 41,9 % гірша, ніж у хворих з анемією II ступеня. Серед хворих з анемією I ступеня тяжкості 14 (51,9 %) пацієнтів мали АХЗ та 9 (33,3 %) — АХЗ з дефіцитом заліза, ЯЖ у них була вірогідно гірша, ймовірно, внаслідок високої активності захворювання. Серед хворих з анемією II ступеня ЗДА мали 5 (71,4 %) осіб, показники ЯЖ у них не відрізнялись від відповідних показників осіб без анемії.

У подальшому нами проаналізована роль активності захворювання у формуванні порушень ЯЖ за даними опитувальника ASQoL у чоловіків з АС та анемією (табл. 3). Група хворих з анемією мала вірогідно вищі показники активності АС, такі як СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ, ніж особи без анемії. Рівень СРБ був вищим на 34,9 %, ШОЕ — на 39,4 %, а ІЛ-6 — на 28,5 % у групі пацієнтів з анемією порівняно з відповідними показниками хво-

Таблиця 1. Характеристика якості життя хворих на АС за даними ASQoL за статтю та формою АС

Групи хворих			ASQoL, бали
Усі хворі на АС, n (%)	118 (100)	З анемією	34 (28,8)
		Без анемії	84 (71,2 %)
За статтю			
Жінки, n (%)	16 (13,6)	З анемією	11 (68,7)
		Без анемії	5 (31,3)
Чоловіки, n (%)	102 (86,4)	З анемією	23 (22,5)
		Без анемії	79 (77,5)
За формою АС			
Периферична форма АС, n (%)	34 (28,8)	З анемією	16 (47,0)
		Без анемії	18 (53,0)
Центральна форма, n (%)	84 (71,2)	З анемією	18 (21,4)
		Без анемії	66 (78,6)

Примітки: результати подані у вигляді  $n$  (%) та  $M \pm \sigma$ ; \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих на АС з анемією; # — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих на АС жінок з анемією; § — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) з показником хворих на АС чоловіків з анемією; ® — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) з показником хворих з периферичною формою АС та анемією; © — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) з показником хворих з центральною формою АС та анемією.

рих без анемії ( $p < 0,05$ ). Оскільки чітких градацій поділу на ступені тяжкості за СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ немає, ми використовували перцентильний розподіл ( $P < 25$  — оптимальний рівень СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ;  $P 25-75$  — гранично високий рівень;  $P > 75$  — високий рівень). Було встановлено, що зі збільшенням активності захворювання погіршувалась ЯЖ як у групі хворих без анемії, так і з наявністю анемічного синдрому. Зокрема, відмінності показників ASQoL залежно від рівнів СРБ, ІЛ-6, ШОЕ у хворих з анемією були вищими, ніж у групі без анемії. Так, показник ЯЖ у пацієнтів з АС, анемією та рівнем ІЛ-6 20,6–32,45 нг/л був на 36,29 % гіршим, ніж у хворих з відповідним показником ІЛ-6, але без анемії ( $p < 0,05$ ). Аналогічні відмінності встановлені й між групами хворих з рівнем ІЛ-6  $> 32,45$  нг/л: ЯЖ хворих з анемією була гірша на 44,26 %, ніж ЯЖ осіб без

анемії ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз продемонстрував тісний прямий зв'язок ЯЖ та рівня ІЛ-6 ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ). Подібні закономірності виявлені за рівнем СРБ і дещо нижчі за ШОЕ.

Аналіз ЯЖ за ASQoL відносно сумарних показників активності АС, оцінених за допомогою опитувальників BASDAI та ASDAS, а також за показником функціональної спроможності пацієнтів, оціненим за допомогою опитувальника BASFI, виявив подібні залежності (табл. 4). По-перше, було встановлено, що ЯЖ є гіршою у хворих на АС з анемічним синдромом, ніж в осіб без анемії, по-друге, зі зростанням активності захворювання та зниженням функціональної спроможності ЯЖ, відповідно, погіршується. Так, у групі з анемією та активністю за BASDAI  $> 7$  балів ЯЖ була майже вдвічі гіршою, ніж у групі осіб з активністю за BASDAI  $\leq 4$  бали.

**Таблиця 2. Характеристика якості життя хворих на АС за ASQoL згідно з патогенетичним типом та ступенем тяжкості анемічного синдрому**

Групи хворих	n (%)	ASQoL, бали	BASDAI, бали	ASDAS, бали	ІЛ-6, г/мл	СРБ, нг/л	ШОЕ, мм/год
ЗДА	8 (29,4)	7,16 ± 0,52	5,40 ± 0,46	4,25 ± 0,27	16,15 ± 1,98	13,13 ± 1,60	31,13 ± 2,12
АХЗ з дефіцитом заліза	10 (23,6)	11,50 ± 0,92 <sup>#</sup>	6,76 ± 0,38	3,89 ± 0,16	24,38 ± 2,39 <sup>#</sup>	12,20 ± 0,69	33,00 ± 4,77
АХЗ	15 (44,1)	16,27 ± 0,44 <sup>#*</sup>	7,42 ± 0,25 <sup>#</sup>	4,38 ± 0,12 <sup>‡</sup>	30,8 ± 1,41 <sup>#*</sup>	18,8 ± 0,98 <sup>#*</sup>	37,13 ± 3,75
Анемія I ст.	27 (79,4)	13,78 ± 0,71	6,59 ± 0,27	4,06 ± 0,12	25,98 ± 1,54	15,43 ± 0,95	33,11 ± 2,20
Анемія II ст.	7 (20,6)	8,00 ± 1,00 <sup>*</sup>	7,00 ± 0,49	4,57 ± 0,07 <sup>*</sup>	23,39 ± 3,84	15,00 ± 1,46	38,14 ± 6,95

**Примітки:** результати подані у вигляді n (%) та  $M \pm \sigma$ ; <sup>#</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих із ЗДА; <sup>\*</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з АХЗ та дефіцитом заліза; <sup>\*</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією I ст.

**Таблиця 3. Характеристика якості життя хворих на АС та кореляційний зв'язок між даними ASQoL та показниками активності СРБ, ШОЕ та ІЛ-6**

Показник	ASQoL, бали	
	Хворі з анемією, n = 34	Хворі без анемії, n = 84
СРБ, нг/л		
< 12, n = 61	7,75 ± 0,25	6,97 ± 0,79
12–18, n = 37	8,53 ± 0,46	9,50 ± 0,81 <sup>#</sup>
> 18, n = 20	16,00 ± 0,49 <sup>#</sup>	12,60 ± 2,11 <sup>#</sup>
Коефіцієнт кореляції	$r = 0,68$ , $p < 0,05$	$r = -0,19$ , $p > 0,05$
ІЛ-6, г/мл		
< 20,6, n = 81	7,33 ± 0,50	5,00 ± 1,00
20,6–32,45, n = 26	12,40 ± 1,12 <sup>§</sup>	7,90 ± 0,49 <sup>#*</sup>
> 32,45, n = 11	14,89 ± 0,65 <sup>§</sup>	8,30 ± 0,92 <sup>#*</sup>
Коефіцієнт кореляції	$r = 0,62$ , $p < 0,05$	$r = 0,012$ , $p > 0,05$
ШОЕ, мм/год		
< 30, n = 70	8,00 ± 0,38	7,31 ± 0,40
30–45, n = 25	13,40 ± 0,40 <sup>*</sup>	11,09 ± 1,65 <sup>*</sup>
> 45, n = 23	15,31 ± 1,02 <sup>*</sup>	13,50 ± 3,50 <sup>*</sup>
Коефіцієнт кореляції	$r = 0,17$ , $p > 0,05$	$r = -0,02$ , $p > 0,05$

**Примітки:** результати подані у вигляді  $M \pm \sigma$  та коефіцієнта кореляції ( $r$ ) та його вірогідності; <sup>#</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією та нижчими показниками СРБ; <sup>§</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з рівнем ІЛ-6  $< 20,6$  г/мл; <sup>\*</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією та відповідним показником ІЛ-6; <sup>\*</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з рівнем ШОЕ  $< 30$  мм/год.

Подібні відмінності було встановлено й за показниками ASDAS та BASFI ( $p < 0,05$ ). Підтвердженням виявлених закономірностей було отримання тісних кореляційних взаємозв'язків між показником ASQoL, з одного боку, та BASDAI, ASDAS та BASFI — з іншого.

## Обговорення

Аналізуючи отримані результати, можна стверджувати, що у хворих на АС відмічається вірогідне зниження показника ЯЖ ( $8,96 \pm 0,41$  бала) порівняно з показниками контрольної групи ( $4,87 \pm 1,03$  бала). Показник ASQoL був гіршим в осіб з анемією порівняно з показниками хворих без неї ( $11,85 \pm 0,74$  бала проти  $7,88 \pm 0,44$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ). Наші результати узгоджуються з нещодавно опублікованими роботами інших науковців. Зокрема, подібні відмінності виявлені в турецькій когорті хворих на АС, де ЯЖ за даними ASQoL в основній групі дорівнювала  $13,1 \pm 2,5$  бала, а в групі контролю —  $4,5 \pm 1,6$  бала [16]. В єгипетській популяції середнє значення ASQoL у пацієнтів з АС становило  $9,4 \pm 3,8$  бала і було вищим на 38 %, ніж у групі порівняння [17]. Що стосується зв'язків показника ЯЖ за ASQoL з наявністю та формою анемії, то таких досліджень нами не виявлено, водночас існують роботи, у яких наявність та ступінь анемії у хворих на АС оцінювались з фізичними та психічними складовими якості життя за опитувальником SF-36. Так, за даними авторів [9], фізичний компонент анкети SF-36 у хворих з анемією дорівнював  $24,86 \pm 1,71$  бала, а у хворих без неї —  $33,57 \pm 1,23$  бала, показник психічного компонента анкети також відрізнявся у хворих залежно від наявності анемії ( $47,41 \pm 1,96$  бала проти  $55,74 \pm 1,60$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ).

Аналіз ЯЖ у хворих на АС залежно від ступеня та типу анемії продемонстрував, що хворі на АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза, а також пацієнти з I ступенем тяж-

кості анемічного синдрому мали вірогідно вищі показники ЯЖ за даними ASQoL, ніж особи із ЗДА, а також пацієнти з II ступенем тяжкості анемічного синдрому. На нашу думку, така закономірність пояснюється тим, що в групах з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза, а також серед пацієнтів з I ступенем тяжкості анемії були хворі з більш високими показниками активності захворювання, що суттєво впливало на показники ЯЖ. Вплив анемії на ЯЖ було підтверджено й при порівнянні показників активності захворювання в групах залежно від наявності анемії. Зі зростанням рівнів маркерів запального процесу ЯЖ істотно погіршувалась в обох групах, але була нижчою у хворих з анемією.

У нашому дослідженні встановлено вірогідно гірші показники ЯЖ у хворих з периферичною формою АС (показник ASQoL:  $10,44 \pm 0,93$  бала), ніж в осіб з центральною формою (відповідно  $7,72 \pm 0,43$  бала). Подібні закономірності були й у дослідженні [17], у якому у пацієнтів з периферичною формою АС показник ASQoL був вірогідно вищим, ніж у хворих з центральною формою захворювання ( $11,4 \pm 3,1$  та  $7,3 \pm 3,4$  відповідно,  $p < 0,001$ ). За даними [18], хворі з периферичною формою АС мали значно вищі значення ASQoL, нічного болю, стомлюваності та ранкової скрутості.

Нами встановлений тісний зв'язок між показниками ЯЖ, з одного боку, та клініко-лабораторними показниками активності АС (СРБ, ІЛ-6, ASDAS, BASDAI та BASFI) — з іншого, що було підтверджено й результатами кореляційного аналізу. Найбільше з ЯЖ асоціювались рівні СРБ та ІЛ-6 ( $r = 0,62$ ,  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Аналіз даних літератури теж чітко засвідчує отримані нами закономірності [18, 19]. Так, у дослідженні [20] пацієнти з ASDAS-CRP  $\geq 2,1$  бала мали в 3 рази гірші показники ЯЖ за даними SF-36 (фізичний компонент), ніж особи з ASDAS-CRP  $< 2,1$  бала.

**Таблиця 4. Характеристика якості життя хворих на АС та кореляційний зв'язок між даними ASQoL та опитувальниками BASDAI, ASDAS та BASFI**

Показник		ASQoL, бали			
		З анемією		Без анемії	
		n (%)	M $\pm$ $\sigma$	n (%)	M $\pm$ $\sigma$
BASDAI, бали	< 4, n = 20	3 (15)	7,67 $\pm$ 0,33	17 (85)	6,00 $\pm$ 0,51
	4–7, n = 71	18 (25,4)	9,50 $\pm$ 0,78*	53 (74,6)	9,04 $\pm$ 0,55 <sup>®</sup>
	> 7, n = 27	13 (48,1)	15,69 $\pm$ 0,57*	14 (51,9)	6,21 $\pm$ 1,14 <sup>#</sup>
Коефіцієнт кореляції		r = 0,5, p < 0,05		r = 0,02, p > 0,05	
ASDAS, бали	< 3,5, n = 36	5 (13,9)	7,00 $\pm$ 0,77	31 (86,1)	6,97 $\pm$ 0,57
	> 3,5, n = 82	29 (35,4)	12,54 $\pm$ 0,76 <sup>®</sup>	53 (64,6)	8,42 $\pm$ 0,60 <sup>#</sup>
Коефіцієнт кореляції		r = 0,25, p < 0,05		r = -0,14, p > 0,05	
BASFI, бали	$\leq$ 4, n = 22	5 (22,7)	7,00 $\pm$ 0,77	17 (77,3)	6,00 $\pm$ 0,51
	> 4, n = 96	29 (30,2)	12,54 $\pm$ 0,76 <sup>®</sup>	67 (69,8)	8,36 $\pm$ 0,52 <sup>®</sup>
Коефіцієнт кореляції		r = 0,09, p > 0,05		r = 0,1, p > 0,05	

**Примітки:** результати подані у вигляді M  $\pm$   $\sigma$  та коефіцієнта кореляції (r) та його вірогідності; <sup>#</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією; \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією та нижчими показниками BASDAI; <sup>®</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих без анемії та BASDAI < 4 бали та BASDAI > 7 балів; <sup>®</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з анемією та нижчими показниками ASDAS; <sup>®</sup> — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником хворих з BASFI  $\leq$  4 бали.

Таким чином, у хворих на АС з анемією має місце вірогідне суттєве (на 66 %) зниження показників ЯЖ за ASQoL, ніж в осіб без анемії. Більш глибокі порушення ЯЖ були в осіб з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза й менш виражені у хворих із ЗДА. ЯЖ за ASQoL у хворих на АС була гіршою в осіб з периферичною формою та в осіб з високою активністю запального процесу. Тобто є очевидним, що анемічний синдром у хворих на АС формується частково через високу активність запального процесу та є маркером тяжкості перебігу захворювання.

**Обмеження дослідження:** дослідження проведене без урахування іншої коморбідної патології у хворих на АС. Ми також не оцінювали особливості харчування хворих та ефективність методу корекції анемічного синдрому, що потребує подальших досліджень.

## Висновки

Якість життя у хворих на АС з анемією за даними опитувальника ASQoL вірогідно (на 66 %) гірша, ніж у пацієнтів з АС без анемії. Більш глибокі порушення ЯЖ виявляються у пацієнтів з ознаками АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза й менш виражені у хворих із ЗДА. В осіб із ЗДА ЯЖ вірогідно не відрізнялась від показників хворих на АС без анемії. Низький рівень ЯЖ у пацієнтів з АС та анемічним синдромом асоціюється з високою активністю захворювання за показниками ASDAS ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ), BASDAI ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) та периферичною формою захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Наукова робота виконувалася в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вивчити роль клінічних, молекулярно-генетичних, метаболічних, імунозапальних та гемокоагуляційних чинників у формуванні серцево-судинних уражень при ревматоїдному артриті та розробити рекомендації з їх профілактики та лікування», номер держреєстрації 0113U000670.

**Внесок кожного автора.** Шевчук С.В. — аналіз та обробка отриманих даних, написання тексту, концепція і дизайн дослідження; Звягіна О.В. — збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Звягін О.С. — статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних; Безсмертний Ю.О. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Сегеда Ю.С. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Список літератури

1. Barnett R., Ingram T., Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology*. 2020. 59(4). iv25-iv37. doi: 10.1093/rheumatology/keaa472.
2. Macfarlane G.J., Rotariu O., Jones G.T., Pathan E., Dean L.E. Determining factors related to poor quality of

life in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. 79(2). 202-208. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216143.

3. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D. et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care & Research*. 2018. 70(8). 1257-1262. doi: 10.1002/acr.2346.

4. Braun J., Van Der Heijde D., Doyle M.K. et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Care & Research*. 2009. 61(8). 1032-1036. doi: 10.1002/art.24865.

5. Bulut Y., Tas D.A., Ozturk O.G., Karaogullarindan U. SAT0396 Investigation of iron deficiency anemia in ankylosing spondylitis patients. *BMJ*. 2017. 921-922. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5913.

6. Ki-Jo K.I.M., Chul-Soo C.H.O. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy. *Archives of Rheumatology*. 2012. 27(2). 090-097. doi: 10.5606/tjr.2012.014.

7. Niccoli L., Nannini C., Cassara E., Kaloudi O., Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF $\alpha$  drugs and therapy-induced changes. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012. 15(1). 56-61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x

8. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S. et al. Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatology International*. 2012. 32(2). 323-330. doi: 10.1007/s00296-010-1616-x. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21079965.

9. Шевчук С.В., Звягіна О.В. Якість життя у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, зв'язок з перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. *Український ревматологічний журнал*. 2020. 79(1). 76-82. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14825.

10. Doward L., Spoorenberg A., Cook S.A. et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003. 62(1). 20-26. doi: 10.1136/ard.62.1.20.

11. Kiltz U., Feldtkeller E., Braun J. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011. 70(6). 896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.

12. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 року № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії». Електронний документ. Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ25195.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ25195.html).

13. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005. 352(10). 1011-1023. DOI: 10.1056/NEJMra041809.

14. Lukas C., Landewé R., Sieper J., Dougados M., Davis J., Braun J. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease

activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. 68(1). 18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.

15. Олексів Н.М., Масик О.М., Надашкевич О.Н. Валідизація україномовної версії шкал BASDAI та BASFI. *Український ревматологічний журнал*. 2010. 2(40). 51-56.

16. Ali A.Y., El-Tanawy R.M., Fawzy R.M., Abdel Bary E.M. Correlation between Different Parameters of Disease Status and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Benha Journal of Applied Sciences*. 2021. 6(1). 67-70. doi: 10.21608/BJAS.2021.168488.

17. Sallam R.A., Elbahnasawy A.S. Health related quality of life (HRQoL) in ankylosing spondylitis patients: Relation to clinical features, disease activity and radiographic damage. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020. 42(4). 287-290. doi: 10.1016/j.ejr.2020.02.006.

18. Yılmaz O., Tutoğlu A., Garip Y., Ozcan E., Bozdur H. Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement

on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol. Int.* 2013 May. 33(5). 1159-63. doi: 10.1007/s00296-012-2510-5. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22955799. doi: 10.1007/s00296-012-2510-5.

19. Huang J.C., Qian B.P., Qiu Y. et al. Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. 18(1). 352. doi: 10.1186/s12891-017-1711-1.

20. Salaffi F., Carotti M., Gasparini S., Intorcchia M., Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009. 7(1). 1-12. doi: 10.1186/1477-7525-7-25.

Отримано/Received 22.09.2022

Рецензовано/Revised 28.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.10.2022 ■

#### Information about authors

Sergii Shevchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Chair of the Department of internal medicine 2, National Pirogov Memorial Medical University, Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (educational scientific treatment complex) of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: shevsv76@gmail.com; contact phone: +38(067)3978046; <https://orcid.org/0000-0002-5649-2775>.

Oksana Zviahina, MD, PhD, Assistant at the Department of internal medicine 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: zviahina89@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1840-8288>.

Oleksandr Zviahin, candidate of technical sciences, Associate professor at the Department of radio engineering (RT), Vinnytsya National Technical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: zviahin86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5386-6057>.

Yurii Bezsmertnyi, MD, PhD, Professor of National Pirogov Memorial Medical University, Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (educational scientific treatment complex) of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: bezsmertnyiyurii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1388-7910>.

Iuliia Segeda, MD, PhD, Assistant of the Department of internal medicine 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: iuliia.segeda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8282-7703>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The scientific work was carried out within the framework of the planned research of the Department of Internal Medicine 2 of the National Pirogov Memorial Medical University in Vinnytsya "To study the role of clinical, molecular genetic, metabolic, immunoinflammatory and hemocoagulation factors in the formation of cardiovascular lesions in rheumatoid arthritis and to develop guidelines for their prevention and treatment", state registration number 0113U000670.

**Authors' contribution.** S.V. Shevchuk — analysis and processing of the obtained data, writing the text, concept and design of the study; O.V. Zviahina — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; O.S. Zviahin — statistical processing of results, analysis of the obtained data; Y.O. Bezsmertnyi — analysis of the obtained data, writing the text; I.S. Segeda — analysis of the obtained data, writing the text.

S.V. Shevchuk<sup>1,2</sup>, O.V. Zviahina<sup>1</sup>, O.S. Zviahin<sup>3</sup>, Y.O. Bezsmertnyi<sup>1,2</sup>, I.S. Segeda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

<sup>2</sup>Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (educational scientific treatment complex) of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

<sup>3</sup>Vinnytsia National Technical University, Vinnytsya, Ukraine

## Quality of life in patients with ankylosing spondylitis with anemic syndrome assessed according to the ASQoL questionnaire, the relationship with the course of the disease

**Abstract. Introduction.** Anemia, as a frequent comorbid pathology, increases the severity of the course, reduces the quality of life (QoL), and worsens the prognosis in patients with ankylosing spondylitis (AS). However, studies examining the impact of anemia on the course of the disease and QoL assessed using the ASQoL questionnaire are currently insufficient. The purpose was to analyze the QoL indices according to the ASQoL questionnaire in AS patients with anemia and to evaluate its dependence on gender, as well as the form and course of the disease. **Materials and methods.** 118 patients with AS and 26 practically healthy subjects, representative of age and gender, had been examined. QoL index was assessed using the ASQoL questionnaire. **Results.** QoL index in AS patients according to the ASQoL questionnaire was  $8.96 \pm 0.41$  points. In AS patients with anemic syndrome, the QoL parameter was  $11.85 \pm 0.74$  points, QoL index in AS patients without anemia was  $7.88 \pm 0.44$  points. Patients with a peripheral form of AS and anemia have worse QoL

index according to ASQoL scores ( $12.13 \pm 0.94$ ), compared to the subjects with a central form of AS and anemia ( $10.42 \pm 1.21$ ). Also, the worst indices of QoL were established in patients with anemia of chronic disease (ACD) ( $16.27 \pm 0.44$ ) and ACD with iron deficiency (IDF) ( $11.50 \pm 0.92$ ). In the subjects with iron deficiency anemia (IDA), the indices of QoL did not significantly differ from parameters of the patients without anemia ( $7.16 \pm 0.52$ ). Disease activity and the presence of anemic syndrome have a reliable ( $p < 0.05$ ) direct correlation (IL-6:  $r = 0.62$ ; CRP:  $r = 0.68$ ; BASDAI:  $r = 0.5$ ; ASDAS:  $r = 0.25$ ) with deterioration of QoL index according to ASQoL. **Conclusions.** Anemia is a frequent comorbid pathology in patients with AS and worsens the QoL indices of the patients. The degree and pathogenetic type of anemia (in particular, ACD) is closely correlated with the lower QoL index of patients with AS.

**Keywords:** quality of life; ankylosing spondylitis; anemic syndrome; ASQoL



Яцуляк М., Марциняк С., Філіпчук В.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

## Вплив ходьби на формування кульшового суглоба в пацієнтів з дитячим церебральним паралічем

**Резюме. Актуальність.** Вплив ходьби на формування кульшового суглоба в пацієнтів з дитячим церебральним паралічем (ДЦП) є актуальним об'єктом наукових досліджень. **Мета дослідження:** встановити залежність між ходьбою і клініко-рентгенограмометричними параметрами (КРМП) кульшового суглоба в дітей із ДЦП. **Матеріали та методи.** Загальна кількість обстежених становила 39 осіб із ДЦП і патологією кульшових суглобів (70 суглобів), які лікувались у ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за період з 2018 по 2022 рік. Для аналізу хворі були поділені на дві групи залежно від можливості ходьби. Нами проведено клініко-рентгенограмометричне обстеження кульшових суглобів власним способом і їх стандартне передньо-заднє рентгенологічне дослідження. Усім пацієнтам виконували клінічну оцінку торсії стегнової кістки за методикою Ruwe. Для оцінки зв'язків між отриманими показниками виконано кореляційний аналіз Спірмена. **Результати.** Виявлено позитивний вплив ходьби на формування кульшового суглоба в осіб із ДЦП. Середні значення КРМП кульшових суглобів у пацієнтів із ДЦП, які не ходять, були вірогідно вищими порівняно з показниками осіб, які ходять. Кореляційний аналіз дозволив виявити зв'язки між ходьбою і досліджуваними параметрами кульшового суглоба (шийково-діафізарний кут, торсія стегнової кістки, ацетабулярний кут, кут Шарпа, індекс Реймерса, кут Віберга) в обох укладках, а також між ходьбою та іншими факторами (вік, рівень ураження, показник за шкалою GMFCS (II–IV рівень), уроджена дисплазія кульшових суглобів в анамнезі). При цьому не знайдено залежності між ходьбою і міотомією аддукторів в анамнезі. **Висновки.** Встановлено вірогідний вплив функції ходьби на наступні параметри кульшового суглоба: істинний шийково-діафізарний кут ( $p = 0,00001$ ) в укладці власним способом, торсія стегнової кістки ( $p = 0,01$ ), ацетабулярний кут (стандартна укладка) ( $p = 0,00001$ ), кут Шарпа (стандартна укладка) ( $p = 0,018$ ), індекс Реймерса (стандартна укладка) ( $p = 0,00007$ ), кут Віберга (стандартна укладка) ( $p = 0,001$ ) — і відсутність статистичної значущості впливу фактора міотомії аддукторів в анамнезі ( $p = 0,11$ ) на функцію ходьби.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч; кульшовий суглоб; рентгенограмометричні показники; ходьба; індекс Реймерса

### Вступ

У сучасній літературі приділяється багато уваги впливу зовнішніх факторів і клініко-рентгенограмометричних параметрів (КРМП) кульшового суглоба (КС) на ходьбу в осіб з дитячим церебральним паралічем (ДЦП). Багато авторів погоджуються з тим, що порушення ходьби є багатофакторною проблемою [1]. Першочерговою метою нейроортопедів є саме вертикалізація такої складної категорії пацієнтів. Проте не при всіх формах ДЦП наявна функція ходьби. У наших попередніх роботах ми виявляли значні відмінності КРМП проксимального відділу стегнової кістки в пацієнтів із ДЦП, які ходять, і тих, які не ходять [2]. Тому в даному дослідженні нас цікавило, як функція ходьби

впливає на формування КС і чи є відмінності КРМП КС у груп пацієнтів з ДЦП, які ходять, і тих, які не здатні самостійно пересуватись.

**Мета дослідження:** встановити залежності між ходьбою і клініко-рентгенограмометричними параметрами кульшового суглоба в осіб з дитячим церебральним паралічем.

### Матеріали та методи

У ретроспективному дослідженні вивчено результати 39 пацієнтів (70 суглобів), які лікувались у ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за період із 2018 по 2022 рік з патологією КС при ДЦП.

Комісією з біоетики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (протокол № 3 від 13 вересня 2022 р.) встановлено, що проведені дослідження повністю відповідають етичним і морально-правовим вимогам щодо наукових досліджень.

Стать пацієнта не враховували, оскільки попередні дослідження не повідомляли про значущі відмінності КРМП КС залежно від статі [3]. У жодного пацієнта в анамнезі оперативних втручань на кістках не проводилось. Нами досліджені КРМП КС і фактори, які можуть мати взаємозв'язки з функцією ходьби. Пацієнти були поділені на дві групи: у I групу відібрали тих, які ходять, у II групу — тих, які не ходять. Враховували вік, класифікаційну систему великих моторних функціональних можливостей (GMFCS) [4], ступінь неврологічного ураження (парапарез, тетрапарез, геміпарез), міотомію аддукторів і наявність уродженої дисплазії КС в анамнезі.

Вік пацієнтів становив від 5 до 16 років: 5–6 років (7 пацієнтів), 7–9 років (10 хворих), 10–12 років (8 осіб), 13–16 років (14 пацієнтів). За шкалою GMFCS: II (9 хворих), III (11 пацієнтів), IV (11 осіб) рівень. Вибірка в цьому дослідженні складалась переважно з хворих зі спастичним тетрапарезом (26 пацієнтів), спастичним парапарезом (5 осіб) і геміпарезом (8 хворих).

На момент обстеження 29 пацієнтів ходили самостійно (I група), 10 пацієнтів не ходили самостійно (II група), але розглядалися перспективними в плані вертикалізації. У 8 пацієнтів в анамнезі проводилась міотомія аддукторів за місцем проживання. У 15 пацієнтів збереглися рентгенограми КС у віці 3 місяці: у 7 хворих було діагностовано вроджену дисплазію КС, 4 пацієнти були народжені зі здоровими КС. Дані щодо того, чи проводилось лікування вродженої дисплазії у віці до 1 року в досліджуваних осіб, були відсутні, тому ми їх не враховували.

У дослідженні проведена оцінка впливу ходьби на КРМП проксимального відділу стегнової кістки (ПВСК): шийково-діафізарний кут (ШДК) і торсію стегнової кістки (ТСК); КРМП кульшової западини: ацетабулярний кут (АК) і кут Шарпа (КШ); показники взаємозв'язку стегнової кістки й кульшової западини: індекс Реймерса (ІР) і кут Віберга (КВ).

Кожен КС оцінювали окремо, у пацієнтів з геміпарезом враховували тільки уражену сторону. Для уникнення додаткового опромінення здорових дітей використовували норми показників кульшового суглоба, запропоновані Я.Б. Куценком (табл. 1) [5].

При індексі Реймерса до 33 % суглоб розцінювався як стабільний, понад 33 % — підвих, 100 % — вихи [6].

Усім пацієнтам виконували клінічну оцінку ТСК за Ruwe [7], рентгенографію КС у стандартній укладці (СУ), задньо-передню рентгенографію КС у укладці власним способом (ВС) (рис. 1), за допомогою якої отримували істинні параметри [8]. Відсутність вірогідних відмінностей параметрів кульшової западини ( $p > 0,05$ ) між обома укладками, а також високу точність вимірювання ТСК і ШДК ВС порівняно з інтраопераційними даними описано нами в попередніх роботах [9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0. З метою оцінки взаємозв'язків між КРМП і ходьбою застосували кореляційний аналіз Спірмена. Порівняння між групами проведено із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). На рис. 2–7 результати аналізу наведено у вигляді середнього арифметичного й стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ). Вірогідними вважали відмінності показників при досягненні рівня значущості  $p < 0,05$ .

## Результати

У дослідженні проведено детальне вивчення впливу фактора ходьби на параметри КС. У результаті аналізу виявлено вірогідно вищий показник ІР у СУ в пацієнтів II групи порівняно з показником пацієнтів I групи ( $F = 17,9$ ;  $p = 0,00007$ ). Середнє значення ІР у СУ для пацієнтів, які ходять, становило  $23,72 \pm 2,37$  %, для пацієнтів, які не ходять, —  $44,55 \pm 5,08$  % (рис. 2а). В укладці ВС ІР у пацієнтів, які не ходять, був вірогідно вищим порівняно з показником осіб, які ходять ( $F = 12,6$ ;  $p = 0,0007$ ). Середнє значення ІР в укладці ВС для пацієнтів I групи становило  $22,60 \pm 2,02$  %, для хворих II групи —  $37,15 \pm 4,08$  % (рис. 2б).

Кут Віберга в СУ у пацієнтів I групи був вірогідно вищим порівняно з відповідним показником у хворих II групи ( $F = 11,01$ ;  $p = 0,001$ ). Середнє значення КВ у СУ для пацієнтів, які ходять, становило  $21,72 \pm 2,35$  %, для хворих, які не ходять, —  $6,72 \pm 3,92$  % (рис. 3а). В укладці ВС КВ у осіб I групи був вірогідно вищим порівняно з показником хворих II групи ( $F = 8,91$ ;  $p = 0,003$ ). Середнє значення КВ в укладці ВС у пацієнтів, які ходять, становило  $22,29 \pm 1,90$  %, для хворих, які не ходять, —  $12,05 \pm 2,41$  % (рис. 3б).

Шийково-діафізарний кут у СУ у пацієнтів II групи був вірогідно вищим порівняно з відповідним по-

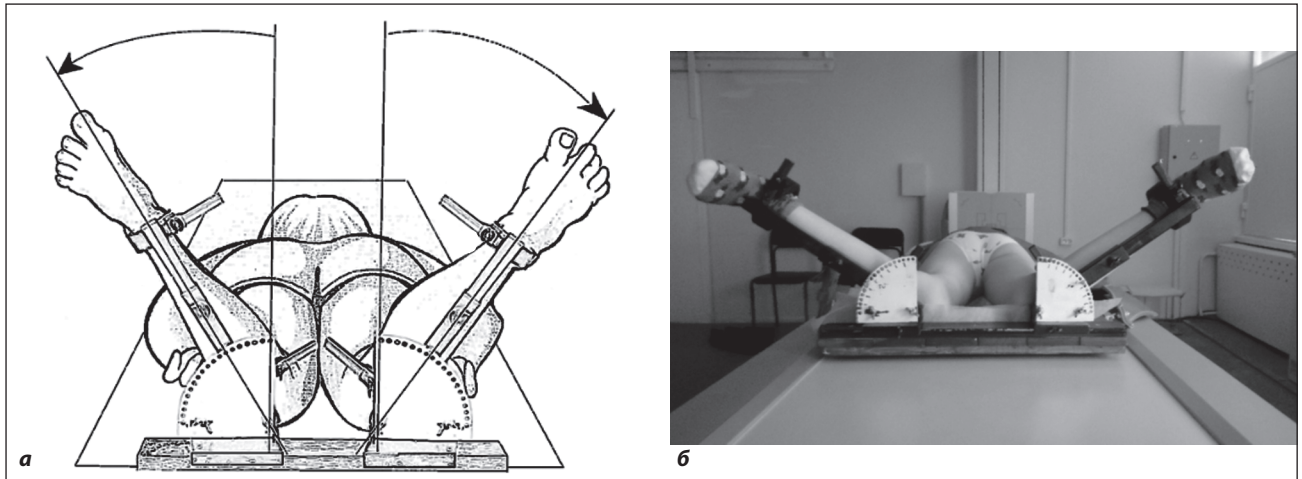
**Таблиця 1. Встановлені норми рентгенморфометричних показників кульшового суглоба (градуси) залежно від віку (за даними Я.Б. Куценка)**

Вік, роки	До 4	4–6	7–9	10–12	13–16
Ацетабулярний кут	$17,20 \pm 0,45$	$17,30 \pm 0,27$	$16,45 \pm 0,47$	$14,23 \pm 0,76$	–
Кут Шарпа	$46,88 \pm 0,61$	$45,76 \pm 0,31$	$44,79 \pm 0,81$	$47,51 \pm 0,43$	$49,31 \pm 0,57$
Шийково-діафізарний кут	$137,16 \pm 1,52$	$134,96 \pm 0,86$	$132,54 \pm 0,98$	$131,23 \pm 1,09$	$128,61 \pm 1,98$
Торсія стегнової кістки	$37,60 \pm 1,44$	$36,67 \pm 0,98$	$33,23 \pm 1,53$	$27,11 \pm 2,09$	$19,86 \pm 1,37$
Кут Віберга	$25,61 \pm 1,43$	$27,12 \pm 0,74$	$29,91 \pm 0,82$	$33,35 \pm 0,88$	$37,92 \pm 0,72$

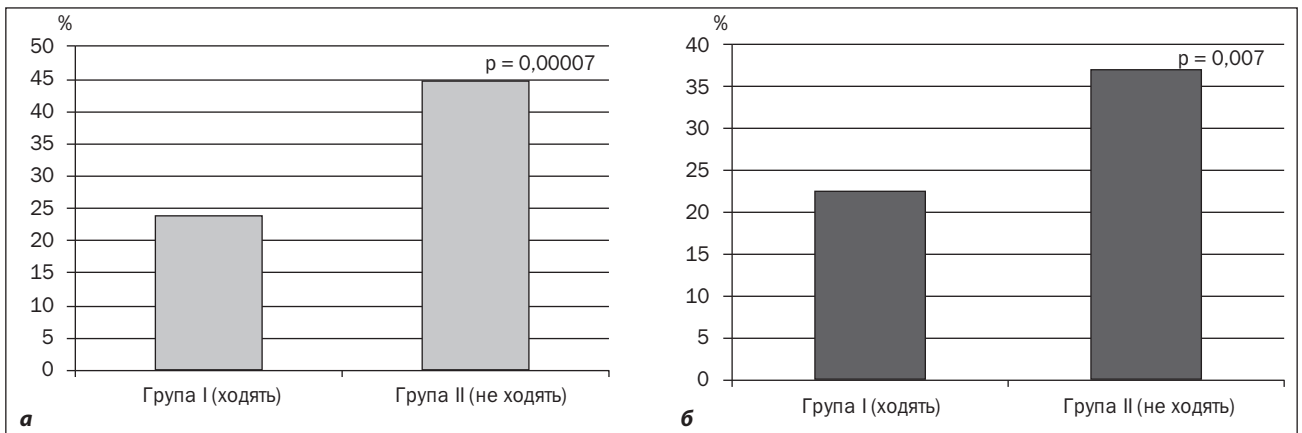
казником хворих I групи ( $F = 11,6$ ;  $p = 0,001$ ). Середнє значення ШДК у СУ для пацієнтів, які ходять, становило  $148,50 \pm 1,17$  %, для хворих, які не ходять, —  $156,18 \pm 2,04$  % (рис. 4а). В укладці ВС ШДК у пацієнтів II групи був також вірогідно вищим порівняно з показником осіб I групи ( $F = 21,42$ ;  $p = 0,00001$ ). Се-

реднє значення ШДК в укладці ВС у пацієнтів, які ходять, становило  $133,84 \pm 0,72$  %, в осіб, які не ходять, —  $140,26 \pm 1,24$  % (рис. 4б).

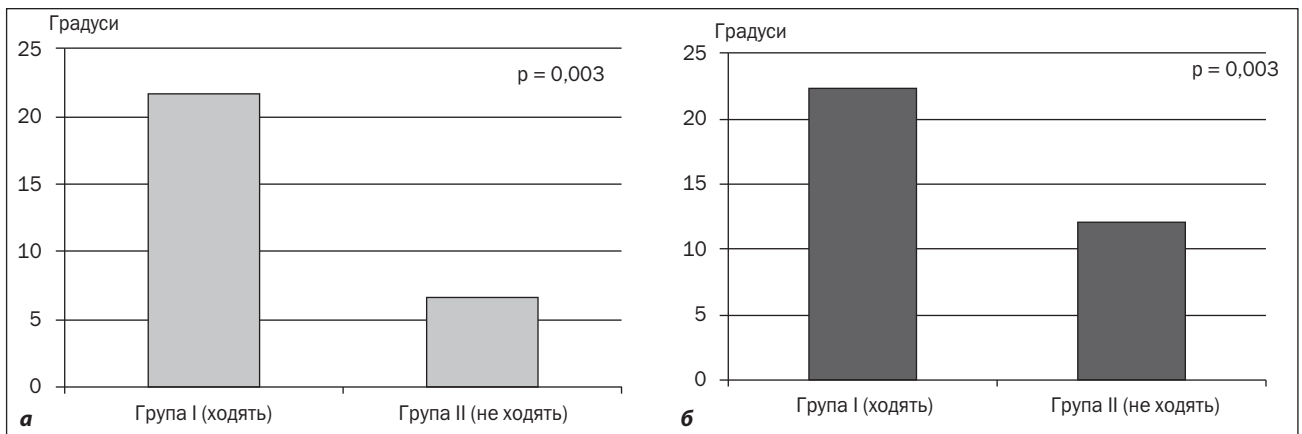
Показник ТСК у пацієнтів II групи був вірогідно вищим порівняно з відповідним показником хворих I групи ( $F = 6,69$ ;  $p = 0,011$ ). Середнє значення ТСК



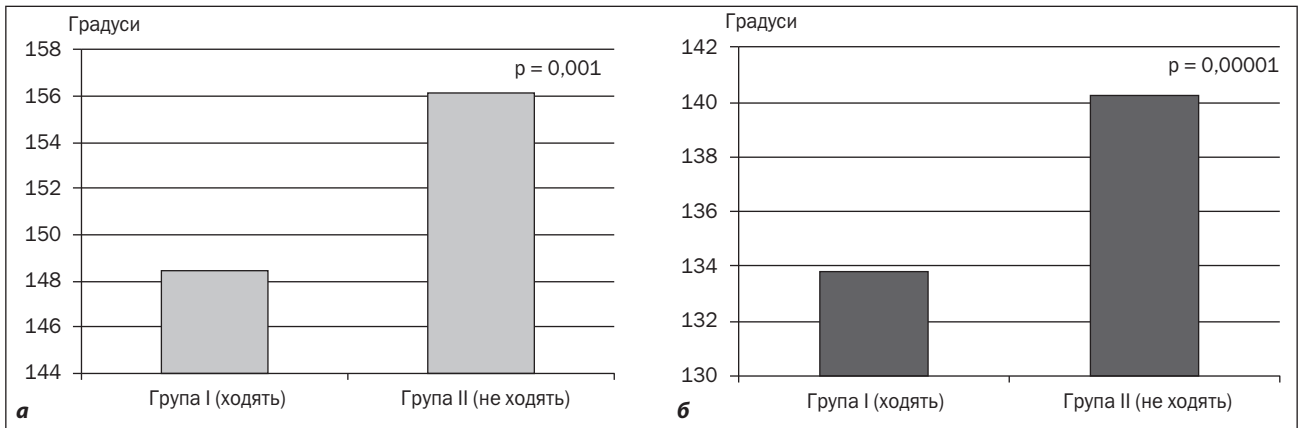
**Рисунок 1.** Спосіб визначення клініко-рентгенометричних показників кульшового суглоба в пацієнтів з патологією кульшового суглоба [10] (укладка пацієнта і фіксація за допомогою ортопедичної приставки [11]: а) графічне зображення; б) фото пацієнта, готового до виконання рентгенограми кульшових суглобів власним способом



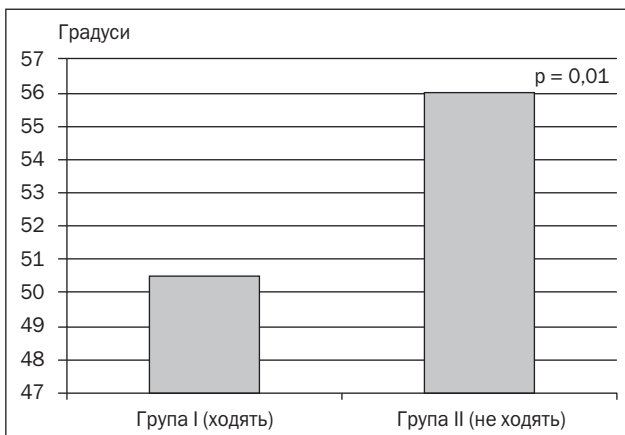
**Рисунок 2.** Показник індексу Реймерса (%) залежно від ходьби хворих із ДЦП і методу обстеження: а) вимірювання в стандартній укладці; б) вимірювання в укладці власним способом



**Рисунок 3.** Показники кута Віберга (градуси) залежно від ходьби хворих із ДЦП і методу обстеження: а) вимірювання в стандартній укладці; б) вимірювання в укладці власним способом



**Рисунок 4. Показники шийково-діафізарного кута (градуси) залежно від ходьби хворих з ДЦП та методу обстеження: а) вимірювання в стандартній укладці; б) вимірювання в укладці власним способом**



**Рисунок 5. Показники торсії стегнової кістки (градуси) залежно від ходьби хворих із ДЦП**

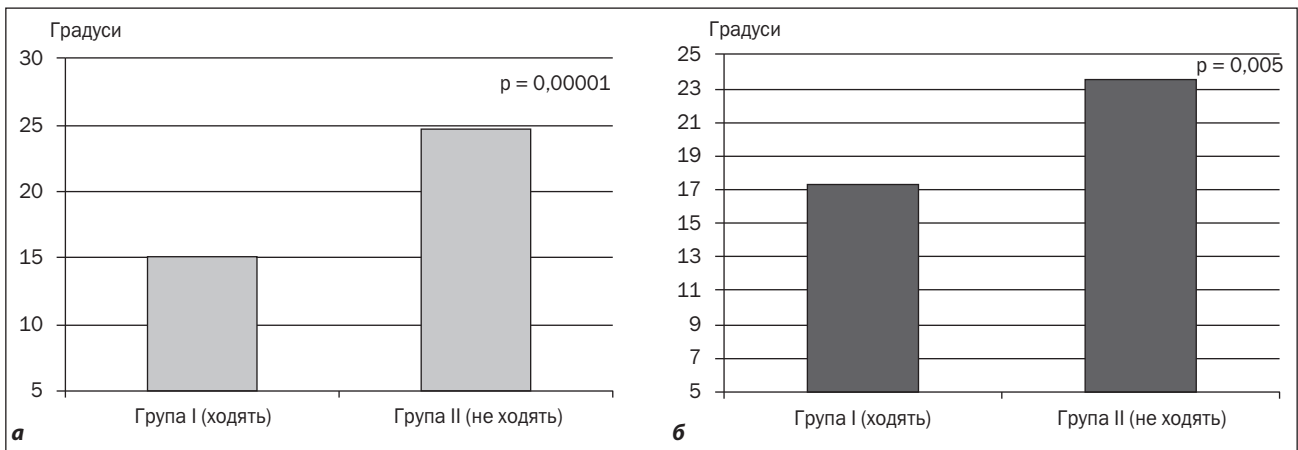
для пацієнтів, які ходять, становило  $50,50 \pm 1,21$  %, для хворих, які не ходять, —  $56,00 \pm 1,43$  % (рис. 5).

Ацетабулярний кут у СУ у пацієнтів I групи був вірогідно меншим порівняно з показником осіб II групи ( $F = 22,37$ ;  $p = 0,00001$ ). Середнє значення АК у СУ у хворих, які ходять, становило  $15,08 \pm 1,09$  % і в пацієнтів, які не ходять, —  $24,77 \pm 1,76$  % (рис. 6а). В укладці ВС у осіб I групи показники АК були також вірогідно меншими порівняно з показником хво-

рих II групи ( $F = 8,23$ ;  $p = 0,005$ ). Середнє значення АК в укладці ВС у пацієнтів, які ходять, становило  $17,37 \pm 1,15$  %, а для осіб, які не ходять, —  $23,60 \pm 1,85$  % (рис. 6б).

Кут Шарпа у СУ у пацієнтів II групи був вірогідно більшим порівняно з показником хворих I групи ( $F = 5,80$ ;  $p = 0,02$ ). Середнє значення КШ у СУ у пацієнтів, які ходять, становило  $47,36 \pm 0,76$  %, а у хворих, які не ходять, —  $50,57 \pm 0,92$  % (рис. 7а). В укладці ВС КШ у пацієнтів II групи він був також вірогідно більшим порівняно з показником пацієнтів I групи ( $F = 3,65$ ;  $p = 0,06$ ). Середнє значення КШ в укладці ВС у пацієнтів, які ходять, становило  $48,44 \pm 0,76$  %, а у хворих, які не ходять, —  $50,99 \pm 0,90$  % (рис. 7б).

Кореляційний аналіз зв'язків ходьби з параметрами КС (ШДК, ТСК, АК, КШ, ІР, КВ) і деякими іншими факторами продемонстрував вірогідні кореляційні зв'язки різної направленості. Більшість пацієнтів мали стабільні КС і вмiли ходити, 23 стегна мали  $IP > 33$  % (табл. 2). Проте при пошуку зв'язків між ходьбою і досліджуваними параметрами КС в обох укладках за допомогою метода Спірмена нами не знайдено залежності між ходьбою і міотомією аддукторів в анамнезі у пацієнтів із ДЦП.



**Рисунок 6. Показники ацетабулярного кута (градуси) залежно від ходьби хворих із ДЦП і методу обстеження: а) вимірювання в стандартній укладці; б) вимірювання в укладці власним способом**

## Обговорення

На сьогодні загальновідомо, що в процесі росту й розвитку дитини КРМП КС змінюються в нормі, відбувається зменшення ШДК, ТСК, АК, КШ. У пацієнтів із ДЦП вплив на формування КС має численна група факторів, які не завжди можна врахувати при прогнозуванні його розвитку. Відомо, що діти із ДЦП починають ходити пізніше за своїх однолітків, а за умови наявності тяжких форм нервово-м'язових розладів функція ходьби відсутня.

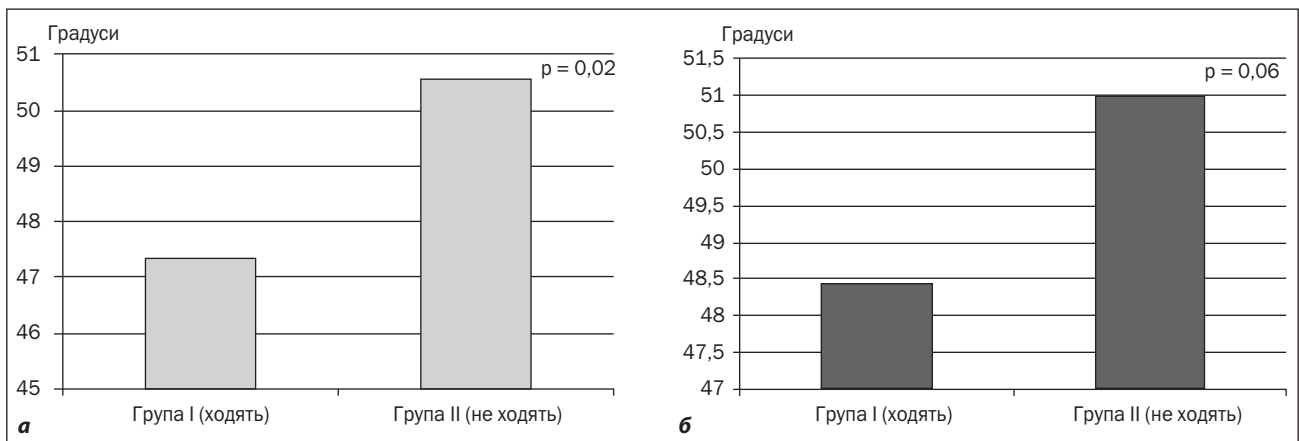
Дане дослідження базується на ретроспективному вивченні рентгенограм КС і клінічних випадків пацієнтів, які звертались по спеціалізовану допомогу в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», при цьому нами не проводився тотальний скринінг усіх пацієнтів із ДЦП. У старших вікових групах переважали пацієнти, які могли самостійно ходити. Тяжких форм ДЦП було менше у хворих старших вікових груп, що може викликати дискусію про вірогідність трактування

деяких результатів. В усіх групах нами були подані КС незалежно від поділу, критеріїв і факторів.

Існує ціла низка досліджень, присвячених тому, як на ходьбу впливають оперативні втручання на кульшових суглобах [12–14], про значення м'якотканинних операцій [15–17] і допоміжних технологій [18–20], проте зовсім мало досліджень про те, як на формування КС впливає ходьба.

У даному дослідженні нас цікавив лише вплив ходьби. Оскільки наше дослідження було ретроспективним і не містило динамічних змін показників, тобто рентгенограм КС пацієнтів до того часу, як вони почали ходити, і через певний час після вертикалізації і появи функції ходьби, було прийнято рішення поділити їх на дві групи: ті, що на момент обстеження ходять, і ті, що не ходять.

Дослідження проводили для обох укладок. Відмінність між укладками полягає в тому, що в СУ ШДК є проєкційним, а в укладці ВС — істинним. Також параметри взаємозв'язку ПВСК і кульшової западини (IP і



**Рисунок 7.** Показники кута Шарпа (градуси) залежно від ходьби у хворих із ДЦП і методу обстеження: а) вимірювання в стандартній укладці; б) вимірювання в укладці власним способом

**Таблиця 2.** Зв'язок між ходьбою і клініко-рентгенограмметричними параметрами кульшового суглоба, а також факторами, що можуть на них впливати

Показники	Стандартна укладка			Укладка власним способом		
	r	t	p	r	t	p
Вік, роки	-0,26	2,22	0,03	-0,26	2,22	0,03
Індекс Реймерса, %	0,48	4,56	0,0001	0,50	4,73	0,0001
Рівень ураження	0,39	3,54	0,001	0,39	3,54	0,001
Шкала GMFCS (II, III, IV)	0,86	13,12	0,0001	0,86	13,12	0,0001
Міотомія аддукторів в анамнезі	-0,23	1,93	0,06	-0,23	1,93	0,06
Вроджена дисплазія в анамнезі	0,70	3,76	0,002	0,70	3,76	0,002
ШДК, градуси	0,37	3,30	0,002	0,47	4,44	0,0001
Кут Віберга, градуси	-0,43	3,90	0,0001	-0,43	3,94	0,0001
Ацетабулярний кут, градуси	0,50	4,81	0,0001	0,35	3,03	0,003
Кут Шарпа, градуси	0,32	2,82	0,006	0,28	2,44	0,02
Торсія стегнової кістки, градуси	0,29	2,48	0,02	0,29	2,48	0,02

**Примітки:** аналіз результатів виконано за допомогою кореляційного аналізу Спірмена (з наведенням коефіцієнту кореляції (r) і ступеня вірогідності (t і p)).

КВ) часто покращуються в укладці ВС, що пов'язано з центрацією головки в западині та, відповідно, вправленням підвивиху за його наявності.

Встановлено, що середні значення параметрів КС (ШДК, АК, КШ та ІР) у обох укладках у пацієнтів, які не ходять (ІІ група), були вірогідно вищими порівняно з показниками хворих, які ходять (І група). Середнє значення КВ було вірогідно вищим у пацієнтів, які ходять, оскільки цей показник при прогресуванні патології КС зменшується. ТСК ми визначали не за рентгенограмами, а клінічно — за методикою Ruwe [7], проте його середнє значення в пацієнтів, які не ходять (ІІ група), також було вірогідно вищим порівняно з показником хворих, які ходять (І група). Отримані результати демонструють значний позитивний вплив ходьби на формування параметрів КС. Тому надзвичайно важливими є взаємодія між неврологами й реабілітологами; ранні й систематичні огляди ортопедом з метою встановлення рівня великих рухових розладів за шкалою GMFCS [4], тобто визначення перспективи вертикалізації дитини з ДЦП; вчасне запобігання ортопедичній патології опорно-рухового апарату, виявлення й усунення її для того, щоб сформувати навички ходьби. Це позитивно вплине на формування КС у пацієнтів із ДЦП.

**Обмеженнями даного дослідження** є його дизайн (ретроспективний аналіз) і невелика вибірка в старших вікових групах. Тотальний скринінг КС пацієнтів із ДЦП з раннього дитинства і протягом життя дозволить отримати більш детальну інформацію про вплив функції ходьби на його формування.

## Висновки

У дітей із ДЦП виявлено статистично значущий вплив функції ходьби на наступні параметри кульшового суглоба: шийково-діафізарний кут (ВС) ( $p = 0,00001$ ), торсію стегнової кістки ( $p = 0,011$ ), ацетабулярний кут (СУ) ( $p = 0,00001$ ), кут Шарпа (СУ) ( $p = 0,018$ ), індекс Реймерса (СУ) ( $p = 0,00007$ ), кут Віберга (СУ) ( $p = 0,001$ ) — і відсутність вірогідного впливу фактора міотомії аддукторів в анамнезі ( $p = 0,11$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація щодо фінансування.** Робота виконувалась згідно з планом наукових досліджень відділу захворювань суглобів у дітей і підлітків Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» і є частиною дисертаційної роботи № 0121U113268 згідно з реєстром державної реєстрації.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** Яцуляк М. — розробка концепції та дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування тексту статті; Марциняк С. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; редагування тексту статті; Філіпчук В. — збір матеріалу, написання та редагування статті.

**Подяка:** автори висловлюють подяку за плідну співпрацю другу, вчителю і колезі В. Гошко (04.08.1949–28.09.2020).

## Список літератури

1. Bosmans L., Jansen K., Wesseling M., Molenaers G., Scheys L., Jonkers I. The role of altered proximal femoral geometry in impaired pelvis stability and hip control during CP gait: A simulation study. *Gait Posture*. 2016. 44. 61-7. doi: 10.1016/j.gaitpost.2015.11.010. Epub 2015 Nov 30. PMID: 27004634.
2. Yatsuliak M., Nemesh M., Filipchuk V. Factors influencing the formation of the proximal femur in patients with cerebral palsy. *Wiad. Lek.* 2022. 75(6). 1642-1647. doi: 10.36740/wlek202207105. PMID: 35962673.
3. Upadhyay S.S., Burwell R.G., Moulton A., Small P.G., Wallace W.A. Femoral anteversion in healthy children. Application of a new method using ultrasound. *J. Anat.* 1990. 169. 49-61. PMID: 2200768; PMCID: PMC1256956.
4. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 1997. 39(4). 214-223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x. PMID: 9183258.
5. Куценко Я.Б., Рулла Е.А., Мельник В.В. Вроджена дисплазія кульшового суглоба. Вроджений підвивих і вивих стегна. Київ: Здоров'я, 1992. 184 р.
6. Reimers J. The stability of the hip in children. A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1980. 184. 1-100. doi: 10.3109/ort.1980.51.suppl-184.01. PMID: 6930145.
7. Ruwe P.A., Gage J.R., Ozonoff M.B., DeLuca P.A. Clinical determination of femoral anteversion. A comparison with established techniques. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1992. 74(6). 820-30. PMID: 1634572.
8. Гошко В.Ю., Науменко Н.О., Чеверда А.І., Яцуляк М.Б., Немеш М.М., винахідники; ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», патенто-власник. Спосіб визначення клініко-рентгенограмометричних показників кульшового суглоба у пацієнтів з патологією кульшового суглоба. Патент України № 137567. 2019 жов. 25.
9. Гошко В.Ю., Науменко Н.О., Яцуляк М.Б., Чеверда А.І., Немеш М.М., Марциняк С.М. Обґрунтування способу визначення клініко-рентгенограмометричних показників кульшового суглоба в пацієнтів із ДЦП. *Травма*. 2021. 22(1). 61-65 doi: 10.22141/1608-1706.1.22.2021.226411.
10. Yatsuliak M., Nemesh M., Martsyniak S., Kabatsii M., Filipchuk V. Original positioning method to determine the clinical and radiographic parameters of the hip joint in patients with cerebral palsy. *MOJ Orthopedics & Rheumatology*. 2021 Aug 13(4). 90-93. doi: 10.15406/mojor.2021.13.00555. Режим доступу: <https://medcraveonline.com/MOJOR/MOJOR-13-00555.pdf>.
11. Гошко В.Ю., Науменко Н.О., Яцуляк М.Б., винахідники; ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Гошко В.Ю., Яцуляк М.Б., патенто-власники. Ортопедична приставка для укладання пацієнта при рентгенографії кульшових суглобів. Патент України на винахід № 122629. 2020 груд. 10.
12. Kim H.Y., Cha Y.H., Byun J.Y., Chun Y.S., Choy W.S. Changes in gait parameters after femoral dero-

tational osteotomy in cerebral palsy patients with medial femoral torsion. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2018. 27(3). 194-199. doi: 10.1097/BPB.0000000000000467. PMID: 28537994; PMCID: PMC5895112.

13. Galarraga C.O.A., Vigneron V., Dorizzi B., Khouri N., Desailly E. Predicting postoperative gait in cerebral palsy. *Gait Posture.* 2017. 52. 45-51. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.11.012. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27871017.

14. Desailly E., Badina A., Khouri N. Kinematics after unilateral femoral derotation osteotomy in children with diplegic cerebral palsy. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2020. 106(7). 1325-1331. doi: 10.1016/j.otsr.2019.11.032. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360555.

15. Park B.S., Chung C.Y., Park M.S., Lee K.M., Cho S.H., Sung K.H. Effects of soft tissue surgery on transverse kinematics in patients with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2019. 20(1). 566. doi: 10.1186/s12891-019-2955-8. PMID: 31775715; PMCID: PMC6882030.

16. de Moraes Filho M.C., Blumetti F.C., Kawamura C.M., Ferreira C.L. Jr, Lopes J.A.F., Fujino M.H., Neves D.L. The effect of the Majestro-Frost procedure on internal hip rotation during gait in patients with cerebral palsy. *Gait Posture.* 2018. 66. 32-37. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.08.014. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30142452.

17. Schwarze M., Block J., Kunz T., Alimusaj M., Heitzmann D.W.W., Putz C., Dreher T., Wolf S.I. The added value of orthotic management in the context of multi-level surgery in children with cerebral palsy. *Gait Posture.* 2019. 68. 525-530. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.01.006. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30623847.

18. Rose J., Cahill-Rowley K., Butler E.E. Artificial Walking Technologies to Improve Gait in Cerebral Palsy: Multichannel Neuromuscular Stimulation. *Artif. Organs.* 2017. 41(11). E233-E239. doi: 10.1111/aor.13058. PMID: 29148138.

19. Greve K.R., Joseph C.F., Berry B.E., Schadt K., Rose J. Neuromuscular electrical stimulation to augment lower limb exercise and mobility in individuals with spastic cerebral palsy: A scoping review. *Front. Physiol.* 2022. 13. 951899. doi: 10.3389/fphys.2022.951899. PMID: 36111153; PMCID: PMC9468780.

20. Matsuda M., Iwasaki N., Mataka Y., Mutsuzaki H., Yoshikawa K., Takahashi K. et al. Robot-assisted training using Hybrid Assistive Limb® for cerebral palsy. *Brain Dev.* 2018. 40(8). 642-648. doi: 10.1016/j.braindev.2018.04.004. Epub 2018 Jul 14. PMID: 29773349.

Отримано/Received 30.09.2022

Рецензовано/Revised 16.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.10.2022 ■

#### Information about authors

Mykhailo Yatsuliak, postgraduate student, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: myhail52368@gmail.com; contact phone: +38(097)2655377; <https://orcid.org/0000-0002-4402-400X>

Stepan Martsyniak, MD, PhD, Head of the Department of polyclinic, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: martsyniak@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-4906-1691>

Victor Filipchuk, MD, PhD, leading researcher at the Department of Joint Diseases in Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: filipvv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9727-9532>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The work was carried out in compliance with the plan of scientific research of the Department of Joint Diseases in Children and Adolescents of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and is part of dissertation work No. 0121U113268 according to the register of state registration.

**Authors' contribution.** M. Yatsuliak — development of the research concept and design, analysis of the results, editing of the text; S. Martsyniak — collection of material, analysis of the data; text editing; V. Filipchuk — collection of material, writing and editing of the article.

M. Yatsuliak, S. Martsyniak, V. Filipchuk

SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

## The impact of gait on hip joint formation in patients with cerebral palsy

**Abstract. Introduction.** The influence of the gait on the hip joint formation in patients with infantile cerebral palsy (CP) is an actual object of scientific research. The purpose of the research was to study the correlations between walking and clinical and roentgenometric parameters of the hip joint in the patients with CP. **Materials and methods.** There were examined 39 patients with CP and pathology of the hip joints (70 joints), who had been treated at the National Research Institute of Traumatology and Orthopedics for the period from 2018 to 2022. The patients had been divided into 2 groups depending on the ability to walk. We had performed a clinical and roentgenogrammetric examination of the hip joints in positioning according to our own method and the standard anterior-posterior radiological position. All patients underwent a clinical assessment of femoral torsion using the Ruwe method. To assess the relationships between the studied indices Spearman's correlation analysis was performed. **Results.** The positive influence of gait on the hip joint formation had been revealed. The average values of the hip clinical and roentgenometric parameters in patients with CP who do not walk were significantly higher compared to

those of subjects who walk. Correlation analysis revealed the relationship between walking and the studied parameters of the hip joint (cervical-diaphyseal angle, femoral torsion, acetabular angle, Sharp angle, Reimers index, the center edge angle of Wiberg) in both settings, as well as walking and other factors (age, level lesion, GMFCS scale (II-IV level), congenital dysplasia of the hip joints in the history). At the same time, there was no found any dependence between gait and adductor myotomy in the history. **Conclusions.** A significant influence of the gait on the following parameters of the hip joint was established: the true cervical-diaphyseal angle ( $p = 0.00001$ ) in positioning according to our own method, femoral torsion ( $p = 0.01$ ), acetabular angle (standard setting) ( $p = 0.00001$ ), Sharpe angle (standard setting) ( $p = 0.018$ ), Reimers index (standard setting) ( $p = 0.00007$ ), center edge angle of Wiberg (standard setting) ( $p = 0.001$ ) and lack of statistical significance of the influence of the adductor myotomy factor in history ( $p = 0.11$ ) on the walking function.

**Keywords:** infantile cerebral palsy; hip joint; roentgenogrammetric indicators; gait; Reimers index

Фролова Т.В., Осман Н.С., Стенкова Н.Ф., Терещенкова І.І., Сіняєва І.Р., Сенаторова А.В., А маш А.Г.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей у період другого ростового стрибка

**Резюме. Актуальність.** Здоров'я кісткової тканини є актуальним для пацієнтів усіх вікових груп. Особлива увага дослідників приділяється дитячому й підлітковому віку, оскільки саме у цей період активно накопичується кісткова маса. **Метою** дослідження було визначення особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей у період другого ростового спурту на підставі аналізу маркерів кісткового моделювання, рівня гідроксिवітаміну D (25(OH)D) і показників ультразвукової і рентгенівської денситометрії. **Матеріали та методи.** Обстежено 205 дітей віком 9–17 років, розподілених на три групи залежно від наявності й інтенсивності ростового спурту. Проведені загальноклінічне обстеження з оцінкою рівнів фізичного й статевого розвитку, ультразвукова і рентгенівська денситометрія, визначені рівні в сироватці крові 25(OH)D, глікозаміногліканів, хондроїтинсульфатів і лужної фосфатази. **Результати.** Дефіцит вітаміну D мали 83,9 %, недостатність — 16,1 % осіб. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за даними ультразвукової денситометрії діагностовано в 48,0 % дітей з ростовим спуртом, у 60,9 % осіб з інтенсивним ростовим спуртом і 39,5 % дітей без ростового спурту. За даними рентгенівської денситометрії зниження МЩКТ підтвердилось у 56,3 % із 32 обстежених: особи з ростовим спуртом — 38,9 %, діти з інтенсивним ростовим спуртом — 50,0 %, особи без ростового спурту — 11,1 %. Рівень хондроїтинсульфатів у дітей з ростовим спуртом та інтенсивним ростовим спуртом був вірогідно вищим, ніж в осіб без ростового спурту. Проте рівень загальних глікозаміногліканів був вірогідно нижчим у групі дітей з ростовим спуртом та інтенсивним ростовим спуртом, ніж у групі осіб без ростового спурту, що свідчить про напруженість обмінних процесів у дітей цих груп. **Висновки.** Дефіцит і недостатність вітаміну D спостерігалися в 100 % дітей. Зниження МЩКТ частіше діагностувалось в осіб у період інтенсивного ростового спурту і не мало вірогідного зв'язку з рівнем вітаміну D на відміну від дітей без ростового спурту. У дітей з ростовим спуртом та інтенсивним ростовим спуртом виявлено дисбаланс вмісту хондроїтинсульфатів і глікозаміногліканів.

**Ключові слова:** діти; фізичний розвиток; кісткова тканина; вітамін D; денситометрія; глікозаміноглікани; хондроїтинсульфати

### Вступ

Відомо, що процес росту дитини характеризується нерівномірністю, коли процес інтенсивного зростання змінюється його сповільненням. Період інтенсивного росту супроводжується активним моделюванням кісткової тканини (КТ), для адекватного забезпечення якого необхідно раціональне харчування, адекватне віку дитини фізичне навантаження і, безумовно, генетична складова, яка на 90 % формує вектор розвитку КТ [1–4]. Окрім кальцію, фосфору, магнію, які безпосередньо беруть участь у формуванні кісткового матриксу, важливу роль у метаболізмі КТ відіграє вітамін D [5–8]. Дослідження, проведені в різних за кліматичними й со-

ціальними характеристиками країнах, демонструють, що дитяче населення всього світу має недостатність або дефіцит вітаміну D. Так, в Італії 85 % дітей віком 1–15 років мають зниження рівня вітаміну D у крові [9], у 54 % дітей шкільного віку, які мешкають у Мексиці, спостерігається дефіцит вітаміну D, а у 28 % — його недостатність [10]. Дитяче населення Норвегії має дефіцит вітаміну D у 22,0 % випадків, а 38,3 % — його недостатність [11]. В Україні дефіцит вітаміну D мають 87,0–92 % дітей, його недостатність — 10 % дітей, а нормальні значення спостерігаються лише в 3 % дитячого населення країни [12, 13]. Тобто забезпечення вітаміном D дитячого населення не залежить від рівня інсоляції та географічного розта-



шування регіону, у якому мешкає дитина [14]. Підтримка оптимального рівня вітаміну D є одним з основних факторів адекватного формування піку КТ [15]. Окрім мінеральних речовин і вітаміну D слід враховувати білкову складову КТ, а саме її міжклітинного простору. Сполучна тканина також забезпечує міцність кісток, і від складу протеогліканів, глікопротеїнів і колагенових волокон залежить належна міцність КТ.

Адекватна мінералізація КТ з оптимальним складом органічного компонента в дітей пубертатного віку є запорукою формування її структурно-функціонального стану в майбутньому, що буде реалізовуватись у зниженні кількості переломів і, відповідно, збереженні якості життя осіб літнього віку [16].

**Мета:** визначити особливості структурно-функціонального стану КТ у дітей у період другого ростового спурту на підставі аналізу маркерів кісткового моделювання, рівня гідроксिवітаміну D (25(OH)D) й показників ультразвукової і рентгенівської денситометрії.

## Матеріали та методи

У рамках одноцентрового когортного дослідження обстежено 205 школярів віком 9–17 років, які постійно мешкають у м. Харкові: 112 (54,6 %) хлопчиків і 93 (45,4 %) дівчинки. Критеріями включення в дослідження були: народження в строк, відповідність фізичного й нервово-психічного розвитку віку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової, ендокринної системи, порушень обміну речовин тощо), відсутність прийому вітамінно-мінеральних комплексів, зокрема вітаміну D, протягом 6 місяців до моменту проведення обстеження. До критеріїв виключення відносили наявність хронічної соматичної, ендокринної і спадкової патології.

Обстеження проведено після отримання письмової згоди батьків на участь дитини в дослідженні й виконане згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини (1948 р.), Європейської конвенції із захисту прав і гідності людини в аспекті біомедицини (1997 р.) і згідно із Законом України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96 і Наказом МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» 23.09.2009 № 690 з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дітей у дослідженні. Дослідження було затверджено Комітетом з питань етики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 11 вересня 2018 р.) і проводилось із жовтня 2018 р. по березень 2020 р.

Обстежені діти були розподілені на три групи з урахуванням наявності й інтенсивності ростового спурту. До I групи увійшли 50 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік збільшились у зрості на 8–12 см; до II групи — 46 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік збільшились у зрості більше ніж на 12 см, до III групи — 109 дітей, які не мали ростового спурту.

Обстеження включало аналіз даних анамнезу за спеціально розробленими індивідуальними картками роз-

витку дитини, оцінку рівня фізичного розвитку за рекомендаціями ВООЗ (Child Growth Standards, 2007), визначення індексу маси тіла за загальноприйнятою формулою, оцінку статевого розвитку за шкалою Таннера [17]. Оцінку структурно-функціонального стану КТ проводили за допомогою ультразвукової денситометрії (УЗД) (прилад Sonost-2000, Корея) і двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) (прилад Hologic QDR W Explorer, USA). Усім дітям, які брали участь у дослідженні, з метою скринінгу стану КТ проводили УЗД на п'ятковій кістці. Дітям, які мали зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), додатково проводили ДРА (на рівні тіл хребців L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>). Після отримання письмової згоди батьків на проведення додаткового дослідження ДРА обстежено 32 дитини з низькими значеннями МЩКТ (12 дітей I групи, 10 осіб II групи і 10 дітей III групи).

Критеріями зниження МЩКТ вважали показник  $Z \leq -2$  SD згідно з рекомендаціями The International Society of Clinical Densitometry (ISCD, 2019) [18] при проведенні як УЗД, так і ДРА.

Забезпеченість вітаміном D визначалась за рівнем його активного метаболіту 25(OH)D у крові методом імуноферментного аналізу. Референтними показниками вважали дані «Методичних рекомендацій з лікування й профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції і груп ризику» (2013). Рівень 25(OH)D менше ніж 50 нмоль/л розцінювали як дефіцит вітаміну D, рівень 50–75 нмоль/л — як недостатність вітаміну D, рівень 25(OH)D у межах 75–125 нмоль/л вважали за оптимальний [19]. Забір крові було проведено в періоди: травень — червень і вересень — грудень.

Для визначення стану біохімічних маркерів кісткового моделювання проведено визначення в сироватці крові рівнів хондроїтинсульфатів, глікозаміногліканів (ГАГ) та активності лужної фосфатази. Метаболізм ГАГ досліджували шляхом визначення кількості загальних ГАГ у сироватці крові та їх фракційного складу за методом М.Р. Штерн: I фракція — хондроїтин-6-сульфати (ГАГ<sub>I</sub>), II — хондроїтин-4-сульфати (ГАГ<sub>II</sub>) і III фракція — сума інших високосульфатованих гексозаміногліканів — кератансульфатів, гепарансульфатів і дерматансульфатів (ГАГ<sub>III</sub>). Активність лужної фосфатази, одного з маркерів функції остеобластів, визначали за допомогою кінетичного колориметричного методу.

Отримані дані були статистично опрацьовані в програмах Microsoft Office Excel 2007 і Statistica 7. Перевірку на нормальність розподілу рівня вітаміну D і значення МЩКТ проводили за допомогою тесту Колмогорова — Смірнова з використанням поправки Большева (для груп від 25 до 50 елементів). Перевірку гіпотези про рівність середніх значень отриманих даних, які відповідають нормальному закону розподілу, здійснювали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Нульова гіпотеза була відхилена на довірчому рівні  $p < 0,05$ . Для порівняння відносних показників (відсоток випадків зниження МЩКТ) застосовували критерій Фішера, який може використовуватися при роботі з малими ви-

бірками, довірчий рівень  $p < 0,05$ . Для оцінки зв'язку між значеннями МЩКТ і рівнем вітаміну D, поліморфними варіантами гена VDR був розрахований коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Дані за текстом надано у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення ( $\pm \sigma$ ).

## Результати

Середній вік дітей I групи становив  $12,24 \pm 1,43$  року; II групи —  $13,65 \pm 1,09$  року; III групи —  $12,6 \pm 2,04$  року. У дітей усіх груп статевий розвиток відповідав віковій нормі. Аналіз результатів оцінки фізичного розвитку дітей продемонстрував, що 26 осіб (12,7 %) серед усіх обстежених мали збільшену масу тіла, 8 дітей (3,9 %) — надмірну масу тіла згідно з показниками індексу маси тіла. Середні показники зросту дітей залежно від статі в групах наведено в табл. 1.

При оцінці результатів УЗД зниження МЩКТ діагностовано у 24 дітей (48,0 %) I групи (показник  $Z -1,80 \pm 0,56$  SD), 28 обстежених (60,87 %) II групи (показник  $Z -1,96 \pm 0,27$  SD) і 43 осіб (39,45 %) III групи (показник  $Z -1,68 \pm 0,72$  SD). Вірогідно більш часто зниження МЩКТ мали діти з інтенсивним ростовим спуртом ( $p < 0,05$ ). Результати дослідження показали зниження МЩКТ у 18 (56,25 %) дітей, з них особи I групи — 38,9 %, діти II групи — 50,0 % і обстежені III групи — 11,1 %. Отже, частота зниження МЩКТ у дітей II групи була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей I групи.

Результати оцінки статусу вітаміну D в обстежених дітей продемонстрували, що в I групі його дефіцит мала 41 дитина (82,0 %), а його недостатність — 9 осіб (18,0 %). Середній рівень 25(OH)D у дітей цієї групи становив  $40,80 \pm 9,44$  нмоль/л. У дітей II групи дефіцит вітаміну D встановлено в 40 осіб (86,96 %), а його недостатність — у 6 (13,04 %) дітей. Середній рівень 25(OH)D у групі становив  $45,60 \pm 5,14$  нмоль/л. У дітей III групи дефіцит вітаміну D діагностовано в 91 особи (83,5 %), недостатність — у 18 (16,5 %) дітей; середній рівень 25(OH)D у групі становив  $40,47 \pm 9,49$  нмоль/л. Середні значення рівня 25(OH)D залежно від показників МЩКТ в обстежених дітей наведені в табл. 2.

У групі дітей без ростового спурту виявлено позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D і МЩКТ ( $r_s = 0,4$ ), тоді

як у дітей з ростовим спуртом цієї залежності виявлено не було. При цьому в осіб, які мали інтенсивний ростовий спурт, відсутність цієї залежності мала більш виражений характер.

Аналіз отриманих показників маркерів кісткового моделювання показав, що в дітей I і II груп рівень загальних хондроїтинсульфатів у сироватці крові був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж в осіб III групи (табл. 3), що свідчить про нестабільність обмінних процесів у сполучній тканині в дітей у період другого ростового спурту. Проте вірогідних відмінностей рівнів загальних хондроїтинсульфатів у сироватці крові дітей I і II групи зі зниженою і нормальною МЩКТ не встановлено, на відміну від показників дітей III групи. Ці дані узгоджувались з результатами визначення фракційних ГАГ. У дітей III групи вміст загальних ГАГ у крові вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідний показник дітей I і II груп. Вірогідних відмінностей між вмістом загальних ГАГ у дітей I і II груп не виявлено, як не виявлено і вірогідних відмінностей рівнів загальних ГАГ у сироватці крові в групах I і II у дітей з нормальною МЩКТ і низьким її значенням. При вивченні фракційного складу ГАГ встановлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення рівня хондроїтин-6-сульфатів (ГАГ<sub>I</sub>) у дітей II групи як з нормальними значеннями МЩКТ, так і зі зниженням МЩКТ. Вміст хондроїтин-4-сульфатів (ГАГ<sub>II</sub>) та інших високосульфатованих гексозаміногліканів (ГАГ<sub>III</sub>) був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим у дітей I і II груп на відміну від аналогічних показників дітей III групи.

Аналіз процесів моделювання КТ за активністю лужної фосфатази показав, що в дітей з інтенсивним ростовим спуртом її вміст був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж в осіб I і III груп. Вірогідних відмінностей активності лужної фосфатази в дітей II групи з нормальними показниками МЩКТ і її зниженням не спостерігалось. У дітей I і III груп активність лужної фосфатази була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ) при низьких значеннях МЩКТ (табл. 4).

Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідний ( $p < 0,05$ ) зв'язок між активністю лужної фосфатази і МЩКТ ( $r_s = -0,27$  і  $r_s = -0,34$ ) у дітей I і III груп, тоді як у дітей II групи подібного зв'язку між показниками не було виявлено ( $r_s = 0,06$ ).

Таблиця 1. Показники зросту дітей у групах залежно від статі, см

Групи	Дівчатка	Хлопчики
I (n = 50)	$154,68 \pm 9,45$	$160,40 \pm 12,51$
II (n = 46)	$169,42 \pm 4,50$	$166,47 \pm 5,37$
III (n = 109)	$158,11 \pm 9,63$	$157,17 \pm 15,47$

Таблиця 2. Середні показники рівня 25(OH)D у дітей залежно від показників мінеральної щільності кісткової тканини, нмоль/л

МЩКТ	Група I	Група II	Група III
Показник $Z > -2$ SD	$42,43 \pm 6,30$	$45,47 \pm 4,69$	$42,91 \pm 9,10$
Показник $Z \leq -2$ SD	$39,04 \pm 11,84$	$45,68 \pm 5,48$	$36,73 \pm 8,94$

## Обговорення

Недостатність і дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою всіх країн світу незалежно від характеристик навколишнього середовища, інтенсивності режиму інсоляції, матеріально-соціальних умов. Дослідження щодо їх асоціації з різноманітними патологічними станами, хворобами, ментальним розвитком тощо проводиться майже в кожній країні світу. Одне з недавніх досліджень, яке проводилось в Єгипті у 2021 р. серед 572 дітей 14–18 років, показало, що 94,8 % дітей мають дефіцит вітаміну D; 4,2 % — недостатність і тільки 1 % — нормальні значення [20]. В Україні дефіцит вітаміну D мають 92 % школярів і 81 % дорослого населення [9]. Дефіцит вітаміну D спостерігається у 87,0 % дітей із середнім показником 34,20 нмоль/л; недостатність вітаміну D — у 10,0 % дітей із середнім показником 64,50 нмоль/л, і лише у 3 % дітей рівень вітаміну D має показники у межах норми із середнім показником 79,50 нмоль/л [21]. Подібні рівні забезпеченості вітаміном D з невеликими зсувами в ту чи іншу сторону спостерігаються в усіх країнах незалежно від географічного поясу. При цьому залишається відкритим питання, чому саме населення всіх країн страждає від дефіциту цього вітаміну і як можливо покращити цю ситуацію.

Оцінка статусу вітаміну D в обстежених нами дітей виявила його дефіцит у 82,0 % дітей I групи, 86,96 % обстежених II групи і 83,5 % дітей III групи. При цьому в дітей без ростового спурту встановлено позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D і МЩКТ, тоді як у дітей з ростовим спуртом цієї залежності виявлено не було.

Крім того, слід зазначити, що метаболічні захворювання опорно-рухового апарату посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності населення багатьох країн світу, зокрема серед дитячого населення. У деяких регіонах вони знаходяться майже на рівні з онкологічними захворюваннями й порушеннями з боку серцево-судинної системи [22]. У проведеному нами дослідженні встановлено зниження показників МЩКТ за даними УЗД у 48,0 % I групи, 60,87 % дітей II групи і 39,45 % осіб III групи, при цьому вірогідно більш часто зниження МЩКТ мали діти з інтенсивним ростовим спуртом

( $p < 0,05$ ). При цьому в групі дітей без ростового спурту виявлено позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D і МЩКТ ( $r_s = 0,4$ ), тоді як у дітей з ростовим спуртом цієї залежності не виявлено.

Результати поданого дослідження також демонструють низьку МЩКТ у великій кількості дітей, особливо в період інтенсивного росту. Тому дуже важливо проводити профілактичні заходи, які будуть направлені на недопущення розвитку дефіциту чи недостатності вітаміну D і, як наслідок, зниження МЩКТ.

Аналіз рівнів загальних хондроїтинсульфатів у сироватці крові виявив їх вірогідно вищі показники в дітей I і II груп, що свідчить про нестабільність обмінних процесів у сполучній тканині в дітей у період другого ростового спурту. Крім того, у дітей III групи вміст загальних ГАГ у крові вірогідно перевищував відповідний показник дітей I і II груп. Оцінка фракційного складу ГАГ виявила вірогідне збільшення рівня хондроїтин-6-сульфатів у дітей II групи як з нормальними значеннями МЩКТ, так і зі зниженням МЩКТ, тоді як рівень хондроїтин-4-сульфатів та інших високосульфатованих гексозаміногліканів був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим у дітей I і II груп на відміну від аналогічних показників дітей III групи. Отже, зменшення вмісту цих фракцій свідчить про напруженість процесів моделювання КТ у дітей під час другого ростового спурту, що в сукупності зі збільшенням рівня хондроїтин-6-сульфату в дітей II групи підтверджує активність процесів у КТ саме в осіб, які мають інтенсивний ростовий спурт.

Оцінка активності лужної фосфатази продемонструвала, що в дітей з інтенсивним ростовим спуртом її рівень був вірогідно вищим, ніж в осіб I і III груп, при цьому в цих групах активність лужної фосфатази була вірогідно вищою при низьких значеннях МЩКТ. Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідний зв'язок між активністю лужної фосфатази і МЩКТ у дітей I і III груп, що свідчить про наявність метаболічних змін, які характеризують процеси резорбції КТ в осіб з зниженою МЩКТ. У дітей II групи зв'язку між даними показниками не виявлено, що підтверджує виражену актив-

**Таблиця 3. Показники обміну глікозаміногліканів у сироватці крові залежно від мінеральної щільності кісткової тканини**

Групи	Хондроїтин-сульфати, г/л	ГАГ, од.	Фракції ГАГ, од.			
			I	II	III	
I	Показник $Z > -2 SD$	$0,14 \pm 0,05$	$9,86 \pm 0,81$	$5,80 \pm 0,26$	$2,98 \pm 0,31$	$1,41 \pm 0,17$
	Показник $Z \leq -2 SD$	$0,14 \pm 0,05$	$9,97 \pm 1,12$	$6,54 \pm 0,31$	$2,31 \pm 0,17$	$1,23 \pm 0,23$
II	Показник $Z > -2 SD$	$0,14 \pm 0,01$	$10,21 \pm 0,67$	$6,91 \pm 0,30$	$2,36 \pm 0,26$	$1,34 \pm 0,21$
	Показник $Z \leq -2 SD$	$0,14 \pm 0,03$	$9,91 \pm 0,57$	$6,87 \pm 0,35$	$2,20 \pm 0,20$	$1,09 \pm 0,19$
III	Показник $Z > -2 SD$	$0,06 \pm 0,02$	$12,13 \pm 0,18$	$5,72 \pm 0,11$	$3,71 \pm 0,09$	$2,97 \pm 0,07$
	Показник $Z \leq -2 SD$	$0,11 \pm 0,03$	$11,40 \pm 0,89$	$6,36 \pm 0,45$	$2,62 \pm 0,24$	$2,47 \pm 0,04$

**Таблиця 4. Вміст лужної фосфатази в крові з урахуванням МЩКТ, од/л**

МЩКТ	Група I	Група II	Група III
Показник $Z > -2 SD$	$274,6 \pm 149,9$	$384,9 \pm 194,9$	$292,7 \pm 180,5$
Показник $Z \leq -2 SD$	$340,2 \pm 151,4$	$387,9 \pm 147,9$	$350,6 \pm 174,5$

ність процесів моделювання КТ у період інтенсивного росту, яка, в свою чергу, призводить до розвитку транзитного зниження МЩКТ, що підтверджується даними УЗД і ДРА.

**Обмеженнями даного дослідження** є невеликий об'єм вибірки, а також неможливість провести всім обстеженим дітям рентгенівську денситометрію для точної верифікації діагнозу.

## Висновки

Частка дефіциту й недостатності вітаміну D у дітей шкільного віку, які брали участь у дослідженні, становила 100 % і не залежала від наявності й інтенсивності другого ростового спурту. У період другого ростового спурту встановлено вірогідно більш часте зниження показників МЩКТ, яке залежало від його інтенсивності, не залежало від статусу вітаміну D і супроводжувалось змінами білкової складової кісткової тканини.

У період другого ростового спурту в розвитку порушень мінералізації КТ відіграє роль не тільки дефіцит вітаміну D, але й активність процесів моделювання КТ і можливість організму забезпечити адекватний рівень речовин для її побудови.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** *Фролова Т.В.* — розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування тексту статті; *Осман Н.С.* — обстеження дітей, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; *Стенкова Н.Ф.* — збір матеріалу, редагування тексту статті; *Терещенкова Н.Ф.* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; *Сіняєва І.Р.* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; *Сенаторова А.В.* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; *Амаш А.Г.* — обстеження дітей, аналіз отриманих результатів.

**Інформація щодо фінансування.** Робота виконувалась згідно з планом науково-дослідної роботи педіатричних кафедр Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації: 0120U102471, зі спеціальності 228 «Педіатрія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», термін виконання: 2019–2022 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є Міністерство охорони здоров'я України.

## Список літератури

1. Moreira C.A., Dempster D.W., Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone — Histogenesis, Growth and Remodeling. 2019 Jun 5. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000. PMID: 25905372.
2. Радутна О.А. Остеопенічний синдром у дітей. Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку: матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф.: зб. наук. праць. Переяслав-Хмельницький, 2019. 54. 276-279. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/10355>.

3. Hensley A.P., McAlinden A. The role of micro-RNAs in bone development. *Bone*. 2021. 143. 115760. doi: 10.1016/j.bone.2020.115760. PMID: 33220505; PMCID: PMC8019264.

4. Горобец А.А. Витамины и микроэлементы как специфические регуляторы физиологических и метаболических процессов в организме детей и подростков. *Перинатология и педиатрия*. 2019. 4(80). 75-92. doi: 10.15574/PP.2019.80.75.

5. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep)*. 2007. (158). 1-235. PMID: 18088161. PMCID: PMC4781354.

6. Courbebaisse M., Cavalier E. Vitamin D in 2020: An Old Pro-Hormone with Potential Effects beyond Mineral Metabolism. *Nutrients*. 2020. 12(11). 3378. doi: 10.3390/nu12113378. PMID: 33153017; PMCID: PMC7692961.

7. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev*. 2019. 40(4). 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.

8. Павлишин Г.А., Шульгай А.М. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018. 1. 25-31. doi: 10.11603/24116-4944.2018.1.8800.

9. Тяжка О.В., Сельська З.В. Проведення скринінгу серед здорових дітей та дітей з алергічними захворюваннями на виявлення вітамін-D дефіциту. *Перинатология и педиатрия*. 2014. 2. 34-36. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology\\_2014\\_2\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2014_2_10).

10. Salerno G., Ceccarelli M., de Waure C et al. Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study. *Ital. J. Pediatr*. 2018. 44(1). 86. doi: 10.1186/s13052-018-0527-4. PMID: 30053889; PMCID: PMC6062984.

11. Brito A., Cori H., Olivares M. et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr. Bull*. 2013. 34(1). 52-64. doi: 10.1177/156482651303400107. PMID: 23767281.

12. Holten-Andersen M.N., Haugen J., Oma I., Strand T.A. Vitamin D status and its determinants in a paediatric population in Norway. *Nutrients*. 2020. 12(5). 1385. doi: 10.3390/nu12051385. PMID: 32408637; PMCID: PMC7285155.

13. Martínez R.I., García R.R., Calmarza P. et al. Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutr. Hosp*. 2021. 38(6). 1155-1161. doi: 10.20960/nh.03606. PMID: 34431303.

14. Ohta H. Growth spurts of the bone from infancy to puberty. *Clinical Calcium*. 2019. 29(1). 9-17. PMID: 30590354.

15. Бекетова Г.В., Поворознюк В.В., Сиваченко Ю.В. Фактори, що впливають на досягнення піку кісткової маси у дітей та підлітків, як основи профілактики остеопорозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2018. 30. 480-491.

16. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», наказ МОЗ

України від 27.04.2016. [https://zakononline.com.ua/documents/show/89079\\_\\_682282](https://zakononline.com.ua/documents/show/89079__682282).

17. Di Iorgi N., Maruca K., Patti G., Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 32(4). 477-498. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.002. PMID: 30086870.

18. Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019. <https://www.iscd.org>.

19. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013. 64(4). 319-327. doi: 10.5603/ep.2013.0012. PMID: 24002961.

20. Sherief L.M., Ali A., Gaballa A. et al. Vitamin D status and healthy Egyptian adolescents: Where do we stand? *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(29). e26661. doi: 10.1097/MD.00000000000026661. PMID: 34398026; PMCID: PMC8294863.

21. Поворознюк В.В., Паньків І.В. Статус вітаміну D у населення Буковини і Прикарпаття залежно від місця проживання над рівнем моря. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2016. 2(22). 7-10. doi: 10.22141/2224-1507.2.22.2016.75755

22. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн (частина 1). *Здоров'я дитини*. 2018. 13(1). 1-11. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2018\\_13\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_1_3).

Отримано/Received 17.10.2022

Рецензовано/Revised 24.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 31.10.2022 ■

#### Information about authors

T. Frolova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [tv.frolova@knmu.edu.ua](mailto:tv.frolova@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>

N. Osman, assistant at the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [ns.osman@knmu.edu.ua](mailto:ns.osman@knmu.edu.ua); contact phone: +380(67)2652562; <https://orcid.org/0000-0002-8621-4389>

N. Stenkova, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [nf.stenkova@knmu.edu.ua](mailto:nf.stenkova@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0002-7784-6747>

I. Tereshchenkova, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [ii.tereshchenkova@knmu.edu.ua](mailto:ii.tereshchenkova@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0002-4842-0878>

I. Siniayeva, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [ir.siniayeva@knmu.edu.ua](mailto:ir.siniayeva@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0003-4588-0227>

A. Senatorova, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [av.senatorova@knmu.edu.ua](mailto:av.senatorova@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0003-0173-3057>

A. Amash, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatrics 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [ah.amash@knmu.edu.ua](mailto:ah.amash@knmu.edu.ua); <https://orcid.org/0000-0001-5510-100X>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information on each author's contribution to the preparation of the article.** T.V. Frolova — development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing the text of the article; N.S. Osman — examination of children, analysis of the obtained results, statistical data processing, writing the article; N.F. Stenkova — collection of material, editing the text of the article; I.I. Tereshchenkova — collection of material, analysis of the obtained data; I.R. Siniayeva — collection of material, analysis of the obtained data; A.V. Senatorova — collection of material, analysis of the obtained data; A.H. Amash — examination of children, analysis of the obtained results.

**Information about funding.** The work was carried out in accordance with the plan of research work of the pediatric departments of Kharkiv National Medical University "Medical and biological aspects of adaptation of children with somatic pathology in modern conditions" (state registration number: 0120U102471, specialty 228 "Pediatrics", field of knowledge 22 "Health care", implementation period: 2019–2022). The institution financing the research is the Ministry of Health of Ukraine.

**T.V. Frolova, N.S. Osman, N.F. Stenkova, I.I. Tereshchenkova, I.R. Siniayeva, A.V. Senatorova, A.H. Amash**  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Peculiarities of the structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt

**Abstract. Background.** Bone health is relevant for patients of all age groups. Special attention is paid to childhood and adolescence, since it is during this period that bone mass is actively accumulated, which depends on the structural and functional state of the bone tissue of an adult. The purpose of this study was to determine the features of the structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt based on the analysis of markers of bone modeling, the level of 25(OH)D and the indicators of ultrasound densitometry and DXA. **Materials and methods.** 205 children aged 9–17 years were examined. They divided into three groups depending on the presence and intensity of growth spurts. Examination included: general clinical examination with an assessment of the levels of physical and sexual development, determine of the levels of 25(OH)D, glycosaminoglycans, chondroitin sulfates and alkaline phosphatase, ultrasound densitometry and DXA. **Results.** 83.9 % of children had vitamin D deficiency, 16.1 % of children had insufficiency. A decrease in BMD according to UD data was diagnosed in 48.0 % (n = 24) of children with growth spurt, in 60.87 % (n = 28) of children with intense growth spurt, and in 39.45 % (n = 43) of children without growth spurt. According to

DXA data, BMD reduction was confirmed in 56.25 % (n = 18) of 32 examined children: children with growth spurt — 38.9 % (n = 7), children with intense growth spurt — 50.0 % (n = 9), children without growth spurt — 11.1 % (n = 2). The level of chondroitin sulfates in children with growth spurt and intense growth spurt is significantly higher than in children without growth spurt, which indicates the instability of metabolic processes. At the same time, the level of total glycosaminoglycans is significantly lower in the group of children with growth spurt and intense growth spurt than in the group of children without growth spurt, which indicates the intensity of metabolic processes in children of these groups. **Conclusions.** 100 % of children had insufficiency and deficiency of vitamin D. A decrease in BMD is more often diagnosed in children during an intense growth spurt and does not have a reliable relationship with the level of vitamin D, in contrast to children without a growth spurt. Children with growth spurts and intense growth spurts had an imbalance in the level of chondroitin sulfates and glycosaminoglycans, which indicates the instability and activity of bone tissue growth processes.

**Keywords:** children; physical development; bone tissue; vitamin D; densitometry; glycosaminoglycans; chondroitin sulfates

УДК 616.72-002.772

## Нові можливості в лікуванні і профілактиці дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і ревматоїдного артриту

**Резюме.** Остеоартрит (ОА) периферичних суглобів та ревматоїдний артрит (РА) є серйозною медико-соціальною проблемою. Це обумовлено значною поширеністю даної патології серед населення, істотними матеріальними збитками внаслідок зниження і втрати працездатності хворих, значними витратами на лікування і реабілітацію. Для полегшення симптомів при лікуванні ОА та РА застосовуються нестероїдні протизапальні препарати, але вони не зупиняють імунний механізм руйнування суглобового хряща та навіть можуть негативно впливати на його стан. Тому для лікування цих захворювань доцільно призначати комплексні засоби, які зменшують не тільки запальне пошкодження хряща, але й діють за механізмом специфічної імуномодуляції. Меркана® Актив — новий натуральний препарат, добова доза якого містить такі активні інгредієнти, як рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії (NovaSOL® Curcumin Boswellia) — близько 1660 мг, неденатурований колаген II типу (UC-II®) — 40,0 мг та вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) — 15 мкг (що відповідає 600 МО). Завдяки багатокомпонентному складу Меркана® Актив справляє мультимодальну дію. Неденатурований колаген II типу позитивно впливає на функціональний стан суглобів за допомогою імунного механізму — доведено знижує запалення та біль у суглобах, покращує гнучкість та рухливість, гальмує руйнування суглобового хряща, стимулює синтез колагену та інших структурних компонентів хрящового матриксу, що сприяє оновленню суглобового хряща. Рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії, створений за патентованою технологією NovaSOL®, здатний справляти швидко та виражену протизапальну дію. Компоненти натуральних екстрактів куркуми та босвелії через низьку водорозчинність слабо всмоктуються. Особливістю технології NovaSOL® є міцелювання компонентів екстракту, що надає їм виражених амфіфільних (одночасно водо- та жиророзчинних) властивостей та в десятки — сотні разів збільшує їх біодоступність. Завдяки цьому у 185 разів збільшується біодоступність, у 455 разів — максимальна концентрація у крові куркуміну та у 56 разів збільшується біодоступність найбільш активного компонента екстракту босвелії — ацетил-11-кето-β-босвелієвої кислоти (АКВА). Вітамін D<sub>3</sub> регулює обмін фосфору і кальцію в організмі, покращує засвоєння необхідного для структури кісток кальцію, покращує тонус скелетних м'язів, який зазвичай знижений при остеоартриті та у людей старшого віку, а також бере участь у метаболізмі кісткової і хрящової тканини, що важливо для процесів їх відновлення. Було показано здатність вітаміну D зменшувати ерозію суглобового хряща, знижувати рівень матриксних металопротеїназ 9 та 13 з одночасним збільшенням рівня трансформуючого фактора росту (TGF-β1). Деякі клінічні дослідження продемонстрували зниження дискомфорту та покращення функції колінних суглобів при застосуванні вітаміну D. Усі компоненти Меркана® Актив взаємно доповнюють і підсилюють дію один одного. Ефективність і безпечність усіх компонентів препарату доведена численними дослідженнями, результати яких демонструють покращення клінічних проявів ОА та РА — зниження болю, скутості та покращення функції суглобів.

**Ключові слова:** остеоартрит; ревматоїдний артрит; колаген неденатурований II типу; екстракт босвелії; екстракт куркуми; вітамін D<sub>3</sub>

Остеоартрит (ОА) периферичних суглобів та ревматоїдний артрит (РА) становлять серйозну медико-соціальною проблему. Це обумовлено значною поширеністю даної патології серед населення, істотними матеріальними збитками унаслідок зниження і втрати працездатності хворих, значними витратами на лікування і реабілітацію [1].

Тенденція до старіння населення в усьому світі призводить до того, що кількість хворих на ОА неухильно зростає. За даними епідеміологічних досліджень встановлено, що ОА має місце у 10–12 % дорослого населення, у половини осіб старше 50 років наявні його клінічні та/або рентгенологічні симптоми. У віці старше 70 років рентгенологічні ознаки ОА знаходять

у 90 % жінок і 80 % чоловіків [2, 3]. В Україні поширеність ОА становить 2515,7 на 100 000, захворюваність — 423,1 у чоловіків і 558,8 у жінок на 100 000 населення. Поширеність РА становить 0,6–1,3 %, а щорічна захворюваність за останні роки зберігається на високому рівні — 0,02 % [4].

ОА та РА характеризуються високою частотою зниження працездатності, інвалідизацією в 8–21 % випадків [5, 6] і значним зниженням якості життя, що обумовлено больовим синдромом, обмеженням свободи пересування і втратою функціональної активності, а іноді і здатності до самообслуговування [7–9]. Щодо зниження якості життя хворих ці захворювання випереджають шлунково-кишкові, респіраторні та серцево-судинні хвороби. Разом з ішемічною хворобою серця, алкоголізмом, депресією і діабетом вони входять в число факторів, які найбільш часто обумовлюють тривале порушення здоров'я [10]. Фармакоеконімічні дослідження останніх років свідчать про високі витрати на лікування та реабілітацію таких пацієнтів. Тільки в США щорічно вони становлять 12,1 млрд доларів, у Великобританії — 733 млн фунтів стерлінгів [11]. Усе це обумовлює необхідність здійснення профілактики та надання своєчасної, ефективної та безпечної медичної допомоги пацієнтам з цими захворюваннями. Фармакотерапія ОА та РА до недавнього часу була спрямована більшою мірою на зменшення симптомів хвороби, ніж на її причини, основу лікування становили анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і стероїди. Однак побічні ефекти більшості цих лікарських препаратів змусили переглянути показання до їх широкого призначення хворим на остеоартрит і ревматоїдний артрит і сприяли розробці засобів, здатних контролювати перебіг хвороби [12, 13]. До таких засобів відноситься Меркана® Актив, яка має у своєму складі рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії (NovaSOL® Curcumin Boswellia), запатентований колаген неденатурований II типу (UC-II®), вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол). Компоненти Меркана® Актив мають виражені протизапальні властивості, взаємно доповнюють і підсилюють дію один одного, тим самим сприяють зменшенню болю, гальмуванню руйнації суглобового хряща та відновленню уражених структур, що входять до складу суглобів [14].

### ОА та РА: дефініція, етіологія і патогенез

Остеоартрит, або остеоартроз, — гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, у першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, навколосуглобових м'язів [15]. У зарубіжній літературі замість терміна «остеоартроз» використовують більш адекватний термін «остеоартрит», що підкреслює важливу роль запального компонента в розвитку і прогресуванні захворювання [16, 17].

Ревматоїдний артрит — хронічне системне імуніопосередковане запальне захворювання з переважним

ураженням периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту, що супроводжується проліферацією синовіоцитів і ангиогенезом [4].

До основних причин, що сприяють розвитку ОА, належать генетичні (немодифіковані) фактори: жіноча стать, дефекти і мутації (COL2A1) гена колагену II типу (синдром Стиклера), етнічна приналежність, вроджені захворювання кісток і суглобів; потенційно модифіковані (придбані) фактори: літній вік, надлишкова маса тіла, зниження рівня естрогенів, особливо у жінок у постменопаузі, порушення розвитку або придбані захворювання кісток і суглобів, операції на суглобах, травми суглобів; фактори зовнішнього середовища: професійні особливості, навантаження на суглоби і заняття спортом [18, 19].

Унаслідок впливу одного або декількох етіологічних факторів на суглобовий хрящ виникають порушення обміну і синтетичної активності хондроцитів, а також фізико-хімічні пошкодження його матриксу, який складається з колагену (70 %) і протеогліканів (30 %) [20]. Протеоглікани мають гідрофільні глікозаміногліканові ланцюги, які утворюють зв'язки з молекулами води і забезпечують компресійну стійкість хряща. Колагенові волокна представлені переважно волокнами II типу (90 %), які за рахунок утворення міцних ковалентних міжмолекулярних зв'язків формують у матриксі полімерні мережі, забезпечуючи міцність і розтягнення хряща.

В основі порушення метаболізму хряща при остеоартриті лежить зменшення кількості і зміна якості протеогліканів основної речовини хряща, що забезпечують стабільність структури колагенової мережі [21]. Крім того, спостерігається недостатнє утворення або посилений катаболізм компонентів хрящової тканини, у результаті чого розвивається деструкція хряща з втратою матриксом глікозаміногліканів, хондротинсульфату, кератансульфату і гіалуронової кислоти. Відзначається зменшення розміру молекул протеогліканів, у результаті чого вони стають здатними виходити з матриксу хряща [22]. Змінені і дрібні протеоглікани поглинають воду, але не можуть міцно її утримувати. Надлишкова вода поглинається колагеном, який набухає і розволокнюється, що веде до зниження резистентності хряща [23].

При пошкодженні хондроцитів спостерігається вироблення ними непритаманного для нормальної хрящової тканини колагену — короткого колагену, що не утворює фібрил [24, 25]. Крім того, вивільнюються продукти розпаду колагену, які індукують утворення антитіл з формуванням локального запального процесу [26, 27]. У свою чергу, комплекс антиген — антитіло діє на макрофаги в синовіальній мембрані. Це сприяє виділенню великої кількості медіаторів запалення: кисневих радикалів, простагландинів, лейкотрієнів і інтерлейкінів, які активують матриксні металопротеїнази, що також мають пошкодуючу дію та руйнують хондроцити та хрящовий матрикс. Унаслідок цього виникає реактивний синовіт. Запалена синовіальна обо-

лонка також виділяє біологічні медіатори запалення, що підтримують синовіт і сприяють деструкції хряща. Так утворюється замкнуте коло запальної реакції [13, 23, 28]. Прозапальні цитокини підвищують функціональну активність клітин субхондральної кістки і остеокластичну резорбцію. Це призводить до ущільнення суглобової поверхні кісток з утворенням ділянок ішемії, склерозу, кіст і компенсаторним розростанням кісткової тканини. При цьому прогресування ОА набуває необоротного характеру [29].

При РА невідомий етіологічний фактор викликає первинну імунну реакцію у вигляді утворення антитіл (IgG). З невідомих причин вони трансформуються і перетворюються на автоантигени, які в умовах імунодефіциту Т-супресорів ініціюють вироблення В-лімфоцитами антитіл груп IgM, IgA, IgG (ревматоїдні фактори). Ці ревматоїдні фактори з автоантигеном утворюють циркулюючі імунні комплекси, що осідають у синовіальній оболонці суглобів і викликають підвищення активності медіаторів запалення, порушення мікроциркуляції, активацію хемотаксису лейкоцитів [4].

Нестероїдні протизапальні препарати найбільш часто застосовуються для полегшення симптомів при лікуванні ОА та РА, але вони не впливають на імунний механізм руйнування хряща. Тому для лікування цих захворювань доцільно призначати комплексні засоби, які не тільки зменшують запальне пошкодження хряща, але й мають механізми специфічної імуномодуляції [28].

### Нові можливості впливу на ланки патогенезу ОА та РА

Меркана® Актив — новий натуральний препарат, добова доза якого містить такі активні інгредієнти, як рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії (NovaSOL® Curcumin Boswellia) — близько 1660 мг, неденатурований колаген II типу (UC-II®) — 40,0 мг та вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) — 15 мкг (що відповідає 600 МО). Завдяки багатоконпонентному складу Меркана® Актив справляє мультимодальну дію.

Неденатурований колаген II типу позитивно впливає на функціональний стан суглобів за допомогою імунного механізму дії — доведено знижує запалення та біль у суглобах, покращує гнучкість та рухливість, гальмує руйнацію суглобового хряща, стимулює синтез колагену та інших структурних компонентів хрящового матриксу, що сприяє оновленню суглобового хряща [30].

Рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії, створений за патентованою технологією NovaSOL®, має швидку та виражену протизапальну дію. Компоненти натуральних екстрактів куркуми та босвелії через низьку водорозчинність погано всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та мають низьку біодоступність. Особливістю технології NovaSOL® є міцелювання компонентів екстракту, що надає їм виражених амфіфільних (водо- та жиророзчинних) властивостей та в десятки — сотні разів збільшує їх біодоступність. Завдяки цьому у 185 разів збільшується біодоступність куркуміну [31] та у 56 разів збільшується біодоступність

найбільш активного компонента екстракту босвелії — ацетил-11-кето-β-босвелієвої кислоти (АКВА) [32].

Вітамін D<sub>3</sub> регулює обмін фосфору і кальцію в організмі, покращує засвоєння необхідного для структури кісток кальцію, покращує тонус скелетних м'язів, який зазвичай знижений при остеоартриті та у людей старшого віку, бере участь у метаболізмі кісткової і хрящової тканини, що важливо для процесів їх відновлення. Було показано здатність вітаміну D зменшувати ерозію суглобового хряща, знижувати рівень матриксних металопротеїназ 9 та 13 з одночасним збільшенням рівня TGF-β1. Деякі клінічні дослідження продемонстрували зниження дискомфорту та покращення функції колінних суглобів при застосуванні вітаміну D [33]. Усі компоненти Меркана® Актив доповнюють і підсилюють дію один одного.

### Роль неденатурованого колагену II типу (UC-II®) в лікуванні ОА та РА

Колаген II типу — це основний білок суглобового хряща, який утворює його структуру і служить опорою для інших колагенів і неколагенових білків. Молекула колагену являє собою лівозакручену спіраль з трьох α-ланцюгів, кожна з яких містить тріаду амінокислот, у якій третя амінокислота — гліцин, друга — пролін або лізин, перша — будь-яка інша амінокислота, крім трьох наведених [34]. З молекул колагену формуються колагенові волокна, що утворюють мережу, де більш товсті філаменти знаходяться в глибоких шарах, а більш тонкі — горизонтально в поверхневому шарі. Це забезпечує підтримку форми і обсягу суглобового хряща, а також чинить опір деформуючим силам, які впливають на нього. Тому руйнування колагену може відігравати провідну роль у прогресуванні хвороби [35]. Неденатурованим (нативним) колагеном II типу вважають колаген зі збереженою структурою у вигляді потрійної спіралі. Ця складна, жорстка структура не руйнується під впливом травних ферментів і має особливі біологічно активні властивості, які принципово відрізняються від властивостей гідролізованого (частково зруйнованого або денатурованого) колагену [36].

Механізм дії неденатурованого колагену II типу (UC-II®) пов'язаний з феноменом оральної толерантності [37], перший опис якої був наданий Н.Г. Wells і Т.В. Osborne в 1911 році. Оральна толерантність — одна з форм периферичної толерантності, яка являє собою стан специфічного пригнічення клітинної і гуморальної імунної відповіді на антигени, що надійшли, як правило, пероральним шляхом. Вважається, що даний феномен є захисним механізмом, який запобігає розвитку реакцій гіперчутливості на «безпечні» антигени їжі і бактерії мікробіоти кишечника [38]. Головна роль у формуванні оральної толерантності належить інтестинальній імунній системі, яка поділяється на індуктивну і ефекторну. Індуктивна включає пейєрові пляшки та ізольовані лімфоїдні фолікули (GALT — лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником), власну пластинку слизової оболонки (lamina propria) та мезентеріальні лімфатичні вузли; ефекторна — епітелій кишечни-



ка, а також *lamina propria*, де розташовані активовані Т-клітини і плазматичні клітини, що секретують антигена. В індуктивну зону антигени надходять з просвіту кишечника через спеціалізовані М-клітини GALT-системи або за допомогою дифузії і транцитозу. Надалі антигени поглинаються дендритними клітинами. Ключову роль у розвитку оральної толерантності відіграють CD103<sup>+</sup>-дендритні клітини власної пластинки слизової оболонки, які фагоцитують антигени, а потім мігрують у мезентеріальні лімфатичні вузли. У мезентеріальних лімфатичних вузлах CD103<sup>+</sup>-дендритні клітини продукують ретиноеву кислоту, яка індукує експресію кишкових хомінгових рецепторів  $\alpha 4\beta 7$ -інтегринів і С-С хемокинового рецептора 9 на антигенспецифічних Т-клітинах, а також сприяє TGF- $\beta$ -залежному диференціюванню наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин в Foxp3<sup>+</sup>-індукованих регуляторних Т-клітинах. Т-регуляторні клітини мігрують у власну пластинку слизової оболонки, де пригнічують розвиток імунної відповіді шляхом інгібування проліферації Т-клітин [39].

Крім того, регуляторні Т-лімфоцити (Т-регулятори) продукують протизапальні цитокини, такі як інтерлейкін-10 (IL-10), інтерлейкін-4 (IL-4) та TGF- $\beta$  [44]. Ці цитокини здатні проникати у синовіальну рідину суглоба через кровеносну систему синовіальної оболонки та субхондральної кістки, пригнічувати запалення та покращувати метаболізм хрящової тканини. IL-10 чинить вплив на рецептори макрофагів і синовіоцитів, інгібуючи вивільнення інтерлейкіну-1 (IL-1). TGF- $\beta$  стимулює синтез матриксу хряща шляхом пригнічення катаболічної активності хондроцитів і активації анаболічної функції та проліферації хондроцитів. IL-10 і TGF- $\beta$  сприяють збільшенню продукції IL-4. Це сприяє перемицанню метаболізму хондроцитів у бік синтезу компонентів міжклітинного матриксу.

Повторне та низькодозоване введення неденатурованого колагену II типу змушує Т-хелперні клітини розпізнавати епітопи антигена, викликаючи початкову м'яку імунну відповідь, а потім поступово розвиваючи оральну толерантність. Тим самим досягається послаблена імунна відповідь проти колагену II типу [28].

Доцільність використання неденатурованого колагену II типу для комплексного впливу на проблеми із суглобами показана в доклінічних і подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях не тільки порівняно з плацебо, але й порівняно з глюкозаміном і хондроїтином.

На тваринних моделях остеоартриту продемонстровано, що після впливу пошкоджуючого фактора застосування неденатурованого колагену призводить до збереження цілісності губчастої речовини кістки, підвищення здатності витримувати навантаження вагою, зменшення формування остеофітів та гальмування руйнації хряща [39]. В іншій роботі, також проведеної на щурах, було показано, що прийом неденатурованого колагену II типу протягом 13 днів сприяє вірогідно значимому зниженню рівня СТХ-II (маркера деструкції хряща) в плазмі і сечі, а також підвищенню порогу больової чутливості [40]. В іншому дослідженні

було продемонстровано, що прийом щурами Sprague-Dawley неденатурованого колагену II типу у дозі 10, 20 або 40 мкг/кг призводить до пригнічення вторинних запальних реакцій, зниження рівнів IL-2, IL-17 і Т-хелперів, які продукують IL-17, підвищення IL-4, TGF- $\beta$  і Т-регуляторів [41, 42]. У дослідженні С. Orhan et al. доведено, що призначення UC-II<sup>®</sup> призводить до інгібування простагландину PGE2 на 19,6 % та зниження експресії IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ЦОГ-2, MCP-1, NF- $\kappa$ B, MMP-3, що корисне для полегшення запалення і зменшення болю в суглобах при ОА та РА [41]. У дослідженні D. Bagchi et al. [43] продемонстровано, що невеликі дози перорального неденатурованого колагену II типу, на відміну від денатурованого колагену, ефективно дезактивують атаку Т-кілерів, зменшують біль та запалення.

У 2017 році Bagi et al. [39], вивчаючи здатність UC-II<sup>®</sup> запобігати руйнуванню суглобового хряща на мишачих моделях посттравматичного ОА, отримали результати, які довели, що застосування неденатурованого колагену II типу одразу після травми поліпшує механічну функцію колінного суглоба й уповільнює дегенерацію суглобового хряща. Це свідчить про можливий структурно-модифікуючий ефект UC-II<sup>®</sup>. У групі UC-II<sup>®</sup> на гістологічних зрізах хряща великогомілкової кістки із забарвленням сафраніном було відмічене зменшення втрати хряща та утворення детриту порівняно з групою без лікування. Крім того, на 3D-зображенні епіфіза великогомілкової кістки в групі без лікування було чітко видно сформований остеофіт досить великих розмірів, тоді як у групі UC-II<sup>®</sup> розміри остеофіту були значно меншими.

Ефективність і безпека неденатурованого колагену II типу (UC-II<sup>®</sup>) доведені в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, у яке було включено 55 добровольців (Lugo J.P. et al., 2013). Учасники дослідження не страждали на остеоартрит, проте відчували дискомфорт у колінних суглобах при значному фізичному навантаженні. Випадковим чином їх розділили на дві групи: перша (n = 27) протягом чотирьох місяців отримувала неденатурований колаген II типу (UC-II<sup>®</sup>) в дозі 40 мг, друга (n = 28) — плацебо. Ефективність терапії оцінювали за ступенем згинання та розгинання колінних суглобів, а також часу виникнення дискомфорту в колінних суглобах при навантаженні (степміл-тест). У групі UC-II<sup>®</sup> відзначено статистично значуще поліпшення розгинання в колінних суглобах порівняно з групою плацебо (p = 0,011). Крім того, зафіксовано значуще поліпшення розгинання в колінних суглобах щодо вихідних даних (p = 0,002). Час між початком фізичного навантаження і виникненням дискомфорту в колінних суглобах також збільшився (p = 0,019). У групі плацебо статистично вірогідної різниці не виявлено. За час прийому препарату побічні ефекти терапії не зареєстровані [44].

У дослідженні, проведеному М.А. Azeem et al. [45], оцінювалася ефективність та безпека використання неденатурованого колагену II типу у 100 пацієнтів з

остеоартритом колінного суглоба. Протягом 120 днів усі пацієнти отримували 40 мг UC-II®. Результати дослідження підтверджувалися за допомогою функціонального індексу Лекена (LFI), візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) та індексу WOMAC. При призначенні неденатурованого колагену II типу (UC-II®) було продемонстровано значне поліпшення функції колінного суглоба та зменшення болю і скутості, що супроводжувалося зниженням загального бала за шкалою WOMAC, LFI та ВАШ.

У неінтервенційному дослідженні A. Mehra et al. [46] вивчався вплив неденатурованого колагену II типу на перебіг остеоартриту. У дослідженні взяв участь 291 пацієнт з ОА колінного суглоба. Зареєстрованих пацієнтів спостерігали на 30-й день (відвідування 2), на 60-й день (відвідування 3) і на 90-й день (відвідування 4). Ефективність оцінювалася за індексом WOMAC і за ВАШ при кожному відвідуванні. Безпеку оцінювали за частотою передбачуваних небажаних явищ (НЯ) та аномальними лабораторними параметрами. Лікування неденатурованим колагеном II типу було пов'язане зі значним зниженням показників WOMAC ( $p < 0,0001$ ) і ВАШ ( $p < 0,0001$ ) порівняно з вихідним рівнем до 90-го дня. Спостерігалось зниження показників за шкалою WOMAC-більш з  $9,6 \pm 3,9$  на 30-й день до  $7,8 \pm 4,1$  і  $6,7 \pm 4,9$  на 60-й і 90-й день відповідно. Показник WOMAC-скутість становив  $4,2 \pm 2,2$  на 30-й день,  $3,2 \pm 1,9$  на 60-й день і  $2,5 \pm 2,1$  на 90-й день. Показник фізичної функції покращився з  $39,2 \pm 15,4$  на 30-й день до  $36,6 \pm 16,4$  на 60-й день і  $33,8 \pm 17,9$  на 90-й день. НЯ під час лікування спостерігалися у 4,47 % пацієнтів. Жодне з НЯ не було серйозним і не призвело до виключення пацієнтів з дослідження. Таким чином, дані цього дослідження свідчать про те, що UC-II® є безпечним і ефективним при лікуванні ОА в звичайній клінічній практиці. Його споживання пов'язане зі зменшенням болю, скутості і поліпшенням функціональної рухливості пацієнтів, що може значно поліпшити їх якість життя. З огляду на недоліки при тривалому застосуванні НПЗП, UC-II® може потенційно заповнити терапевтичну прогалину в лікуванні ОА, будучи більш безпечним терапевтичним варіантом, який потенційно зупиняє патогенез захворювання за допомогою унікального механізму.

D.C. Crowley і співавт. порівнювали ефективність комбінації хондроїтин/глюкозамін і неденатурованого колагену II типу у 52 хворих на остеоартрит. Їх рандомізували на дві групи. Протягом трьох місяців перша група отримувала 40 мг/добу неденатурованого колагену II типу (UC-II®), друга — 1200 мг/добу хондроїтину сульфату з 1500 мг/добу глюкозаміну гідрохлориду. У групі UC-II® зареєстровано більше зниження індексу вираженості ОА за шкалою WOMAC, ніж у групі пацієнтів, які отримували комбінацію глюкозаміна з хондроїтином (33 vs 14 %). У групі лікування комбінацією глюкозаміну з хондроїтином додаткового знеболювання потребували 23 із 26 пацієнтів після першого місяця лікування (11,5 %), у той час як у групі UC-II® необхідність у додатковому знеболюванні була відсутня у

69,2 % пацієнтів вже після першого місяця прийому. Крім цього, у хворих, які отримували неденатурований колаген II типу, значно підвищилася толерантність до фізичного навантаження порівняно з тими, які приймали хондроїтин і глюкозамін. Між групами не було вірогідної різниці щодо несприятливих реакцій [47].

У мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному J.P. Lugo і співавт. (2016), порівнювалася ефективність неденатурованого колагену II типу (UC-II®) в дозі 40 мг/добу, плацебо і комбінації глюкозаміну гідрохлориду в дозі 1500 мг/добу з хондроїтину сульфатом у дозі 1200 мг/добу (ГГ + ХС) у 191 пацієнта з гонартрозом. Тривалість лікування становила 6 місяців. Як первинну кінцеву точку вибрано зміну загального індексу WOMAC, вторинну кінцеву точку — зміну функціонального індексу Лекена, ступеня болю за візуальною аналоговою шкалою, балів за підшкалами WOMAC. Через 6 місяців у групі хворих, які приймали UC-II®, спостерігали більш значне зниження загального бала за індексом WOMAC порівняно з хворими, які отримували плацебо (на 33 %) та комбінацію ГГ + ХС (на 21,4 %). Також в осіб, які приймали UC-II®, відзначалось вірогідне поліпшення за всіма підшкалами WOMAC: за підшкалою болю — на 41,2 % порівняно з групою плацебо та на 25 % — порівняно з групою ГГ + ХС; за підшкалою скутості — на 33,7 % краще за результати в групі плацебо та на 22,7 % — за результати в групі ГГ + ХС; за підшкалою фізичної функції — на 30,1 % краще за результати в групі плацебо та на 19,7 % — за результати в групі ГГ + ХС. Крім того, UC-II® значно зменшував потребу в знеболювальних засобах: 17,5 % хворих у групі UC-II® потребували додаткового знеболювання за весь період спостереження, тоді як у групі плацебо — 48,3 %, а в групі ГГ + ХС — 32,3 %. У групі UC-II® було досягнуто зниження потреби в знеболюючих препаратах на 61 % порівняно з початковим рівнем. Протягом усього періоду спостереження вірогідної різниці в ефективності між плацебо і ГГ + ХС не спостерігалось. Таким чином, було доведено вірогідно вищу ефективність UC-II® порівняно з комбінацією ГГ та ХС [48].

У систематичному огляді G. Nonvo et al., що включав 16 доклінічних і 25 клінічних досліджень, вивчався вплив гідролізованого і неденатурованого колагену II типу на перебіг ОА. У більшості з них тривалість лікування варіювала від 3 до 6 місяців (найкоротша становила 1,4 місяця, а найдовша — 11 місяців). У доклінічних та клінічних дослідженнях *in vivo* були отримані висновки про сприятливий вплив похідних колагену (неденатурований колаген II типу та гідролізат) на ОА та відновлення хряща як при пероральному прийомі у вигляді дієтичних добавок, так і введених внутрішньосуглобово. Однак три з чотирьох доступних досліджень *in vitro*, усі з гідролізатом колагену, дійшли висновку, що гідролізати колагену, отримані з різних джерел і різної молекулярної маси, були або неефективними, або навіть шкідливими для хряща з ОА [43].

На підставі результатів проведених досліджень, що підтвердили безпеку неденатурованого колагену II

типу (UC-II®), Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США зареєструвало неденатурований колаген II типу як харчову добавку для профілактики і комплексної терапії остеоартриту [49].

У дослідженні M. Barnett et al. [50] була продемонстрована ефективність та безпечність неденатурованого колагену II типу при ревматоїдному артриті (РА). У ньому взяли участь 2274 пацієнти з активним РА, які були рандомізовані для отримання плацебо або 1 з 4 дозувань (20, 100, 500 або 2500 мкг/день) перорального неденатурованого курячого колагену II типу протягом 24 тижнів. Результати дослідження показали, що найбільш позитивні ефекти спостерігалися при дозі 20 мкг/день порівняно з плацебо (кумулятивний критерій Паулюса — 39 проти 19 %), а наявність сироваткових антитіл до колагену II типу на вихідному рівні передбачала кращу відповідь на терапію. Жодних побічних ефектів не спостерігалося.

У 24-тижневому сліпому подвійному рандомізованому дослідженні W. Wei et al. [51] проводилася оцінка ефективності та переносимості неденатурованого колагену II типу порівняно з метотрексатом при лікуванні ревматоїдного артрити. У дослідженні взяли участь 503 хворі на РА, які були поділені на дві групи: перша група (n = 326) отримувала неденатурований колаген II типу у дозі 100 мкг/день, друга (n = 177) — 10 мг метотрексату 1 раз/тиждень. У кожного пацієнта оцінювали клінічні симптоми: біль, ранкову скутість, кількість болючих і набряклих суглобів. Використовувалася анкета оцінки стану здоров'я (HAQ), досліджувалися такі лабораторні показники, як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (СРБ), з використанням стандартного тесту на вихідному рівні (0-й тиждень) і на 12-й і 24-й тижні. Крім того, на 0-й і 24-й тиждень визначали ревматоїдний фактор (РФ). Дослідження завершили 454 пацієнти (94,43 %). В обох групах спостерігалося статистично значуще зменшення болю, ранкової скутості, кількості болючих і набряклих суглобів, покращення стану здоров'я за HAQ. У групі метотрексату відзначалося зниження ШОЕ і СРБ. РФ не змінився в жодній із груп. Через 24 тижні 41,55 % пацієнтів у групі, яка отримувала неденатурований колаген II типу, і 57,86 % у групі метотрексату відповідали критеріям поліпшення Американської колегії ревматологів на 20 % (ACR-20), а 16,89 і 30,82 % пацієнтів відповідно — критеріям поліпшення на 50 % (ACR-50). Однак обидві частоти відповіді ACR-20 і ACR-50 в групі неденатурованого колагену II типу були нижчими, ніж у групі метотрексату, і ця різниця була статистично значущою (p < 0,05).

Скарги з боку шлунково-кишкового тракту були поширені в обох групах, але в групі неденатурованого колагену II типу побічних ефектів було менше і вони були більш слабкими, ніж у групі метотрексату. Різниця частоти небажаних явищ між двома групами була статистично вірогідною (P < 0,05).

Автори дослідження дійшли висновку, що неденатурований колаген II типу ефективний та безпечний при

лікуванні РА. Він чинить сприятливий вплив, контролюючи запальні реакції та індукуючи оральну толерантність у пацієнтів з РА.

### **Екстракт босвелії — важливий компонент Меркана® Актив з вираженою протизапальною активністю**

Екстракт босвелії, що входить до складу Меркана® Актив, отриманий зі смоли рослини босвелія зубчаста (*Boswellia serrata*). Компоненти смоли босвелії зубчастої відомі як потужні протизапальні та знеболюючі протиартритні засоби. Основними активними інгредієнтами *Boswellia serrata* є босвелієві кислоти, головними з яких є ацетил-11-кето-β-босвелієва кислота (АКВА), 11-кето-β-босвелієва кислота, α-босвелієва кислота, β-босвелієва кислота, ацетил-α-босвелієва кислота та ацетил-β-босвелієва кислота.

У численних дослідженнях було доведено, що ці кислоти здатні інгібувати низку основних ферментів запалення — 5-ліпоксигеназу, катепсин G та мікросомальну простагландин-Е-синтазу-1, а також транскрипційний ядерний фактор κВ (NF-κB) та кілька прозапальних цитокінів — фактор некрозу пухлини α (TNF-α), інтерлейкін-1β, інтерлейкін-2 та інтерлейкін-6. Крім того, босвелієві кислоти пригнічують активність нейтрофільної еластази — основної протеази, що забезпечує деградацію матриксу і підвищує проникність ендотелію для клітин — учасників запалення [52, 53].

АКВА є найактивнішою сполукою екстракту босвелії і являє собою потужний інгібітор 5-ліпоксигенази — ключового ферменту в біосинтезі лейкотрієнів з арахідонової кислоти в клітинному запальному каскаді. Вона викликає інгібування матриксної металопротеїнази-3, індукованої прозапальними цитокінами у первинних хондроцитах людини. При порівняльному аналізі різних досліджень *in vitro* та *in vivo* встановлено, що порівняно з іншими кислотами АКВА має більш сильну протизапальну дію і демонструє краще відновлення глікозаміногліканів у хондроцитах хряща [54].

Ця протизапальна дія опосередкована модуляцією імунної системи, що доведено в роботі S. Umar et al. [55] на моделі артрити у самців шурів Wistar, які протягом 21 дня отримували екстракт *Boswellia serrata* в дозах 100 і 200 мг/кг 1 раз на день.

Результати дослідження показали, що застосування екстракту босвелії призводить до значного зниження рівня таких біохімічних параметрів, як суглобова еластаза, перекисне окиснення ліпідів, глутатіон, каталаза, супероксиддисмутаза та оксид азоту. Крім того, відзначалося зниження рівня медіаторів запалення — IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ і PGE2 і підвищення рівня IL-10. Протективні ефекти екстракту босвелії на хрящ підтверджувалися клінічним і гістологічним поліпшенням стану суглобового хряща. Автори дослідження дійшли висновку, що протизапальні ефекти екстракту босвелії обумовлені її здатністю інгібувати прозапальні цитокіни і модулювати антиоксидантний

статус, що опосередковано модуляцією імунної системи [55].

У дослідженні A.G. Katta et al. [56] встановлено, що босвелієві кислоти є потужними селективними регуляторами глюкокортикоїдних рецепторів (GR). Вони активують мономерний GR шляхом транспресії, внаслідок чого він зв'язується з факторами транскрипції NF-κB і AP-1, тим самим запобігаючи посиленню регуляції експресії цільових генів, що кодують циклооксигеназу, NO-синтазу, фосфоліпазу A2, фактор некрозу пухлини, ICAM-1 і низку інших прозапальних білків. Така селективна регуляція глюкокортикоїдних рецепторів босвелієвими кислотами забезпечує їх виражену протизапальну дію і відсутність побічних ефектів, що може мати великий терапевтичний потенціал для використання екстракту босвелії при ОА і РА.

Усі ці ефекти екстракту босвелії мають велике значення для лікування дегенеративно-дистрофічних та запальних захворювань суглобів.

У дослідженні A.A. Vishal [57] оцінювалася ефективність та безпека екстракту босвелії у 60 пацієнтів з ОА колінних суглобів, які були розподілені на дві групи: I (n = 30) — прийому екстракту босвелії у дозі 50 мг 2 р/день і II (n = 30) — плацебо у тій же дозі. У кожного суб'єкта оцінювали біль і фізичну функцію з використанням стандартних інструментів (візуальна аналогова шкала болю, функціональний індекс Лекена й індекс WOMAC) на початку дослідження (0-й день), а також на 5, 15 і 30-й дні. Результати дослідження показали, що екстракт босвелії призвів до клінічно і статистично значущого поліпшення показників болю та фізичної функції у пацієнтів з ОА, що підтверджувалося зниженням болю за ВАШ на 49,1 %, індексу Лекена — на 34,4 %, болю за WOMAC — на 49,5 %, скутості за WOMAC — на 48,4 % та показників фізичної функції за WOMAC — на 45,2 %.

У метааналізі, проведеному G. Yu et al. [58], що включав 7 клінічних досліджень і 545 пацієнтів з ОА, була підтверджена ефективність екстракту босвелії. Порівняно з контрольною групою, яка отримувала плацебо, екстракт босвелії забезпечував зменшення болю за ВАШ на 8,33 мм, за шкалою WOMAC-біль на 14,22 бала. Також відзначалося зниження скутості в суглобах за WOMAC на 10,04 бала і поліпшення функції суглоба за WOMAC на 10,75 бала. На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що екстракт босвелії є ефективним і безпечним варіантом лікування пацієнтів з ОА. При цьому рекомендована тривалість лікування повинна становити не менше ніж 4 тижні.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні оцінювалася ефективність, безпека і переносимість екстракту *Boswellia serrata* у 30 пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів протягом восьми тижнів. Встановлено вірогідне зниження болю в колінних суглобах, збільшення обсягу згинання/розгинання, тривалості ходіння, зниження частоти виявлення рідини в колінному суглобі [59].

Ефективність *Boswellia serrata* в лікуванні ревматоїдного артриту [60] доведена у двох плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 81 пацієнта з РА. Було встановлено значне зменшення набряку та болю протягом 3 місяців.

### **Екстракт куркуми — протизапальна, антиоксидантна та імуномодулююча дія для лікування ОА та РА**

Екстракт куркуми, що входить до складу Меркана® Актив, отриманий з кореневища рослини куркума довга (*Curcuma longa*). Він містить різні складові, серед яких більш відомі куркумін, ефірні масла, δ-еландрен, цингіберен та сабінен. Однак найбільш вивченим, з точки зору використання у медицині, є куркумін, який має антиоксидантну, протизапальну, протидіабетичну та кардіопротекторну властивості.

Куркумін є найбільш активним інгредієнтом екстракту куркуми, що використовується як протизапальний та антиоксидантний засіб. У численних дослідженнях була продемонстрована його протизапальна властивість. Дослідження клітинної культури показали, що куркумін запобігає продукції IL-1 і IL-6, індукованій TNF-α, шляхом втручання в транскрипційний фактор NF-κB та сигнальні шляхи мітогенактивованих кіназ. Він чинить інгібуючу дію на експресію циклооксигенази-2, 5-ліпоксигенази та індукцельної синтази оксиду азоту, що призводить до зниження рівня простагландину E2 та оксиду азоту [61].

Антиоксидантна дія заснована на здатності куркуміну брати участь у механізмі пригнічення запальної відповіді, зв'язувати активні кисневі радикали та запобігати оксидативному пошкодженню клітин [62, 63]. У роботі S.J. Newlings et al. [64] повідомляється, що куркумін підвищує активність антиоксидантів у сироватці крові — супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази та інгібує перекисне окиснення ліпідів.

Імуномодулюючий ефект куркуміну обумовлений здатністю впливати на імунокомпетентні (T- і B-лімфоцити) і допоміжні клітини організму — клітини моноцитарно-макрофагального ряду, нейтрофіли та дендритні клітини [63]. У дослідженні L. Jiping et al. [67] було показано, що куркумін нормалізує апоптотичну активність лімфоцитів, індуковану кінцевими продуктами глікування, та зменшує утворення активних форм кисню в мезангіальних клітинах.

Усі ці ефекти екстракту куркуми можуть відіграти важливу роль у профілактиці та лікуванні запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, що підтверджується численними клінічними дослідженнями.

У пілотному клінічному дослідженні B. Chandran et al. [66] оцінювалася безпека і ефективність куркуміну як монотерапії і в поєднанні з диклофенаком натрію у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом. У ньому взяли участь 45 пацієнтів з діагнозом РА, які були рандомізовані на три групи: 1-ша група (n = 15) отримувала 500 мг куркуміну, 2-га (n = 15) — 500 мг куркуміну + 50 мг диклофенаку натрію і 3-тя (n = 15) — 50 мг

диклофенаку натрію. Первинною кінцевою точкою було зниження показника активності захворювання DAS-28. Вторинні кінцеві точки включали критерії Американської колегії ревматологів (ACR) щодо зниження болючості та набрякості суглобів. Результати дослідження виявили найвищий відсоток поліпшення загальних показників DAS-28 і ACR (ACR-20, -50 і -70) у групі пацієнтів, які отримували куркумін. Причому ці показники були значно вищими, ніж у пацієнтів групи диклофенаку натрію. При цьому лікування куркуміном було безпечним і не супроводжувалося жодними побічними ефектами.

У плацебо-контрольованому дослідженні K. Perkins et al. 739 пацієнтів з активним ОА щодня приймали від 200 до 400 мг екстракту куркуми протягом 6 місяців. До його застосування більшість пацієнтів отримували знеболюючі (65 %) та протизапальні препарати (54 %). Пацієнти повідомили про значне зниження вираженості болю протягом 6 місяців порівняно з вихідним рівнем — з 6,9 до 3,2 за 11-бальною шкалою Лайкерта. Під час дослідження екстракт куркуми продемонстрував сприятливий профіль безпеки [67].

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні K. Madhu [62] взяли участь 120 пацієнтів (37 чоловіків і 83 жінки) з первинним ОА колінного суглоба, які отримували плацебо (400 мг 2 р/день), або екстракт куркуми (500 мг 2 р/день), або глюкозаміну сульфат (750 мг 2 р/день) окремо або в комбінації з екстрактом куркуми протягом 42 днів. Ефективність терапії оцінювалася на 21-й і 42-й день лікування. Зменшення вираженості болю і зміна функції ураженого коліна розглядалися як основні показники ефективності і оцінювалися за допомогою ВАШ і індексу WOMAC. Середні вихідні бали болю за ВАШ становили від 60 до 67 для кожної групи. Середні оцінки за WOMAC на початковому рівні — від 54 до 61 для кожної групи. Через 6 тижнів лікування оцінка болю за ВАШ становила  $46,03 \pm 20,84$  для плацебо,  $19,48 \pm 17,84$  — для екстракту куркуми,  $29,29 \pm 20,58$  — для глюкозаміну сульфату і  $36,33 \pm 28,99$  — для комбінованої групи — глюкозаміну сульфату + екстракт куркуми. Як екстракт куркуми, так і глюкозаміну сульфат окремо значно знижували біль порівняно з плацебо і комбінованою терапією ( $P < 0,05$ ). Наприкінці дослідження бали за WOMAC становили  $47,90 \pm 12,59$  для плацебо,  $27,14 \pm 16,13$  — для групи екстракту куркуми,  $34,92 \pm 19,48$  — для глюкозаміну сульфату і  $36,21 \pm 24,74$  — для комбінованої групи. У групі екстракту куркуми спостерігалася більш виражене зниження показників за WOMAC порівняно з плацебо та комбінованою терапією ( $p < 0,05$ ). Було 2 повідомлення (6,6 %) про диспепсію в групі екстракту куркуми, у комбінованій групі — 4 повідомлення про небажані явища, включно з кашлем, диспепсією, лихоманкою та набряком стоп.

У дослідженні R. Kizhakkedath [68] порівнювали ефективність та безпеку лікування екстрактами *Curcuma longa* і *Boswellia serrata* з селективним інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом у пацієнтів з ОА. У дослідженні були включені 30 хворих, які були розподілені на дві

рівні групи: прийому 500 мг 2 р/день екстрактів *Curcuma longa* і *Boswellia serrata* або 100 мг 2 р/день целекоксибу протягом 12 тижнів. На початковому рівні у 86 % пацієнтів групи комбінованої терапії та у 79 % хворих у групі целекоксибу відзначався помірний або сильний біль. На 12-му тижні ці показники знизились до 21 і 50 % відповідно. На початку дослідження тільки 21 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і 29 % пацієнтів, які приймали целекоксиб, могли пройти більше ніж 1000 метрів. Через 12 тижнів подолати цю дистанцію змогли 93 і 86 % пацієнтів відповідно. Автори дійшли висновку, що комбінований препарат більш ефективний у лікуванні остеоартриту порівняно з целекоксибом.

У рандомізованому відкритому паралельному контрольованому клінічному дослідженні D. Sher et al. [69] порівнювали ефективність і безпеку екстракту куркуми і диклофенаку у 139 пацієнтів з ОА колінного суглоба. Усі пацієнти випадковим чином були розподілені на дві групи лікування: 1-ша група — прийому 500 мг екстракту куркуми 3 р/день, 2-га група — диклофенаку 50 мг 2 р/день протягом 28 днів. Первинною кінцевою точкою була тяжкість болю за ВАШ на 14-й і 28-й дні лікування; вторинними кінцевими точками — оцінка ефективності лікування лікарем і пацієнтом. Безпеку препаратів оцінювали шляхом реєстрації небажаних явищ і лабораторними дослідженнями.

Результати дослідження показали, що на 14-й і 28-й день терапії у пацієнтів, які отримували екстракт куркуми, спостерігалася зменшення болю в суглобах, порівнянне з прийомом диклофенаку. У той же час лікування екстрактом куркуми добре переносилося і не вимагало додаткового призначення Н2-блокаторів, тоді як у групі диклофенаку така потреба виникла у 28 % хворих. Глобальна оцінка терапії пацієнтом і лікарем була однаковою у двох групах лікування. Побічні ефекти були значно меншими у групі екстракту куркуми — 13 проти 38 % у групі диклофенаку.

Таким чином, у дослідженні екстракт куркуми продемонстрував ефективність, подібну такій диклофенаку, але переносимість екстракту куркуми у пацієнтів, які страждали на ОА колінних суглобів, була значно кращою. Це доводить, що екстракт куркуми може бути використаний як альтернативний варіант лікування у хворих, які мають непереносимість побічних ефектів НПЗП.

Ці результати узгоджуються з раніше опублікованим звітом Kuptniratsaikul et al. [70], у якому повідомлялося про порівнянню ефективності екстракту куркуми й ібупрофену для полегшення клінічних симптомів у пацієнтів, які страждали на ОА колінного суглоба. Також у звіті відзначалася нижча частота побічних ефектів у групі куркуми — 33,3 % порівняно з 44,2 % при використанні ібупрофену.

Крім того, використання екстракту куркуми може бути корисним людям з високими фізичними навантаженнями та спортсменам. У дослідженні В.К. McFarlin [71] визначалася ефективність застосування екстракту куркуми у пацієнтів, які відчували виражені м'язові болі в чотириголовому м'язі стегна, що виникли внаслідок фізичних вправ. Усі суб'єкти дослідження ( $n = 28$ )

випадковим чином розподілялися на групу прийому куркуміну 400 мг/день або плацебо. Їх застосування здійснювалося за 2 дні до фізичного навантаження і до 4 днів після. Результати дослідження показали вірогідну перевагу куркуміну порівняно з плацебо, що проявлялося в зниженні креатинінази на 48 %, TNF- $\alpha$  — на 25 % і IL-8 — на 21 % порівняно з плацебо. У свою чергу, зниження біологічного запалення призводило до більш швидкого відновлення і поліпшення функціональних можливостей суглобів під час наступних тренувань.

### Технологія NovaSOL® Curcumin Boswellia — підвищення біодоступності екстрактів куркуми і босвелії

У Меркана® Актив використовується запатентований комплекс екстракту кореневища куркуми та смоли босвелії NovaSOL® Curcumin Boswellia. NovaSOL® — це запатентована німецька технологія розміщення слаботорозчинних речовин у 30-нанометрові міцели, які таким чином набувають ліпо- та гідрофільних (водночас жирно- та водорозчинних, або амфифільних) властивостей. Технологія NovaSOL® Curcumin Boswellia збільшує швидкість всмоктування та біодоступність розміщених у міцелах інгредієнтів. Була доведена до 185 разів більша біодоступність куркуміну при його пероральному застосуванні в міцелярному вигляді порівняно з нативним куркуміном. Також була продемонстрована у 56 разів більша біодоступність найбільш активного компонента екстракту босвелії — ацетил-11-кето- $\beta$ -босвелієвої кислоти при пероральному застосуванні розчиненого екстракту босвелії у міцелах порівняно зі звичайним (нативним) екстрактом босвелії [31, 32, 72].

Доведено, що міцелярна солюбілізація посилює протизапальну активність куркуміну та босвелієвих кислот. Це було показано в дослідженні у шурів з ад'ювантно-індукованим артритом М.Т. Khaуal et al. [31]. Ад'ювантний артрит був викликаний ін'єкцією ад'юванта Фройнда в праву задню лапу шурів, з подальшим моніторингом об'єму лап протягом 3 тижнів. Препарати давали щодня протягом 3 тижнів, починаючи з дня ад'ювантного щеплення. Сироватку збирали в кінці експерименту для аналізу параметрів запального і окисного стресу. Солюбілізований куркумін показав кращу протизапальну активність, ніж його нативна форма. Зменшення об'єму лапи корелювало зі зниженням медіаторів запалення, таких як TNF- $\alpha$ , IL-6, С-реактивний білок, мієлопероксидаза і маркери перекисного окиснення ліпідів. Поєднання солюбілізаторів куркуміну та босвелії призводило до синергізму ефектів, що виявляло більш потужну терапевтичну дію.

Таким чином, отримані дані підтверджують, що міцелярна солюбілізація куркуміну і босвелії не тільки підвищує біодоступність, але й підсилює їх біологічну активність. Міцелярний куркумін у поєднанні з міцелярною босвелією являє собою більш перспективний засіб для протизапального лікування і потенційну альтернативу синтетичним препаратам.

### Вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) при остеоартриті

Активні форми вітаміну D беруть участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну. Вітамін D стимулює всмоктування іонів кальцію і фосфору стінкою кишечника, стимулює реабсорбцію кальцію і фосфору в ниркових каналцях. Він необхідний для функціонування парашитоподібних залоз, кишечника, нирок та для забезпечення мінералізації кісткової тканини.

Концентрація іонів кальцію впливає на низку важливих біохімічних процесів, що зумовлюють підтримку тону скелетної мускулатури, беруть участь у проведенні нервового збудження та впливають на згортання крові.

У дослідженнях показано здатність вітаміну D зменшувати ерозію суглобового хряща, знижувати рівень ферментів, що руйнують хрящовий та кістковий колаген (матриксні металопротеїнази 9 та 13) з одночасним збільшенням рівня TGF- $\beta$ 1.

У дослідженнях *in vitro* показано, що додавання до культури синовіоцитів активного метаболіту вітаміну D призводить до істотного зниження експресії IL-6, INF- $\gamma$ , фактора росту фібробластів і ендотелію судин, порівнянню з впливом дексаметазону. При цьому відзначено відстрочене збереження протизапального ефекту активного метаболіту вітаміну D [73]. Активний метаболіт холекальциферолу — альфакальцидол у дозі 0,5 мкг протягом 3 місяців збільшував співвідношення CD4+/CD8+-лімфоцитів і зменшував співвідношення IL-6/IL-10, що свідчить про системний вплив даного препарату на клітинний і гуморальний імунітет [74]. Вітамін D впливає на метаболізм хряща [75], що обумовлено його здатністю модулювати синтез позаклітинного матриксу суглобового хряща, активувати синтез колагену і мембранної АТФази хондроцитів [82]. Вітамін D інгібує активність матриксних металопротеїназ і апоптоз шляхом перенесення іонів кальцію, активує фосфоліпазу D, збільшує продукцію лізофосфатидинової кислоти [84]. Високі дози вітаміну D активують остеоцитарне диференціювання та функціональну активність остеобластів субхондральної кістки, що веде до підвищення експресії остеокальцину та перешкоджає резорбції кістки [76]. Про ефективність та безпеку застосування вітаміну D свідчать численні клінічні дослідження, які демонструють зниження дискомфорту та покращення функції колінних суглобів при його застосуванні [77]. У рандомізованому контрольованому пілотному дослідженні D. Sanghi et al. [78] взяли участь 107 пацієнтів з ОА колінного суглоба і недостатністю вітаміну D ( $25(\text{OH})\text{D} \leq 50$  нмоль/л). Усі вони були розподілені на дві групи: перорального прийому вітаміну D або плацебо. Первинними показниками результату були біль і функція суглоба, оцінювані за ВАШ і індексом WOMAC, вторинними — біохімічні маркери (загальний кальцій сироватки крові, лужна фосфатаза). Спостереження за пацієнтами проводилося протягом року. Через 12 місяців біль у коліні в групі вітаміну D зменшився в середньому на -0,26 (95% ДІ від -2,82 до -1,43) за ВАШ і на -0,55 (95% ДІ від -0,07 до 1,02) за індексом WOMAC, тоді як у групі плацебо

він збільшився в середньому на 0,13 (95% ДІ від -0,03 до 0,29) за ВАШ і на 1,16 (95% ДІ від 0,82 до 1,49) за WOMAC (величина ефекту = 0,37 і 0,78). Аналогічним чином функція колінного суглоба покращилася в групі вітаміну D у середньому на -1,36 (95% ДІ від -1,87 до -0,85) порівняно з групою плацебо, яка мала середнє значення 0,69 (95% ДІ від -0,03 до 1,41; величина ефекту = 0,06). Спостерігалися біохімічні зміни загального кальцію в сироватці крові і лужної фосфатази. Ці результати свідчать про статистично значущу клінічну перевагу лікування вітаміном D у пацієнтів з ОА колінного суглоба.

У великому метааналізі Z. Wu et al. [79], що включав 19 рандомізованих контрольованих досліджень з 3436 пацієнтами, які мали хронічний больовий синдром, була показана аналгетична дія тривалого прийому вітаміну D ( $\geq 4$  тижнів). Повідомлялося про значно більше зниження середнього показника болю для групи вітаміну D порівняно з плацебо (середня різниця -0,57). За даними метааналізу 4 РКД, проведеного Gao et al. [80] за участю 1136 пацієнтів з гонартрозом, застосування вітаміну D у добовій дозі понад 2000 МО призводило до істотного зменшення болю і дисфункції колінних суглобів [80]. В обох дослідженнях підкреслювалася добра переносимість і низька кількість небажаних реакцій, порівнянн з плацебо.

У дослідженні J. Javadian et al. [81] оцінювався вплив дефіциту вітаміну D на біль і м'язову силу квадрицепса при ОА колінного суглоба. У ньому взяли участь 67 пацієнтів віком  $50,0 \pm 6,6$  року, які мали біль у коліні протягом не менше ніж 1 місяць і дефіцит вітаміну D (25(OH)D). Усі учасники отримували 50 000 МО холекальциферолу щотижня протягом щонайменше двох місяців. Вплив підвищення сироваткового 25(OH)D на силу чотириголового м'яза та біль оцінювали шляхом розрахунку середніх змін від вихідного рівня в кінці періоду лікування з використанням парного Т-тесту. Наприкінці дослідження 25(OH)D у сироватці крові досяг достатнього рівня у 66 пацієнтів. Також збільшилася м'язова сила квадрицепса порівняно з вихідним рівнем і зменшилися вираженість болю за ВАШ та індекс Лайкерта. Ці результати показали, що корекція дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ОА колінного суглоба сприятливо впливає на м'язову силу квадрицепса і біль у коліні.

### Капсули Меркана® Актив зроблені за технологію Licaps®

Капсули Меркана® Актив виробляються за спеціальною технологією рідинномісних твердих капсул Licaps®, що забезпечує стабільність, захист вмісту капсули від протікання, зовнішнього впливу та окиснення. Крім того, оболонка капсули Licaps® забезпечує більш швидке її розчинення для прискорення всмоктування активних речовин вмісту капсули.

### Висновки

Остеоартрит периферичних суглобів і суглобів хребта, ревматоїдний артрит становлять серйозну медико-соціально проблему. Нестероїдні протизапальні препарати

є найбільш визнаними препаратами для полегшення симптомів при лікуванні ОА та РА, але вони не впливають на імунний механізм руйнування хряща [28] та здатні посилювати його деградацію. Тому для лікування цих захворювань доцільно призначати комплексні засоби, які не тільки зменшують запальне пошкодження хряща, а й впливають на імунотуляцію.

Меркана® Актив — це новий натуральний препарат, який поєднав 4 високоактивні натуральні хондропротекторні компоненти з клінічно доведеною вираженою протизапальною та протибольовою ефективністю, порівнянною з дією НПЗП, але зі значно кращою переносимістю та структурно-модифікуючим впливом на суглобовий хрящ.

Добова доза Меркана® Актив містить такі активні інгредієнти, як рідкий екстракт кореневища куркуми та смоли босвелії (NovaSOL® Curcumin Boswellia) — близько 1660 мг, колаген неденатурований II типу (UC-II®) — 40,0 мг та вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) — 15 мкг (що відповідає 600 МО), завдяки чому чинить мультимодальну дію. Зручна схема прийому — лише 2 капсули на добу, які можна прийняти за 1 прийом, дозволяє значно покращити комплаєнс пацієнтів.

Ефективність і безпека усіх компонентів Меркана® Актив доведена численними дослідженнями. З огляду на дані клінічних та лабораторних досліджень неденатурованого колагену II типу (UC-II®), екстракту босвелії, екстракту куркуми та вітаміну D Меркана® Актив доцільно застосовувати для зменшення болю, запалення та покращення стану суглобового хряща при остеоартриті та ревматоїдному артриті.

### Список літератури

1. Медицинские диссертации. <http://medical-diss.com/medicina/factory-rika-osteoartroza-i-osteohondroza-u-rabochih-shinnogo-proizvodstva#ixzz5DzCGTMUk>
2. Современные возможности оценки болезнью-модифицирующего потенциала препаратов для лечения остеоартрита. Новости медицины и фармации. 2016. № 7.
3. Bozic K.J., Cramer B., Albert T.J. Medicare and the Orthopaedic Surgeon: Challenges in Providing, Financing, and Accessing Musculoskeletal Care for the Elderly. J. Bone Joint Surg. [Am]. 2010. № 92. P. 1568-1574.
4. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: новые подходы к старой проблеме. <https://medi.ru/info/1912/>
5. Имамединова Г.Р. Хондроитин сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. РМЖ. 2016. № 22. С. 1481-1488.
6. Ратбиль О.Е. Остеохондроз: современное состояние вопроса. РМЖ. 2010. № 26. С. 1615.
7. Conaghan P.G., Dickson J., Grant R.L. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. British Medical Journal. 2008. Vol. 336. P. 502-3.
8. Берглезов М.А., Андреева Т.М. Остеоартрит (этиология, патогенез). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006. № 4. С. 79-86.

9. Андреева Т.М., Троценко В.В. Ортопедическая заболеваемость и организация специализированной помощи при патологии костно-мышечной системы. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006. № 1. С. 3-6.
10. Мазуров В.И., Онущенко И.А. Остеоартрит. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 1999. 116 с.
11. Выбор лекарства для лечения остеоартрита. [https://ilive.com.ua/health/vybor-lekarstva-dlya-lecheniya-osteartroza\\_70221i16101.html](https://ilive.com.ua/health/vybor-lekarstva-dlya-lecheniya-osteartroza_70221i16101.html).
12. Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат в лечении остеоартрита. Новости медицины и фармации. 2008. № 15(252).
13. Orhan C., Juturu V., Sahin E., Tuzcu M., Ozerkan I.H., Durmus A.S., Sahin N., Sahin K. Undenatured Type II Collagen Ameliorates Inflammatory Responses and Articular Cartilage Damage in the Rat Model of Osteoarthritis. *Front. Vet. Sci.* 2021 March. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.617789>.
14. Текст етикетування дієтичної добавки Меркана® Актив.
15. Наумов А.В., Шамуилова М.М. Остеоартрит в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт.* 2009. № 10. С. 5-33.
16. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23 (8). P. 1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
17. Петров К.Б. Остеохондроз позвоночника: в защиту нозологической, терминологической и классификационной индивидуальности. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46687/>.
18. Балла Е. Остеоартрит: схема лечения шаг за шагом. [http://www.medvestnik.by/ru/sovremenii\\_podxod/view/osteartroz-sxema-lechenija-shag-zashagom-17029-2017/](http://www.medvestnik.by/ru/sovremenii_podxod/view/osteartroz-sxema-lechenija-shag-zashagom-17029-2017/).
19. Бельский А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: Учебное пособие. Москва: РМАПО, 2004. 25 с.
20. Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартрита. *Consilium medicum.* 2001. № 9. С. 408-415.
21. Насонова В.А. Остеоартрит коленного сустава: причины развития, диагностика и профилактика. *Consilium medicum.* 2003. № 5 (2). С. 87-92.
22. Боровков Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии остеоартрита с использованием мази «Хондроксид». Н.-Новгород: Нижфарм, 2002. 25 с.
23. Клиническая ревматология: Руководство для практикующих врачей. Под ред. чл.-кор. РАМН В.И. Мазурова. Санкт-Петербург: Фолиант, 2001. 416 с.
24. Цветкова Е.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартрита (гонартроза). *Consilium medicum.* 2003. № 5 (2). С. 100-103.
25. Цветкова Е.С. Остеоартрит. Ревматические болезни: Руководство по внутренним болезням. Москва: Медицина, 1997. С. 385-396.
26. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартрита: симптоматические препараты медленного действия. Саратов, 2005. 9 с.
27. Остеоартрит: вопросы патогенеза, диагностики, лечебной тактики. <http://www.mif-ua.com/education/symposium/osteartroz-voprosyi-patogeneza-diagnostiki-lechebnoj-taktiki>.
28. Narayanan V., Gandhi R. Understanding Collagen Supplements in Arthritis — Immunomodulation with Undenatured Collagen II Versus Cartilage Building with Hydrolysed Collagen II. *Archives of Orthopedics and Rheumatology.* 2019. Vol. 2.
29. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. Москва: Медицинская энциклопедия, 2001. 139 с.
30. Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Яременко К.М., Комкіна М.О., Мазанко К.В. Ефективність, переносимість та вплив на метаболізм хрящової тканини неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана) у хворих на остеоартрит колінних суглобів. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2021. Т. 11. № 3.
31. Khayyal M.T., El-Hazek R.M., El-Sabbagh W.A., Frank J., Behnamb D., Abdel-Tawaba M. Micellar solubilisation enhances the antiinflammatory activities of curcumin and boswellic acids in rats with adjuvant-induced arthritis. *Nutrition.* 2018. Vol. 54. P. 189-196.
32. Meinsa J., Behnamb D., Abdel-Tawaba M. Enhanced absorption of boswellic acids by a micellar solubilized delivery form of Boswellia extract. *NFS Journal.* 2018. № 11. P. 12-16.
33. Кабалык М.А. Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019. № 11(II).
34. Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect. Tissue Res.* 2015. Vol. 56. № 4. P. 307-314.
35. Charni-Ben Tabassi N., Desmarais S., Bay-Jensen A.C. et al. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 10. P. 1183-1191.
36. Трентам Д.Е. Эффективность перорального приема коллагена типа II при ревматоидном артрите. *Наука.* 1993. № 261. С. 1727-30. PMID: 8378772.
37. Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int. J. Res. Orthop.* 2018. Vol. 4. № 5. P. 684-689.
38. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal. Immunol.* 2012. Vol. 5. № 3. P. 232-239.
39. Bagi C.M., Berryman E.R., Teo S., Lane N.E. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017. Vol. 25. № 12. P. 2080-2090.
40. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013. Vol. 14. ID 228.



41. Tong Tong, Wei Zhao, Ying-Qi Wu, Yan Chang, Qing-Tong Wang, Ling-Ling Zhang, Wei Wei. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res.* 2010. Vol. 59(5). P. 369-77. doi: 10.1007/s00011-009-0109-4.
42. Di Cesare Mannelli L., Maresca M., Micheli L., Martin Puig D., Ghelardini C. Low dose chicken native Type II collagen is active in a rat model of osteoarthritis. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases.* 2015 (Italy).
43. Honvo G., Lengelé L., Charles A., Reginster J.-Y., Bruyère O. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review with Evidence Mapping. *Rheumatology and Therapy.* 2020. Vol. 7. P. 703-740.
44. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C. et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2013. Vol. 10. № 1. P. 48.
45. Azeem M.A., Patil R. The Study of undenatured type II collagen in the knee osteoarthritis. *International Journal of Orthopaedics Traumatology & Surgical Sciences.* 2019. Vol. 5. P. 172-175.
46. Mehra A., Anand P., Borate M., Paul P., Kamble S., Mehta K.D., Qamra A., Shah A., Jain R. A non-interventional, prospective, multicentric real life Indian study to assess safety and effectiveness of un-denatured type 2 collagen in management of osteoarthritis. *International Journal of Research in Orthopaedics.* 2019 March-April. Vol. 5. Iss. 2. P. 316.
47. Crowley D.C., Lau F.C., Sharma P. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 6. № 6. P. 312-321.
48. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr. J.* 2016. Vol. 15. ID 14.
49. Dybka K., Walczak P. Collagen as a new diet supplement. *Food Chemistry and Biotechnology.* 2009. Vol. 73. № 1058.
50. Barnett M.L., Kremer J.M., St Clair E.W., Clegg D.O., Furst D., Weisman M., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1998 Feb. Vol. 41(2). P. 290-7. doi: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<290::AID-ART13>3.0.CO;2-R. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 1998 May. Vol. 41(5). P. 938. PMID: 9485087.
51. Wei Wei, Ling-Ling Zhang, Jian-Hua Xu, Feng Xiao, Chun-De Bao, Li-Qing Ni, et al. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis.
52. Strasser E.M., Wessner B., Manhart N., Roth E. The relationship between the anti-inflammatory effects of curcumin and cellular glutathione content in myelomonocytic cells. *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 70. № 4. P. 552-559.
53. Takada Y., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarwal B. Non-steroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-κB activation, of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 9247-9258.
54. *Boswellia serrata.* *Alternative Medicine Review.* 2008. Vol. 13. № 2.
55. Umar S. et al. *Boswellia serrata* extract attenuates inflammatory mediators and oxidative stress in collagen induced arthritis. *Phytomedicine.* 2014. P. 10.
56. Karra A.G., Tziortziou M., Kylandri P., Georgatza D., Gorgogietas V.A., Makiou A., Krokida A., Tsialtas I., Kalousi F.D., Papadopoulos G.D., Papadopoulou K.K., Psarra A.-M.G. Boswellic acids and their derivatives as potential regulators of glucocorticoid receptor actions. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2020. № 695.
57. Vishal A.A., Mishra A., Raychaudhuri S.P. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Study Evaluates the Early Efficacy of Aflapin® in Subjects with Osteoarthritis of Knee. *Int. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 8(7). P. 615-622.
58. Yu G., Xiang W., Zhang T., Zeng L., Yang K., Li J. Effectiveness of *Boswellia* and *Boswellia* extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2020. Vol. 20. P. 225.
59. Kimmatkar N., Thawani V., Hingorani L., et al. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee — a randomized double blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2003. Vol. 10. P. 3-7.
60. Etzel R. Special extract of *Boswellia serrata* (H15) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Phytomedicine.* 1996. Vol. 3. P. 91-94.
61. Gupta S.G., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012. Vol. 39(3). P. 283-299.
62. Madhu K., Chanda K., Saji M.J. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology.* 2013. Vol. 21(2). P. 129-36.
63. Zheng M., Zhang Q., Joe Y., Lee B.H., Ryu G., Kwon K.B., Ryter S.W., Chung H.T. Curcumin induces apoptotic cell death of activated human CD4+ T cells via increasing endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *Int. Immunopharmacol.* 2013. Vol. 15(3). P. 517-23.
64. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 2017. Vol. 6. P. 92.
65. Liu J.P., Feng L., Zhu M.M., Wang R.S., Zhang M.H., Hu S.Y., Jia X.B., Wu J.J. The in vitro protective effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta Med.* 2012. Vol. 78(16). P. 1757-60.
66. Chandran B., Goel A. A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Phytother. Res.* 2012.
67. Perkins K., Sahy W., Beckett R.D. Efficacy of Curcuma for Treatment of Osteoarthritis. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017. Vol. 22(1). P. 156-165.
68. Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts

in the management of knee osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.* 2013. Vol. 8(5). P. 1542-8.

69. Shep D., Khanwelkar C., Gade P., Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. 2019. 20:214. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3327-2>.

70. Kuptniratsaikul V., Thanakhumtorn S., Chinswangwatanakul P., Wattanamongkonsil L., Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J. Altern. Complement Med.* 2009. Vol. 15. P. 891-897.

71. McFarlin B.K., Venable A.S., Henning A.L., Sampson J.B., Pennel K., Vingren J.L., Hill D.H. Reduced inflammation and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA Clin.* 2016. Vol. 18. № 5. P. 72-8.

72. Schiborr C., Toelstede S., Kocher A., Frank J. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2014.

73. Huhtakangas J.A., Veijola J., Turunen S. et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and calcipotriol, its hypocalcemic analog, exert a long-lasting anti-inflammatory and anti-proliferative effect in synoviocytes cultured from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 173. P. 13-22.

74. Rizka A., Setiati S., Harimurti K. et al. Effect of Alfacalcidol on Inflammatory markers and T Cell Subsets in Elderly

with Frailty Syndrome: a Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med. Indones.* 2018. Vol. 50(3). P. 215-221.

75. Schwartz Z., Schlader D.L., Ramirez V. et al. Effects of vitamin D metabolites on collagen production and cell proliferation of growth zone and resting zone cartilage cells in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1989. Vol. 4(2). P. 199-207.

76. Hu Y., Liu Y., Lajeunesse D. et al. Identification of two populations of osteoarthritic osteoblasts according to the 1,25[OH]<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> potency to stimulate osteocalcin. *Biomed. Mater. Eng.* 2015. Vol. 25(1 Suppl.). P. 103-110.

77. George J. Vitamin D Supplementation and Progression of Knee Osteoarthritis. *JAMA.* 2016. Vol. 316(3). Vol. 347-348.

78. Sanghi D., Mishra A., Sharma A.C., Singh A., Natu S.M., Agarwal S., Srivastava R.N. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. Vol. 471(11). P. 3556-62.

79. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2016. Vol. 19(7). Vol. 415-27.

80. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2017. Vol. 46. P. 14-20.

81. Heidari B., Javadian Y., Babaei M., Ghahari B.Y. Restorative Effect of Vitamin D Deficiency on Knee Pain and Quadriceps Muscle Strength in Knee Osteoarthritis. *Acta Medica Iranica.* 2015. Vol. 53(8). P. 466-470.

Підготувала Тетяна Чистик ■

## T. Chistykh

### New options in the treatment and prevention of degenerative-dystrophic joint diseases and rheumatoid arthritis

**Abstract.** Peripheral joint osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) are serious medical and social problems. This is due to the high prevalence of these pathologies among the population, significant expenses caused by a diminished earning capacity of patients and its loss, significant costs for treatment and rehabilitation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are used to relieve symptoms during the treatment of OA and RA, but they do not stop the immune mechanism of articular cartilage destruction and may even have a negative effect on its condition. Therefore, for the treatment of these diseases, it is advisable to prescribe combination drugs that not only reduce inflammatory damage to the cartilage but also act by the mechanism of specific immunomodulation. Mercana® Active is a new natural preparation the daily dose of which contains active ingredients such as a liquid turmeric rhizome extract and *Boswellia serrata* resin (NovaSOL® Curcumin *Boswellia*) — about 1660 mg, undenatured type II collagen — 40.0 mg and vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) — 15 µg (equal to 600 IU). Thanks to the multicomponent composition of Mercana® Active, it has a multimodal effect. Undenatured type II collagen has a positive effect on the functional state of the joints through an immune mechanism — it has been proven to reduce inflammation and pain in the joints, improve flexibility and mobility, prevent the destruction of articular cartilage, stimulate the synthesis of collagen and other structural components of the cartilage matrix, which contributes to the renewal of articular cartilage. A liquid turmeric rhizome extract and *Boswellia serrata* resin, created according to the patented NovaSOL® technology, may have rapid and pronounced anti-inflammatory effect. The components of

natural turmeric and *Boswellia serrata* extracts are poorly absorbed due to their low water solubility. A feature of the NovaSOL® technology is the micellization of the extract components, which gives them pronounced amphiphilic (simultaneously water- and fat-soluble) properties and increases their bioavailability by ten to hundreds of times. Due to this, the bioavailability increases by 185 times, the maximum blood concentration of curcumin — by 455 times and the bioavailability of the most active component of *Boswellia serrata* extract, acetyl-11-keto-β-boswellic acid, — by 56 times. Vitamin D<sub>3</sub> regulates the exchange of phosphorus and calcium in the body, improves the uptake of calcium that is necessary for the structure of bones, improves the tone of skeletal muscles usually reduced in osteoarthritis and in the elderly, and also participates in the metabolism of bone and cartilage tissue, which is important for processes of their restoration. The ability of vitamin D to reduce the erosion of articular cartilage, to decrease the level of matrix metalloproteinases 9 and 13 with a simultaneous increase in the level of transforming growth factor β1 has been shown. Some clinical studies have demonstrated a reduction in discomfort and improvement in the function of the knee joints when using vitamin D. All components of Mercana® Active mutually complement and enhance each other's effects. The effectiveness and safety of all components of this drug have been proven by numerous studies the results of which demonstrate improvement in the clinical manifestations of OA and RA — reduction of pain and stiffness and improvement of joint function.

**Keywords:** osteoarthritis; rheumatoid arthritis; type II collagen; *Boswellia serrata* extract; turmeric extract; vitamin D<sub>3</sub>



## СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

**БУКВАМЕД**  
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

[www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

# Ремедіум

1,7 \* 10<sup>9</sup> КУО спор BACILLUS  
Захисник при вірусно-бактеріальній інфекції  
та з 1-го дня антибіотикотерапії



має протизапальні властивості  
та допомагає сповільнити механізми  
руйнування хряща

підтримує кілька ланок відновлення мікробіому

сприяє зменшенню кількості прозапальних  
мікроорганізмів та збільшенню кількості протизапальних

має виражені пригнічувальні властивості  
щодо запальної гіперцитокінемії

покращує метаболізм у хрящовій та кістковій тканинах

сприяє затриманню прогресування аутоімунних процесів



Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом. На правах реклами. ТОВ «БІОТЕХНОС», 08130, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 2-В, офіс 86. Тел.: (044) 33 48 777. E-mail: info@biotehnos.com.ua \*І.Ю. Головач, Д.Г. Рекалов, В.О. Костенко. Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду Bacillus у комплексній терапії захворювань опорно-рухового апарату. \*\*Головач І.Ю., Рекалов Д.Г. Остеоартрит та кишкова мікробіота: патогенетичне значення осі суглоб — кишечник — мікробіом. УДК 616.34-008.87:616.72-007.248.



[www.remedium.in.ua](http://www.remedium.in.ua)

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Рекалов Д.Г.<sup>2</sup><sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна

## Остеоартрит та кишкова мікробіота: патогенетичне значення осі суглоб — кишечник — мікробіом

**Резюме. Актуальність.** Остеоартрит (ОА) являє собою захворювання, що призводить до суглобової дегенерації, супроводжується постійним болем, запаленням та функціональною недостатністю суглобів. Хоча багато факторів сприяють розвитку ОА, мікробіом кишечника нещодавно виявився важливим патогенним фактором в ініціації та прогресуванні ОА. **Мета дослідження:** провести аналіз сучасних літературних даних щодо патогенетичного значення мікробіоти кишечника при ОА. **Матеріали та методи.** Проаналізовано доступні в науковій літературі дані клінічних досліджень та наукових оглядів, оцінені сучасні метааналізи щодо впливу мікробіоти кишечника на розвиток та прогресування ОА. **Результати.** Мікробіота кишечника відповідає за низку метаболічних, імунологічних, структурних і неврологічних функцій, потенційно може зумовлювати гетерогенність фенотипів ОА та формування індивідуальних особливостей перебігу хвороби. Численні дослідження підтримують гіпотезу існування кишково-суглобової осі та взаємодії між кишковою мікробіотою та ОА-релевантними факторами ризику. Запропонована концепція починається з порушення та дисбактеріозу кишечника, порушення гомеостазу мікробіоти, безперервної зміни мікробного складу та геномної пластичності для оптимальної адаптації бактерій до середовища хазяїна, що супроводжується як адаптивними, так і вродженими імунними реакціями внаслідок транслокації бактерій та бактеріальних продуктів у кровообіг до суглоба. Цей каскад зрештою призводить до запалення в суглобі та сприяє розвитку й прогресуванню ОА. Інтерпретація потенційних механізмів патогенезу ОА є необхідною для розробки нових заходів профілактики та терапевтичних втручань, що впливатимуть на перебіг захворювання. Крім того, кишкова мікробіота також є потенційним біомаркером, пов'язаним із запаленням та дисбіозом кишечника, що дозволяє передбачити прогресування ОА та контролювати ефективність терапевтичних втручань. **Висновки.** У цьому огляді підсумовано дані досліджень, що підтверджують гіпотезу про існування осі суглоб — кишечник — мікробіота і взаємодію між мікробіотою та факторами ризику ОА.

**Ключові слова:** остеоартрит; кишкова мікробіота; фактори ризику; дисбіоз кишечника; запалення; пробіотики; огляд

### Вступ

Остеоартрит (ОА) постає найпоширенішим суглобовим захворюванням, уражаючи здебільшого колінний, кульшовий суглоби та суглоби кистей, призводячи до хронічного больового синдрому, втрати функціональності та необхідності ендопротезування уражених суглобів [1, 2]. Деякі експерти сприймають ОА як еволюційну хворобу невідповідності, зважаючи на більшу поширеність даного захворювання сьогодні, ніж в минулому [3, 4]. Гени, які успадковуються від попередніх поколінь, є недостатньо адаптованими до сучасних умов навколишнього середовища, включаючи факти відсутності/низької фізичної активності та зміни дієти, що призводять до

ожиріння й метаболічного синдрому. Цікаво, що ці стани пов'язані зі змінами мікробіоти кишечника. Доведена чітка асоціація ОА колінних суглобів з ожирінням та ОА кистей з проявами метаболічного синдрому — гіперглікемією, гіперліпідемією, а також зі змінами складу кишкової мікрофлори [5, 6]. Водночас еволюційний метааналіз мікробіому кишечника людини — від урбанізованої особи до доземлеробського населення — показав, що процес урбанізації/індустріалізації, що відбувся в новітній історії людства, сформував кишкову мікробіоту шляхом набуття та/або втрати специфічних кишкових мікробів [7]. Чи можуть бути деякі з цих кишкових бактерій більш токсичними для суглобових хрящів, поки не

доведено, але деякі експериментальні дані підтверджують внесок мікробіоти в розвиток та прогресування ОА [8]. Вважається також, що низькоінтенсивне запалення (metaflammation) властиве ОА, може формуватися та підтримуватися мікробіомом шлунково-кишкового тракту [9].

**Метою** було провести аналіз сучасних літературних даних щодо патогенетичного значення мікробіоти кишечника при ОА. Аналітичний огляд літературних джерел проведено з використанням інформаційного аналізу баз даних Medline (Pubmed), Google Scholar, Web of Science і Scopus та Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) за 2015–2022 рр. за ключовими словами «остеоартрит», «кишкова мікробіота», «вісь мікробіота — суглоб», «фактори ризику остеоартриту», «дисбіоз кишечника», «пробіотики».

ОА тепер визнається як узагальнююча нозологія сукупності кількох підгруп, кожна з яких характеризується специфічними патофізіологічними та клінічними ознаками, що залежать від чинників ризику. Так, виділяють ОА, асоційований з метаболічним синдромом, посттравматичний ОА, кристаліндукований ОА та ОА, асоційований зі старінням [3, 10]. Ці фактори ризику незалежно чи комплексно сприяють складній взаємодії між механічними, біохімічними та клітинними факторами, які відіграють важливу роль у патогенезі ОА. Ідентифікація фенотипу пацієнтів допомагатиме виявити захворювання на ранній стадії й може бути використана для прийняття клінічних рішень та індивідуалізації лікування ОА. Як наслідок, важливо визначити основну й важливу особливість мікробіоти кишечника, щоб краще зрозуміти гетерогенність фенотипів ОА. Вона може відігравати ключову роль у розвитку доклінічного періоду хвороби, коли молекулярні, субклітинні або клітинні зміни можуть компенсуватися, а також у патофізіологічних механізмах, розвитку автоімунного запалення, клінічних проявах хвороби, посиленні патологічного процесу, недостатній відповіді на лікування.

«Мікробіом» — це термін, який використовується для опису спільноти мікробів та їх генетичних елементів [11]. Термін «мікробіом» було вперше запроваджено у 2001 р. для позначення колективних геномів мікробіоти. Мікробіом людини є сукупністю мікробіоценозів, які колонізують усі поверхні людського тіла, що контактують із навколишнім середовищем, зокрема шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему. Мікробіом кожної людини є унікальним для неї й містить у десятки разів більше клітин та в 100 разів більше генів, ніж власних генів людського організму. Загалом чисельність клітин мікробних популяцій становить не менше за 100 трильйонів [12]. Ця спільнота мікроорганізмів включає гриби, віруси, найпростіші, бактерії; останні є найбільш глибоко дослідженою групою у цій екосистемі та мають (відносно) більш глибоку функціональну характеристику [11, 12]. Термін «мікробіота» відноситься до всіх типів мікроорганізмів, які заселяють тіло людини, включаючи бактерії, віруси, гриби та найпростіші. Терміни «мікробіота» та «мікробіом» іноді використовуються як синоніми. Однак між ними

є значна різниця. Мікробіота відноситься до всієї популяції мікроорганізмів, колонізованих у певному місці. Мікробіом відноситься до генетичного матеріалу мікробіоти певного місця або всієї колекції генів мікробіоти. У цьому їх основна відмінність.

Функції мікробіому різноманітні, включаючи участь у безлічі важливих метаболічних процесів, пов'язаних з розвитком і дозріванням слизової оболонки та системним імунітетом [13]. Незважаючи на те, що мікробіомічний профіль кишечника відрізняється в різних індивідумів, існує загальний патерн, поділений на підцарства, таксономічні групи, родини, види та роди [14]. Дані, отримані за допомогою методу секвенування нового покоління, уможливили глибше означення мікробіому кишечника людини. Є 9 основних видів бактерій з чотирма переважаючими філами: анаеробні *Firmicutes* (50–75 %, зокрема *Clostridia*), *Bacteroidetes* (10–50 %, зокрема *Bacteroides*, *Prevotella* і *Porphyromonas*), *Proteobacteria* (< 1 %, зокрема *Escherichia coli*), *Actinobacteria* (1–10 %, зокрема біфідобактерії). У менших кількостях наявні бактерії типів *Proteobacteria* (1 %) і *Verrucomicrobia* (0,1 %) Найбільш вивчено мікрофлору кишечника. Описано 3 енетротипи мікробіому, які характеризують здоровий організм, залежно від переважаючого в ньому *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* [15, 16]. Якісний склад мікрофлори кишечника тісно пов'язаний з віком людини, її генетичними особливостями, місцем проживання та впливом різних препаратів. Мікробіом відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу кишечника, забезпечуючи три найважливіші функції: метаболічну, захисну (імунітет макроорганізму) та аліментарну (участь у забезпеченні функцій імунної системи, вплив на диференціацію та ріст клітин). У нормі взаємодія між бактеріями кишечника та макроорганізмом є симбіотичною [16, 17]. Результати проєкту Європейського консорціуму MetaHIT, який займається розшифруванням геному бактерій шлунково-кишкового тракту, уможливили проведення дослідження взаємозв'язків генів, стану здоров'я людини, розвитку захворювань і їх фенотипу [18]. Отримано нові дані, які свідчать, що мікробіом може впливати на доклінічну фазу хвороби кількома способами, передусім через зміну складу мікрофлори (дисбіоз), по-друге, через мішень імунологічної дисрегуляції [11, 19]. Через свою неймовірну залученість мікробний дисбактеріоз, який визначається як несприятлива зміна різноманітності, структури або функції мікробіоти кишечника, сприяє різноманітним патологічним станам і захворюванням [20]. Мікробіота кишечника бере участь в ініціації та прогресуванні захворювань, викликаних запаленням, а мікробний дисбіоз виявився прихованим фактором ризику, що індукує продукцію прозапальних цитокінів і бактеріальних метаболітів, які можуть посилювати патофізіологічні механізми ОА [21]. Показано, що фактори ризику ОА, такі як старіння, дієта та ожиріння, порушують кишкову мікробіоту, тоді як обмежені дані підтверджують участь кишкової мікробіоти в механізмах цих факторів ризику.

У цьому огляді ми узагальнили докази, які підтверджують існування гіпотези осі суглоб — кишечник —

мікробота і взаємодію між кишковою мікробіотою та факторами, що стосуються ОА. Виходячи з поточного розуміння взаємозв'язку між мікробіотою кишечника та цими факторами, мікробіоту кишечника можна вважати незамінним елементом, який забезпечує об'єднуючий механізм для пояснення участі факторів ризику індивідуального рівня при ОА (рис. 1).

Існування осі суглоб — кишечник — мікробота встановлено на основі можливості перехресних взаємодій і взаємовпливів між суглобом і кишечником. Загальновідомо, що кишкова мікробіота виробляє широкий спектр молекул, включаючи ферменти, коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA) і різні метаболіти. У результаті ці прозапальні метаболіти, які продукуються бактеріями, такі як ліпополісахариди (ЛПС), потрапляють із кишечника до системного кровотоку й викликають системне запалення. У зв'язку з підвищенням рівня ЛПС, пов'язаним з ожирінням і метаболічним синдромом, які є критичними ризиками для ОА, легко припустити участь мікробіоти в патогенезі ОА, принаймні через індуковане ЛПС низькоінтенсивне запалення, метаболічну ендотоксемію, активацію макрофагів та пошкодження суглобів. Дійсно, нещодавно Z.Y. Huang та співавт. (2016) виявили, що підвищені рівні ЛПС і ЛПС-зв'язуючого білка були пов'язані з вираженістю остеофітів колінного суглоба та великою кількістю активованих макрофагів у синовіальній оболонці, а також з більш високим індексом WOMAC (тобто гіршими клінічними симптомами) [22]. Механізми впливу ЛПС на розвиток ОА схематично наведені на рис. 2. Крім того, концентрація циркулюючих ЛПС може стати новим маркером для діагностики та лікування специфічних фенотипів ОА [23]. Крім того, нещодавнє дослідження, виконане С.М. Dunn та співавт. (2020), вперше ідентифікувало сигнатуру мікробної ДНК у хрящі людини та миші, особливості якої пов'язані з розвитком та прогресуванням ОА людини [24]. Ці знахідки свідчать про потенційне залучення мікробіоти кишечника шляхом прямої інокуляції або транспортування імунних клітин, хоча все ще залишається загадкою детальна

роль специфічної бактеріальної ДНК у хрящовій тканині в патогенезі ОА.

Дослідження потенційної участі осі кишкового мікробіому та суглобів у патогенезі суглобових захворювань є новою галуззю досліджень. Ранні роботи включали моделі на гризунах і осіб з діагнозом остеоартриту, виявлення кореляції між підвищеними рівнями циркулюючих маркерів запалення, зокрема ЛПС бактеріального походження, які корелюють з тяжкістю ОА, що засвідчує участь прозапальних метаболітів кишкового походження в розвитку ОА [23, 25].

У дослідженні у щурів використовували дієту з високим умістом жиру/цукру протягом 28 тижнів та продемонстрували збільшення пошкодження хряща в тварин із ожирінням, а також встановили пряму кореляцію між рівнями ЛПС у сироватці крові та гістологічними показниками за шкалою Манкіна [25]. При дослідженні складу мікробіому методом секвенування 16S виявлено збільшення *Lactobacillus* spp. і *Methanobrevibacter* spp. із сильним прогностичним зв'язком із гістологічною оцінкою [25]. У гнотобіотичних мишей V. Ulіci із співавт. (2018) [26] показали зниження тяжкості перебігу посттравматичного ОА, що стало доказом ролі мікробіому кишечника в патогенезі ОА у цій моделі. Зв'язок ЛПС та ОА з можливим дисбіозом кишечника досліджений у роттердамській когорті. У 1444 учасників з ОА кульшових або колінних суглобів, які були включені до Роттердамського дослідження — Rotterdam study III, виявлено зв'язок між підвищеним показником WOMAC і великою кількістю мікробів у таксонах прозапальних *Streptococcus* [27]. Це дослідження додатково встановило актуальність порушення мікробіоти при ОА, спонукаючи до більш ретельного вивчення ролі дисбіотичної спільноти та виокремлення певних таксонів як патогенних при ОА.

Накопичення доказів вказує, що кишкова мікробіота може змінюватися відповідно до факторів, які мають відношення до ОА, наприклад старіння, стать, особливості харчування та ожиріння, паралельно посилюючи системне запалення [20]. Знання про взаємодію між



**Рисунок 1.** Зв'язок між кишковою мікробіотою та розвитком остеоартриту. Релевантні для ОА фактори беруть участь у реалізації ОА або безпосередньо, або через модуляцію кишкової мікробіоти. Декілька терапевтичних підходів, що модифікують захворювання, можуть полегшити симптоми ОА безпосередньо або шляхом зміни складу мікробіоти кишечника, щоб опосередковано впливати на прогресування ОА (адаптовано за X. Нao та співавт. [20])

релевантними для ОА факторами й кишковою мікробіотою надає новий рівень нашого розуміння складності патогенезу ОА, а також забезпечує новий погляд на дослідження цього захворювання.

**Вік.** Добре відомо, що старіння пов'язане зі зростанням захворюваності на ОА [28]. Ранні дослідження висвітлили кілька потенційних механізмів, за допомогою яких реалізуються вікзалежні зміни в суглобових тканинах та прогресує ОА: низькоінтенсивне запалення, клітинне старіння, мітохондріальна дисфункція та окиснювальний стрес, дисфункціональний енергетичний метаболізм, змінені механічні властивості позаклітинного матриксу, що пояснюється накопиченням кінцевих продуктів глікації (Advanced Glycation End-products) [20, 29]. Сьогодні дослідників цікавлять відмінності кишкової мікробіоти в молодих та літніх осіб для покращання розуміння пов'язаних зі старінням механізмів і розробки нових методів лікування. Пов'язані зі старінням зміни фізіології кишечника, наприклад дегенеративні зміни кишкової нервової системи, шлункова гіпохлоргідрія, медикаментозно-зумовлені стани, порушення моторики, впливають на різноманітність, склад і функціональні особливості кишкової мікробіоти [28]. Так, охарактеризовано зміни кишкової мікробіоти, пов'язані зі старінням, що проявляються зменшенням різноманітності, кількості домінуючих видів, збільшенням чисельності субдомінантних видів і значним збільшенням протеолітичних і зниженням цукролітичних бактерій [30, 31]. Наприклад, E. Viagi та співавт. (2010) відзначили, що структура мікробіоти кишечника довгожителів суттєво відрізняється від молодших за віком дорослих (недовгожителів). Вона характеризується збагаченням *Proteobacteria* — типу, який включає багато потенційно патогенних бактерій. Крім того, ці зміни в довгожителів асоціюються з підвищеним рівнем прозапальних маркерів, що вказує на потенційну роль кишкової мікробіоти у формуванні низькорівневого системного запалення [32]. З огляду на неминучий процес старіння та його зв'язок зі змінами мікробіоти й сталим низькорівневим запаленням можна зробити висновок, що саме ці фактори можуть бути визначальними щодо дебюту та прогресування ОА. Утім, потрібні додаткові дослідження для визначення ступеня залучення мікробіоти кишечника у формування вікзалежного фенотипу ОА.

**Стать.** Добре відомим є факт, що жінки частіше страждають на ОА колінного, кульшового суглоба й дрібних суглобів кисті, при цьому в них визначається більш стрімке прогресування хвороби та більш серйозний прогноз [33]. Основним поясненням такої гендерної відмінності є дебют ОА в жінок у період постменопаузи та гормональний дисбаланс [34], а також статеві відмінності в складі кишкової мікробіоти [35].

При порівнянні складу кишкової мікробіоти 341 самки та 348 самців мишей продемонстровано зниження відносної кількості *Porphyromonaceae* і *Rikenella* та збільшення чисельності *Ruminococcus*, *Coprococcus* і *Dorea* у самців, тоді як більша присутність *Allobaculum*, *Anaeroplasmata*, *Lactobacillaceae* і *Veillonellaceae* зареєстро-

вана у самок, що демонструє наявність статевих відмінностей у складі мікробіоти [36]. Нещодавнє клінічне дослідження було проведено в підгрупі з 75 пацієнтів (39 чоловіків і 36 жінок), які знаходились на однаковій дієті та були порівнянні за віком, щоб проаналізувати відмінності у складі кишкової мікробіоти у зразках фекалій шляхом секвенування 16S ДНК. Жінки мали вищу кількість *Bacteroides* і *Bilophila* порівняно з чоловіками, тоді як чоловіки мали більшу кількість *Veillonella* і *Methanobrevibacter* [37]. Вважається, що різний склад кишкової мікробіоти у чоловіків та жінок може опосередковуватися статевими гормонами, хоча жодне дослідження не підтвердило, що гендерні відмінності кишкової мікробіоти сприяють вищій поширеності ОА серед жінок. У цьому аспекті цікавим видається дослідження J.Y. Li та співавт. (2016), які встановили взаємозв'язок між статевими стероїдами, втратою кісткової маси та кишковою мікробіотою. Їхнє дослідження продемонструвало, що дефіцит статевих стероїдів призвів до підвищення проникності кишечника, а втрата кісткової тканини, викликана дефіцитом статевих стероїдів, залежала від мікробіоти кишечника [38]. Оскільки субхондральна втрата кісткової тканини визначається як один із патогенетичних фенотипів ОА, ці докази вказують, що кишкова мікробіота може бути залучена до субхондральної втрати кісткової тканини при ОА, а гендерні відмінності в кишковій мікробіоті можуть відігравати незамінну роль у визначенні статевих різниць щодо поширеності ОА.

**Дієта.** Формування та моделювання кишкової мікробіоти залежить від способу харчування хазяїна та частоти вживання певних харчових компонентів [39]. K. Kaliannan та співавт. (2015) встановили, що переважання в дієті мишей n-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) призводило до переважання в мікрофлорі кишечника бактерій з прозапальними властивостями, які є основними продуцентами ЛПС, включаючи *Proteobacteria* та її членів, а також зниження кількості протизапальних бактеріальних груп, таких як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* і *Enterococcus faecium*. При цьому трансгенна конверсія тканини n-6 в n-3 ПНЖК продемонструвала протилежну дію, засвідчуючи, що співвідношення ПНЖК n-6/n-3 модифікує мікробіоту кишечника, її склад та проникність кишки, зумовлюючи зміни запального та метаболічного статусів [40]. Цікаві результати були отримані в низці досліджень стосовно впливу вітаміну D на ризик захворювання шляхом зміни різноманітності кишкової мікробіоти. Деякі дослідження повідомили, що дієта з низьким вмістом вітаміну D або нокаут рецептора вітаміну D (VDR) призводить до посилення запального процесу в кишечнику, а фекальний мікробіом характеризується підвищеним вмістом *Bacteroidetes* [41, 42]. Натомість дієта з дуже високими дозами вітаміну D несподівано асоціюється зі збільшенням *Bacteroidetes*, зокрема низки *Bacteroidales* і *Flavobacteriales*, та зниженням циркулюючого вітаміну D [43], що може свідчити про вплив вітаміну D на імунологічні процеси шляхом зміни різноманітності кишкової мікробіоти в складній



петлі зворотного зв'язку. Встановлено також, що дієтичні добавки L-глутаміну змінюють склад і метаболізм кишкової мікробіоти, викликаючи зсув у співвідношенні *Firmicutes/Bacteroidales* і посилення продукції кишкового секреторного IgA [44]. Отже, деякі дослідження підтверджують, що харчові поживні речовини можуть модифікувати відповідну для ОА мікробіоту, однак зв'язок між дієтою, кишковою мікробіотою та ОА все ще є непереконливим і потребує додаткових експериментальних перевірок.

**Ожиріння та метаболічний синдром.** Ожиріння є фактором ризику розвитку ОА. Вплив ожиріння на ОА зумовлений системним запаленням, посилення якого тепер вважається спричиненим дисбактеріозом кишкового мікробіому [45]. Для дослідження ролі метаболічної дисфункції за відсутності ожиріння на кишково-суглобову асоціацію та участі окремих таксонів мікробіоти використовували мишачу генетичну модель метаболічного синдрому (дефіцит Toll-подібного рецептора-5 — TLR5KO) у поєднанні з індукцією ОА механічними перевантаженнями (2 або 6 тижнів) [46]. Оцінка гістологічних змін у хрящі вказувала на більш тяжкий перебіг ОА у групі, що отримувала дієту з високим вмістом жирів; у цій групі виявлені грубі порушення обміну речовин, збільшення вмісту ліпідів в організмі, системне запалення та очікуваний дисбактеріоз кишкового мікробіому, який включав збільшення кількості *Firmicutes*. Однак тих метаболічних порушень, які спостерігалися у TLR5KO мишей, недостатньо для індукції ОА. Дієта з високим вмістом жирів асоціюється з вищими показниками OARSI та дисбактеріозом за участю збільшення *Firmicutes*, що дає можливість припускати асоціацію між мікробними компонентами і розвитком ОА. Необхідно також відмітити, що кожна з груп експериментальних тварин мала свій мікробіом кишечника. Е.М. Schott та співавт. (2018) досліджували зміни мікробіоти кишечника у мишей з ожирінням, яких годували продуктами з високим вмістом жирів, із дестабілізацією медіального меніска для синхронізації початку захворювання. Гістологічна оцінка показала підвищену деградацію хряща у мишей з ожирінням, які отримують дієту з високим вмістом жирів, і секвенування 16S підтвердило кишковий дисбактеріоз [45]. Важливо, що коли мишам із ожирінням, яких годували продуктами з високим вмістом жирів, додали неперетравну клітковину олігофруктозу, дисбактеріоз кишечника був пом'якшений, а прогресування ОА було призупинено. *Bifidobacterium pseudolongum*, вид з відомими протизапальними властивостями, який був втрачений у мишей з ожирінням та застосуванням висококалорійної дієти, відновлювався після додавання у раціон олігофруктози. І навпаки, прозапальні *Peptococcaceae* і родина *Peptostreptococcaceae*, які превалювали у мишей з ожирінням, фактично зникали при додаванні олігофруктози. Це спостереження зв'язку кишкового мікробіому з ОА закладає основу для відкриття потенційно нових методів лікування ОА, що передбачає стратегічне маніпулювання конкретними мікробними видами, які мешкають у кишково-суглобовому просторі.

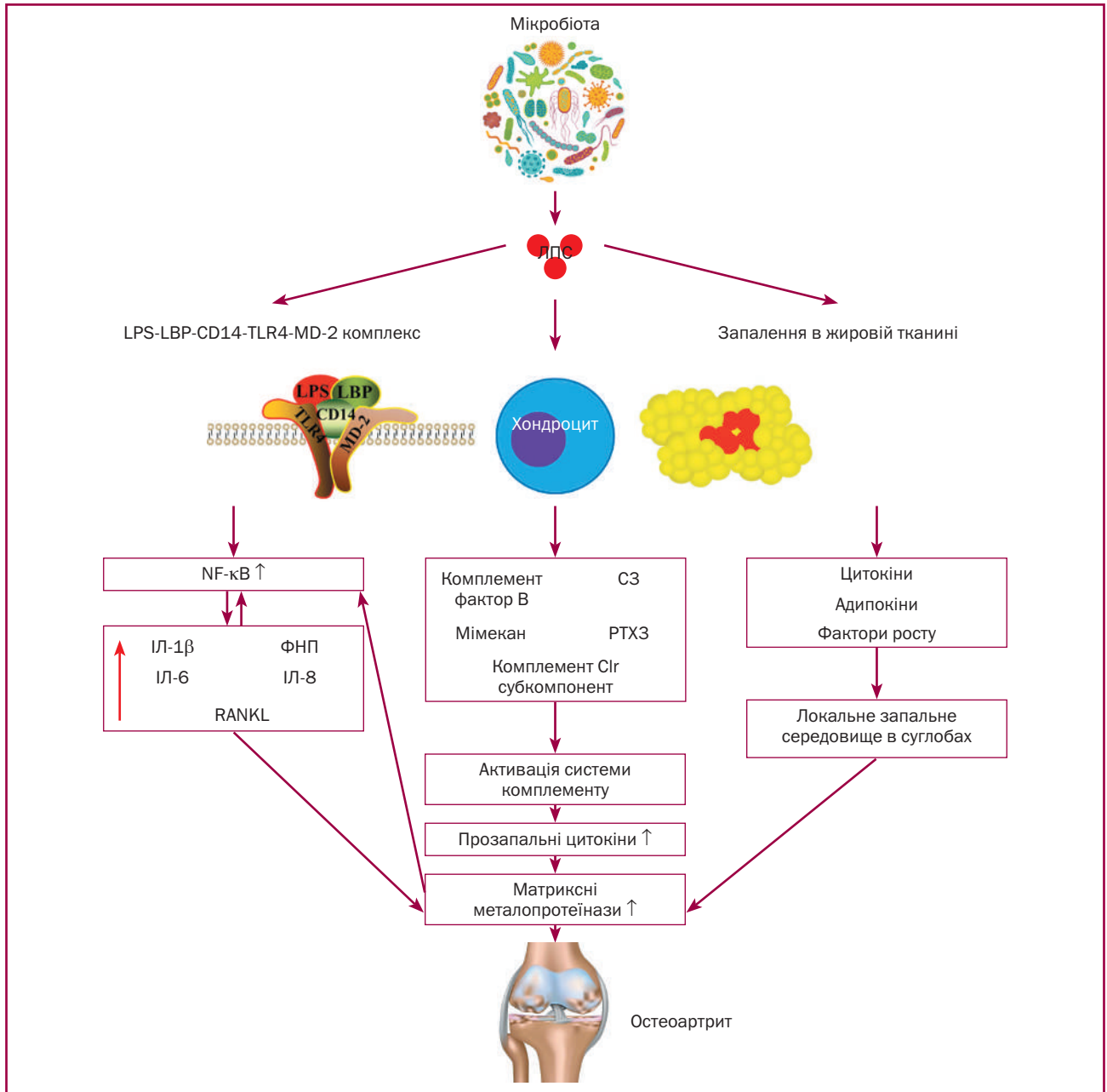
В іншій експериментальній роботі щури, які отримували дієту з високим вмістом жирів та олігофруктозу, також продемонстрували уповільнення прогресування ОА, пов'язаного з ожирінням [47]. У результаті додавання олігофруктози методом секвенування 16S продемонстровано збільшення кількості *Bifidobacterium* і *Roseburia*, а також зниження рівня *Clostridium leptum* і *Akkermansia muciniphila*. Інше недавнє дослідження на моделі спонтанного ОА на морських свинках показало, що пероральне введення ліофілізованої інактивованої культури *Bifidobacterium longum* CBi0703 знижує структурні ураження хряща та маркери деградації хряща, що забезпечує загальний захисний ефект для суглобів [48]. Майбутні дослідження мікробів з таксоном *Bifidobacterium* та їх метаболітів можуть бути важливими для покращення функціонування кишково-суглобової осі й можуть становити новий стратегічний підхід до лікування ОА, який включатиме націлювання на кишковий мікробіом.

З огляду на зростаючу глобальну поширеність ОА ефективна терапевтична стратегія, що змінює захворювання, призводить до полегшення симптомів та уповільнення прогресування ОА, є актуальною та необхідною. У цьому контексті можна висунути гіпотезу модуляції кишкової мікробіоти зовнішніми підходами, які впливатимуть на прогресування ОА. На сьогодні отримані докази, що втручання в кишкову мікробіоту при ОА може бути реалізовано через пробіотики, пребіотики, нутрицевтики, фізичні вправи та трансплантацію фекальної мікробіоти (рис. 1).

Пробіотики складаються з живих мікроорганізмів, як правило, молочнокислих бактерій, які відіграють вирішальну роль у підтримці здорового гомеостазу кишкової мікробіоти, сприяють синтезу протимікробних речовин, імуноглобулінів і пригніченню продукції бактеріальних токсинів [49]. Останні спостереження дали привід сподіватися, що пробіотики є корисною стратегією в лікуванні ОА. На сьогодні найбільш переконливі докази дієвості даної стратегії отримані в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому загалом 537 пацієнтів з ОА колінного суглоба були рандомізовані для отримання знежиреного молока, що містить *Lactobacillus casei* Shirota (LcS), чи плацебо щодня протягом 6 місяців [50]. Первинний результат визначався як зміни показників WOMAC (індекс остеоартриту університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастера) та VAS (візуальна аналогова шкала). Вторинний результат визначався як зміни в сироваткових рівнях високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP). Через 6 місяців лікування показники WOMAC і VAS були вірогідно кращі в групах LcS порівняно з групою плацебо. Рівні hs-CRP у сироватці крові також були вірогідно нижчими у пацієнтів, які отримували LcS, порівняно з показниками групи плацебо. Спостерігалися сильні лінійні кореляції між рівнями hs-CRP у сироватці крові та показниками WOMAC і VAS. Таким чином, споживання LcS може слугувати новим терапевтичним варіантом у клінічному лікуванні ОА колінного суглоба, покращуючи результат лікування, ймовірно,

через зниження рівнів hs-CRP у сироватці крові. Ще в одному дослідженні виявлено, що пероральне введення тиндалізованого *Clostridium butyricum* ефективно зберігає суглобовий хрящ, зменшує рівень запалення в синовіальній оболонці, знижує концентрацію різних медіаторів запалення та гармонізує рівень маркерів кісткового метаболізму в моделі ОА шурів, індуко-

ваного йодоацетатом натрію [51]. У тій самій моделі ОА у шурів J.Y. Kwon та співавт. (2018) продемонстрували, що дієтичні добавки пробіотичного комплексу (12,5 мг/щур) у поєднанні з розавіном (100 мг/щур) і цинком (20 мг/щур) уповільнювали розвиток ОА шляхом пригнічення прозапальних цитокінів і деструкції хряща [52]. Однак ці докази далеко не переконливі че-



**Рисунок 2. Патогенетичні механізми впливу ліпополісахаридів на розвиток остеоартрити (адаптовано за Z. Wei та співавт. [55]).** ЛПС беруть участь у розвитку ОА шляхом активації вродженої імунної відповіді через утворення комплексу LPS-LBP-CD14-TLR4-MD-2, підвищення активності нуклеарного фактора κВ, підвищення регуляції фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів-1β, -6, -8 і рівнів RANKL, підвищуючи продукцію матриксних металопротеїназ і додатково посилюючи активацію NF-κB [54]. З іншого боку, ЛПС активують шляхи комплекменту в хондроцитах [56]. Водночас ЛПС індукують запалення в жировій тканині, викликаючи системні зміни в цитокінах, адипокінах і факторах росту і, нарешті, впливаючи на місцеве запальне середовище всередині колінного суглоба [57]

**Примітки:** ЛПС — ліпополісахариди; LPS — ліпопротеїнзв'язуючий білок; NF-κB — ядерний фактор каппа — легкий ланцюг, підсилювач активованих В-клітин; MD-2 — білок мієлоїдної диференціації-2; ІЛ — інтерлейкін; ФНП — фактор некрозу пухлини; RANKL — активатор рецептора ліганду NF-κB; РТХ3 — довгий пентраксин 3.

рез обмежену кількість вибірки ( $n = 3$ ) та період спостереження (13 днів). Крім того, результати були надмірно інтерпретовані, оскільки лише оцінка болю досягла статистичної значущості, тоді як морфологічні оцінки не були значущими, а докази, що підтверджують те, що комбіноване лікування пригнічувало запалення, базувалися на дослідженнях хондроцитів *in vitro*.

Одним з найбільш перспективних шляхів оптимізації позитивної дії мікроорганізмів та уникнення побічних ефектів є створення та використання багатокомпонентних пробіотиків. Прикладом таких продуктів є препарат Ремедіум (країна походження сировини: Belgium, Priester Daensstraat 9, Chrystal NV), який містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. pumilus* і *B. megaterium*). Безпечність композиції підтверджена висновками Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration). Одна доза препарату містить  $1,7 \times 10^9$  КУО/флакон живих мікробних клітин. Зазначені пробіотичні штами виявляють антагоністичну активність до широкого спектра умовно-патогенних культур різних видів мікроорганізмів, особливо до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [53].

## Висновки

У цьому огляді ми узагальнили докази, що підтримують гіпотезу існування кишково-суглобової осі та взаємодії між кишковою мікробіотою та ОА-релевантними факторами ризику. За умов обґрунтованих припущень маніпуляція кишковою мікробіотою при ОА є перспективною. Запропонована концепція починається з порушення та дисбактеріозу кишечника, порушення гомеостазу мікробіоти, безперервної зміни мікробного складу та геномної пластичності для оптимальної адаптації бактерій до середовища хазяїна, що супроводжується як адаптивними, так і вродженими імунними реакціями внаслідок транслокації бактерій та бактеріальних продуктів у кровообіг до суглоба [54]. Цей каскад зрештою призводить до запалення в суглобі та сприяє розвитку й прогресуванню ОА. З урахуванням того, що втручання в мікробіоту кишечника з метою дослідження її ролі в ОА є поки що рідкісними, зв'язки між кишковою мікробіотою й факторами ризику ОА все ще є непереконливими. Окрім досліджуваного механізму, наявні дані також свідчать про можливість створення нових біомаркерів, пов'язаних із запаленням і порушенням кишкової мікробіоти, які можуть передбачити прогресування ОА та контролювати ефективність терапевтичного втручання.

**Конфлікт інтересів та інформація про фінансування.** Стаття написана за наукової та фінансової підтримки компанії «Біотехнос».

**Внесок авторів у підготовку статті.** Головач І.Ю. — концепція та дизайн статті, написання статті, підготовка статті до друку; Рекалов Д.Г. — аналіз літературних джерел, корекція тексту.

## Список літератури

- Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R. et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015. 386(9991). 376-387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
- Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M. et al. Osteoarthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. 2. 16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72. PMID: 27734845.
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann. Rheum. Dis*. 2019. 78(1). 3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864.
- Berthelot J.M., Sellam J., Maugars Y., Berenbaum F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open*. 2019. 5(2). e001037. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001037.
- Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Гуцул В.М., Лавренчук І.О. Кишковий мікробіом й остеоартрит. *Гастроентерологія*. 2019. 53(2). 132-137. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168988.
- Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J. Intern. Med*. 2017. 281(4). 319-336. doi:10.1111/joim.12584.
- Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations. *Environ Microbiol*. 2017. 19(4). 1379-1390. doi: 10.1111/1462-2920.13692.
- Szychlińska M.A., Di Rosa M., Castorina A. et al. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon*. 2019. 5. e01134.
- Chisari E., Wouthuyzen-Bakker M., Friedrich A.W., Parvizi J. The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *PLoS ONE*. 2021. 16(12). e0261353. doi: 10.1371/journal.pone.0261353.
- Головач І.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения. *Травма*. 2017. 18(5). 87-94. doi: 10.22141/1608-1706.5.18.2017.114124.
- Berg G., Rybakova D., Fischer D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020. 8(1). 103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol*. 2013. 11(4). 227-238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev*. 2010. 90(3). 859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005. 308(5728). 1635-1638. doi: 10.1126/science.1110591.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011. 473. 174-180. doi: 10.1038/nature09944.
- Koren O., Knights D., Gonzalez A. et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput. Biol*. 2013. 9(1). e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010. 464. 59-65. doi: 10.1038/nature08821.

18. Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking «enterotypes». *Cell Host. Microbe*. 2014. 16(4). 433-437. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013.
19. Ruff W.E., Krieger M.A. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol. Med*. 2015. 21(4). 233-244. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006.
20. Hao X., Shang X., Liu J., Chi R., Zhang J., Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Res. Ther*. 2021. 23(1). 42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9.
21. Biver E., Berenbaum F., Valdes A.M. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res. Rev*. 2019. 55. 100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946.
22. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X., Kraus V.B. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. 24(10). 1769-1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
23. Huang Z., Kraus V.B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016. 12(2). 123-129. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
24. Dunn C.M., Velasco C., Rivas A. et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020. 72(7). 1111-1122. doi: 10.1002/art.41210.
25. Collins K.H., Paul H.A., Reimer R.A., Seerattan R.A., Hart D.A., Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. 23(11). 1989-98. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.014.
26. Ulici V., Kelley K.L., Azcarate-Peril M.A. et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018. 26(8). 1098-1109. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.016.
27. Boer C.G., Radjabzadeh D., Medina-Gomez C. et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat. Commun*. 2019. 10(1). 4881. doi: 10.1038/s41467-019-12873-4.
28. Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I., Cirillo P.A., Walker A.M. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995. 38(8). 1134-41. doi: 10.1002/art.1780380817.
29. Loeser R.F., Collins J.A., Diekmann B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016. 12(7). 12-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65.
30. Bischoff S.C. Microbiota and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016. 19(1). 26-30. doi: 10.1097/MCO.0000000000000242.
31. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015. 350(6265). 1214-5. doi: 10.1126/science.aac8469.
32. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010. 5(5). e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
33. Srikanth V.K., Fryer J.L., Zhai G., Winzenberg T.M., Hosmer D., Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005. 13(9). 769-81. doi: 10.1016/j.joca.2005.04.014.
34. Contartese D., Tschon M., De Mattei M., Fini M. Sex specific determinants in osteoarthritis: a systematic review of preclinical studies. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(10). 3696. doi: 10.3390/ijms21103696.
35. Li Y., Luo W., Deng Z., Lei G. Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm*. 2016. 2016. 3495173. doi: 10.1155/2016/3495173.
36. Org E., Mehrabian M., Parks B.W. et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes*. 2016. 7(4). 313-322. doi: 10.1080/19490976.2016.1203502.
37. Haro C., Rangel-Zúñiga O.A., Alcalá-Díaz J.F. et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016. 11(5). e0154090. doi: 10.1371/journal.pone.0154090.
38. Li J.Y., Chassaing B., Tyagi A.M. et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J. Clin. Invest*. 2016. 126(6). 2049-2063. doi: 10.1172/JCI86062.
39. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019. 11(4). 923. doi: 10.3390/nu11040923.
40. Kaliannan K., Wang B., Li X.Y., Kim K.J., Kang J.X. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci. Rep*. 2015. 5. 11276. doi: 10.1038/srep11276.
41. Assa A., Vong L., Pinnell L.J., Avitzur N., Johnson-Henry K.C., Sherman P.M. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *J. Infect. Dis*. 2014. 210(8). 1296-1305. doi: 10.1093/infdis/jiu235.
42. Ooi J.H., Li Y., Rogers C.J., Cantorna M.T. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Nutr*. 2013. 143(10). 1679-86. doi: 10.3945/jn.113.180794.
43. Ghaly S., Kaakoush N.O., Lloyd F. et al. High Dose Vitamin D supplementation alters faecal microbiome and predisposes mice to more severe colitis. *Sci. Rep*. 2018. 8(1). 11511. doi: 10.1038/s41598-018-29759-y.
44. Ren W., Duan J., Yin J. et al. Correction to: Dietary L-glutamine supplementation modulates microbial community and activates innate immunity in the mouse intestine. *Amino Acids*. 2021. 53(2). 319. doi: 10.1007/s00726-020-02916-2.
45. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018. 3(8). e95997. doi: 10.1172/jci.insight.95997.
46. Guss J.D., Ziemian S.N., Luna M. et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019. 27(1). 129-139. doi: 10.1016/j.joca.2018.07.020.

47. Rios J.L., Bomhof M.R., Reimer R.A., Hart D.A., Collins K.H., Herzog W. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci. Rep.* 2019. 9(1). 3893. doi: 10.1038/s41598-019-40601-x.
48. Henrotin Y., Patrier S., Pralus A., Roche M., Niveliez A. Protective Actions of Oral Administration of *Bifidobacterium longum* CBI0703 in Spontaneous Osteoarthritis in Dunkin Hartley Guinea Pig Model. *Cartilage.* 2021. 13 (2 suppl.). 1204S-1213S. doi: 10.1177/1947603519841674.
49. de Oliveira G.L.V., Leite A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology.* 2017. 152(1). 1-12. doi: 10.1111/imm.12765.
50. Lei M., Guo C., Wang D., Zhang C., Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef. Microbes.* 2017. 8(5). 697-703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
51. Sim B.Y., Choi H.J., Kim M.G. et al. Effects of ID-CBT5101 in Preventing and Alleviating Osteoarthritis Symptoms in a Monosodium Iodoacetate-Induced Rat Model. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2018. 28(7). 1199-1208. doi: 10.4014/jmb.1803.03032.
52. Kwon J.Y., Lee S.H., Jhun J. et al. The Combination of Probiotic Complex, Rosavin, and Zinc Improves Pain and Cartilage Destruction in an Osteoarthritis Rat Model. *J. Med. Food.* 2018. 21(4). 364-371. doi: 10.1089/jmf.2017.4034.
53. Сафронова Л.А., Скороход І.О. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків. *Здоров'я України.* 2021. № 13–14. С. 14–15.
54. Ramires L.C., Santos G.S., Ramires R.P. et al. The Association between Gut Microbiota and Osteoarthritis: Does the Disease Begin in the Gut? *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(3). 1494. doi: 10.3390/ijms23031494.
55. Wei Z., Li F., Pi G. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. 12. 812596. doi: 10.3389/fcimb.2022.812596.
56. Haglund L., Bernier S.M., Onnerfjord P., Recklies A.D. Proteomic Analysis of the LPS-Induced Stress Response in Rat Chondrocytes Reveals Induction of Innate Immune Response Components in Articular Cartilage. *Matrix Biol.* 2008. 27(2). 107-118. doi: 10.1016/j.matbio.2007.09.009.
57. Bleau C., Karelis A.D., St-Pierre D.H., Lamontagne L. Crosstalk Between Intestinal Microbiota, Adipose Tissue and Skeletal Muscle as an Early Event in Systemic Low-Grade Inflammation and the Development of Obesity and Diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015. 31(6). 545-561. doi: 10.1002/dmrr.2617.

Отримано/Received 21.09.2022

Рецензовано/Revised 29.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2022 ■

**Information about authors**

Iryna Golovach, MD, PhD in medicine, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; contact phone: +380506542188; <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>  
 Rekalov Dmytro, MD, PhD in medicine, Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The article was written with the scientific and financial support of "Biotehnos" company.

**Authors' contribution.** I.Yu. Golovach — concept and design of the article, writing the text, preparing the article for print; D.G. Rekalov — analysis of literary sources, text correction.

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, D.G. Rekalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhya State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, Ukraine

## Osteoarthritis and intestinal microbiota: pathogenetic significance of the joint — gut — microbiome axis

**Abstract. Introduction.** Osteoarthritis (OA) is a disease leading to joint degeneration, accompanied by constant pain, inflammation, and functional failure of the joints. Although many factors contribute to the development of OA, the gut microbiome has recently emerged as an important pathogenetic factor in OA initiation and progression. The purpose of the study was to analyze modern literature data regarding the link between the gut microbiome and OA. **Materials and methods.** The available data of clinical studies and scientific reviews were analyzed, and modern meta-analyses on the influence of gut microbiota on the development and progression of OA were evaluated. **Results.** Gut microbiota is responsible for a number of metabolic, immunological, and structural and neurological functions, potentially elucidating the heterogeneity of OA phenotypes and formation of individual features of the course of the disease. Numerous studies support the hypothesis of the existence of a gut — joint axis and the interaction between gut microbiota and OA-relevant risk factors. The proposed concept begins with intestinal disruption and dysbacteriosis, disruption of

microbiota homeostasis, continuous changes in microbial composition and genomic plasticity for optimal adaptation of bacteria to the host environment, accompanied by both adaptive and innate immune responses due to translocation of bacteria and bacterial products into the bloodstream to the joint. This cascade ultimately leads to inflammation in the joint and contributes to the development and progression of OA. Interpretation of the potential mechanisms of OA pathogenesis is essential for the development of new preventive and disease-modifying therapeutic interventions. In addition, gut microbiota is also a potential biomarker related to inflammation and gut dysbiosis to predict the progression of OA and monitor the effectiveness of therapeutic interventions. **Conclusions.** In this review, we summarized research data that are supporting the hypothesis of a "joint — gut — microbiota axis" and the interaction between gut microbiota and the OA-relevant factors, including age, gender, metabolism, obesity.

**Keywords:** osteoarthritis; gut microbiome; risk factors; intestinal dysbiosis; inflammation; probiotics; review

Нішкумай О.І., Мостбауер Г.В., Алексєнко О.О., Москаленко К.І., Лазарєв П.О., Шевчук М.І.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Артеріальна жорсткість, кальцифікація судин та остеопороз — спільні механізми взаємодії (огляд літератури)

**Резюме. Актуальність.** Проблема серцево-судинної захворюваності та смертності залишається актуальним питанням сучасної медицини, а артеріальна жорсткість є її незалежним предиктором. Жваві дискусії щодо коректного підходу до профілактики та лікування коморбідних станів — підвищеної жорсткості судин як впливового фактора кардіоваскулярних подій та зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (остеопорозу) — перш за все виникають на тлі необхідності застосування препаратів кальцію та вітаміну D та оцінки їхньої безпечності. **Метою** даної роботи був аналіз літературних даних щодо можливих спільних патогенетичних ланок прогресування артеріальної жорсткості й розвитку остеопорозу з метою оцінки безпечності застосування антиостеопоротичних препаратів. Аналіз літературних джерел продемонстрував, що остеогенними факторами, що впливають на артеріальну жорсткість, можуть бути вторинний гіперпаратиреоз, дисбаланс системи RANK/RANKL/OPG, інгібування вітамін-К-залежних матричних протеїнів (Gla-протеїну), остеопонтину тощо. **Висновки.** На сьогодні існує багато гіпотез, які підтверджують можливість впливу остеогенних факторів на судинну жорсткість та артеріальну кальцифікацію. Тому пошук їх чутливих маркерів та розробка протоколів скринінгових обстежень осіб з факторами ризику як остеопорозу, так і судинних змін є вкрай актуальними. Особливим питанням є можливість застосування монотерапії при цих коморбідних станах, що може безпечно та якісно впливати на запобігання ускладненням — як низькоенергетичним остеопоротичним переломам, так і серцево-судинним катастрофам. На це будуть спрямовані наші подальші дослідження.

**Ключові слова:** артеріальна кальцифікація; остеопороз; остеопонтин; остеопротегерин

### Вступ

Проблема серцево-судинної захворюваності та смертності залишається актуальним питанням сучасної медицини, а артеріальна жорсткість є її незалежним предиктором [1]. Це спонукає наукове медичне товариство до розробки нових підходів щодо своєчасної профілактики та ефективного лікування серцево-судинної патології, що знаходять практичне втілення в рекомендаціях міжнародних кардіологічних товариств. Але, на жаль, у повсякденній клінічній практиці на прийом до лікаря приходять не «рафінований», як у багатоцентрових дослідженнях, а коморбідний пацієнт, і потрібно оцінити можливість уникнути поліпрагмазії й призначити лікування, яке буде враховувати усі показання та протипоказання. Остеопороз (ОП) також залишається актуальною проблемою суспільства, оскільки

у світі зростає відсоток населення літнього віку й все частіше діагностується вторинний ОП, який розвивається у молодих осіб на тлі супутньої патології та при застосуванні лікарських засобів (глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони тощо). Жваві дискусії щодо коректного підходу до профілактики та лікування коморбідних станів — підвищеної жорсткості судин як впливового фактора кардіоваскулярних подій та зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) — перш за все виникають на тлі необхідності застосування препаратів кальцію та вітаміну D та оцінки їхньої безпечності.

**Метою** даної роботи був аналіз літературних даних щодо можливих спільних патогенетичних ланок прогресування артеріальної жорсткості та розвитку остеопорозу з метою оцінки безпечності застосування

препаратів для запобігання остеопоротичним переломам. Аналітичний огляд літературних даних проведено з використанням інформаційного аналізу баз даних Medline (Pubmed), Web of Science і Scopus, Google Scholar та Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) за 2018–2022 рр. за ключовими словами «остеопороз», «артеріальна жорсткість», «атеросклероз», «остеопонтин» та «остеопротегерин». Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 0119U103915 «Структурно-функціональні особливості судин та міокарда, кісткової системи у хворих з ревматологічною патологією та захворюванням серцево-судинної системи» на 2020–2022 рр.

### Поняття артеріальної жорсткості

«Артеріальна жорсткість» є загальним терміном, який відноситься до втрати артеріальної еластичності та/або змін властивостей стінки судини [2]. Важливість артеріальної жорсткості, чи ригідності, була визначена дуже давно. Кінець XIX століття був, можливо, вершиною вивчення пульсу, форми пульсової хвилі та артеріальної жорсткості, оскільки такі клініцисти, як Махомедта Марій, багато писали про їх використання у клінічній діагностиці. Переломний момент стався на початку XX століття, коли з'явився ртутний сфігмоманометр, і швидке усвідомлення того, що артеріальний тиск дає цінну кількісну інформацію про майбутні серцево-судинні захворювання (ССЗ), змістило фокус клінічної уваги з жорсткості артерій у бік систолічного та діастолічного артеріального тиску. Відродження інтересу до артеріальної гемодинаміки та жорсткості аорти відбулося протягом останніх 30 років. Досягнення в галузі біомедичної інженерії дозволили проводити неінвазивну оцінку артеріальної жорсткості, що призвело до більш широкого розуміння важливих клінічних наслідків підвищення жорсткості артерій, таких як розвиток ізольованої систолічної гіпертензії та ССЗ. На сьогоднішній день вимірювання артеріальної жорсткості залишається дослідницьким інструментом, який не увійшов до рутинної клінічної практики. Однак зростаючі докази клінічної цінності методу дають надію перемістити вимірювання та інтерпретацію артеріальної жорсткості на передній край діагностики в найближчому майбутньому [3]. Еластичні артерії, які розташовані ближче до серця, найбільш чутливі до впливу артеріального тиску й віку та є основними для визначення жорсткості. Артеріальна жорсткість збільшується з віком [4], а також при різних патологічних станах, включаючи ожиріння [5], цукровий діабет [6], куріння [7] та дисліпідемію [8]. Це має важливі наслідки для здоров'я серцево-судинної системи. По-перше, підвищення жорсткості артерій сприяє виникненню гіпертензії, особливо ізольованої, яка характеризується підвищенням пульсового тиску. По-друге, підвищення жорсткості артерій знижує коронарний перфузійний тиск і збільшує постнавантаження лівого шлуночка, сприяючи його ремоделюванню та дисфункції [9]. По-третє, більш високий пульсовий тиск збільшує проникнення пульсуючого потоку в мікросудини органів-мішеней,

таких як нирки та мозок, при цьому паренхіма органа піддається впливу високого артеріального тиску та механічного навантаження [4]. Таким чином, жорсткість артерій відіграє центральну роль у гемодинамічній дисфункції, що характеризується надмірною пульсацією та призводить до серцевої недостатності, порушення коронарної перфузії, цереброваскулярних захворювань та хронічної хвороби нирок (ХХН).

Для оцінки жорсткості артерій використовується аплаційна тонометрія променевої, сонної та стегнової артерій. Для оцінки було запропоновано кілька індексів, включаючи швидкість пульсової хвилі (PWV) та індекс аугментації (AIx). PWV — це швидкість поширення пульсової хвилі по артерії, яка розраховується шляхом поділу відстані між двома точками на час проходження. PWV збільшується при зниженні внутрішньої еластичності артеріальної стінки, що спостерігається за умов атеросклерозу. Показник PWV стегнової артерії прийнятий як еталонний стандарт артеріальної жорсткості, проте його визначення не було широко впроваджено в рутинну клінічну практику, оскільки для цього потрібні складні методи [9]. Пульсовий тиск (PP) визначається як різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском. Тиск аугментації (AP) — це різниця між другим і першим систолічним піком. Середній артеріальний тиск (MAP) розраховується шляхом подвоєння діастолічного артеріального тиску, додавання тиску систоли й поділу отриманої суми на три. AIx — непрямий показник жорсткості артерій, розраховується як відношення між AP та PP. Тривалість викиду (ED) визначається як тривалість викиду систоли лівого шлуночка. Субендокардіальне кровопостачання, як параметр, що оцінює ризик ішемії міокарда, виражається за допомогою коефіцієнта субендокардіальної життєздатності (SEVR), співвідношення між діастолічним та систолічним індексом часу. Показник AIx має бути скоригований з урахуванням частоти серцевих скорочень 75 за хвилину, що дозволяє порівнювати пацієнтів із різною частотою серцевих скорочень. У клінічну практику було запроваджено кілька методів оцінки артеріальної жорсткості за допомогою PWV. Серед них каротидно-феморальний (cfPWV) індекс, який включає в себе вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі між сонною та стегновою артеріями й використовується як еталонний стандарт [10]. Однак отримання точної форми хвилі за допомогою цієї процедури дещо утруднене. Брахіально-гомільковий PWV (baPWV) — це спрощений підхід, при якому використовуються вимірювання PWV між плечовою артерією та в ділянці кісточки гомілки.

Одним із обмежень при використанні PWV є той факт, що виміряна жорсткість (відображена у величині PWV) залежить від тиску, що чиниться на артеріальну стінку кров'ю. Справді, виміряна жорсткість збільшується зі зростанням тиску при навантаженні без будь-яких структурних змін. Враховуючи вищезгадані проблеми, Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) був запропонований для прямого вимірювання жорсткості артерій. CAVI розраховується з використанням серце-

во-гомількового PWV від витоку аортального клапана до ділянки кісточки гомілки та артеріального тиску, виміряного у верхній частині верхньої кінцівки [9], і відображає взаємозв'язок між PWV і зміною об'єму та виводиться на основі параметра жорсткості [11].

### **RANK/RANKL/OPG система в регуляції артеріальної жорсткості та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини**

У кістковій тканині процес остеокластичної резорбції й остеобластичного формування відбувається безперервно. Остеокласти — багатоядерні клітини, що є похідними з клітин моноцитарно-макрофагального ряду, основною функцією яких є резорбція кісткової тканини. Остеокластогенез опосередковується остеобластами шляхом експресії рецепторного активатора ліганда ядерного фактора каппа В (RANKL), який експресується як мембрано-асоційований цитокін. Остеопротегерин (OPG) є розчинним субстратом RANKL, який, синтезуючись, запобігає утворенню остеокластів та остеокластичній резорбції кісток для інгібування взаємодії рецепторів RANKL-RANKL [12].

RANK конститутивно експресується у багатьох органах та клітинах, зокрема у попередниках остеокластів та зрілих остеокластах, дендритних клітинах, клітинах молочної залози, судин та ін. Його функції пов'язані з резорбцією кісткової тканини, імунною відповіддю, розвитком лімфатичних вузлів і молочних залоз та терморегуляцією. RANK діє як сполучна ланка цитокіну RANKL, проте надекспресія RANK виявляється достатньою для активації NF-κB (ядерний фактор каппа — підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин. Він є білковим комплексом, який контролює транскрипцію ДНК, продукцію цитокінів і виживання клітин) [13]. Активація RANK під дією RANKL ініціює внутрішньоклітинний сигнальний каскад NF-κB. Останнім кроком в активації RANK є транслокація NF-κB у ядро, яка може відбуватися за класичним або альтернативним шляхом. Транслокація NF-κB у ядро модулює експресію різних генів, зокрема c-Fos, ядерного фактора активованих Т-клітин 1 (NFATc1) і деяких кісткових морфогенетичних білків [14].

Остеопротегерин — це глікопротеїн з масою 60 кДа, член суперродини фактора некрозу пухлини (Tumor necrosis factor, TNF), який зазвичай секретується остеобластами, хоча також він був виявлений в асоціації з клітинною мембраною в лімфоїдних клітинах. TNF, також відомий як інгібуючий фактор остеокластогенезу (OCIF), є рецептором-обманкою для RANKL, який регулює остеокластогенез, порушує взаємодію між RANKL і його рецептором RANK [13].

Ген OPG людини (TNFRSF11B) розташований на хромосомі 8 (8q24.12) та кодує рецептор з 401 амінокислотою. OPG людини та миші мають 85 % ідентичності амінокислотних послідовностей. Домени з 1 по 4 забезпечують OPG його інгібіторну активність остеокластогенезу, а домени 5 і 6 вважаються доменами смерті й беруть участь в апоптозі. Домен 7 містить

гепаринзв'язуючу ділянку, яка є загальною ознакою фактора росту й сигнальної молекули [15].

OPG синтезується в різних тканинах, включаючи серцево-судинну систему (серце, артерії та вени), легені, нирки, кишечник і кістки, а також у кровотворних та імунних клітинах. Його експресія та продукція регулюються кількома цитокінами, пептидами, гормонами й лікарськими препаратами. Цитокіни, включаючи TNFα, інтерлейкіни 1α і 18, трансформуючий фактор росту β (TGFβ), кісткові морфогенні білки (BMP) і стероїдні гормони, такі як 17β-естрадіол, підвищують рівень мРНК OPG. І навпаки, глюкокортикоїди (відомі тим, що сприяють резорбції кісткової тканини), імунодепресант циклоспорин А (який викликає остеопороз і ССЗ), паратгормон (ПТГ), простагландин E<sub>2</sub> і фактор росту фібробластів (FGF) знижують його рівень [12].

Добре відомо, що зниження рівня OPG не тільки активує остеокластогенез і резорбцію кісткової тканини, але й збільшує депонування кальцію в судинах. Дійсно, зниження OPG було визначено як незалежний фактор кальцифікації коронарних артерій. Більш того, результати недавньої роботи S. Yamada та співавт. показали взаємозв'язок антикальцифікуючого ефекту більш високої експресії Pit2 у судинах зі збільшенням рівня OPG [15]. Перші докази того, що ця система залучена в процес кальцифікації, було отримано при дослідженні M.C. Garcia-Gomez та G. Vilahur, у якому спостерігали остеопороз і кальцифікацію аорти й ниркових артерій [16].

У здорових осіб старше 70 років рівні RANKL і OPG у плазмі крові не залежать від статі, проте в молодших чоловіків і пременопаузальних жінок були виявлені різні рівні OPG у сироватці крові. Існують розходження між гіпотезами щодо зв'язку концентрації OPG зі старінням. У деяких дослідженнях не спостерігалось його змін з віком, тоді як інші дослідники продемонстрували позитивну кореляцію, в основному в осіб старше 60 років [17]. При таких вікасоційованих захворюваннях, як ревматична поліміалгія та остеоартрит, рівень циркулюючого OPG не відрізнявся від відповідного рівня в контрольних групах, але рівень розчинного RANKL був вищим за умов обох захворювань.

Експресія OPG була виявлена в великих артеріях і в різних типах клітин судинної стінки. В ендотеліальних клітинах OPG діє як автокринний фактор виживання. На відміну від цього RANKL і RANK були виявлені тільки в кальцифікованих ділянках аорти трансгенних мишей, схильних до кальцифікації, проте їх не було виявлено в артеріях мишей дикого типу [13].

Гіпотеза про те, що система RANK/RANKL/OPG може бути відповідальною за зв'язок між остеопорозом і судинною кальцифікацією, клінічно заснована на підвищеному ризику кальцифікації артерій і ССЗ у жінок у постменопаузі й осіб літнього віку з остеопорозом. Деякі дослідження показали, що додавання OPG інгібувало кальцифікацію аорти, сонних, стегнових, мезентеріальних, печінкових, ниркових артерій, яка прогресувала за умов лікування варфарином [16].

Відкриття того, що у мишей, які експресують OPG, розвивається остеопороз і тяжка артеріальна кальцифі-



кація, і той факт, що експресія RANKL збільшується в кальцифікованій артерії тканини [13], дозволяють припустити, що вісь OPG/RANK/RANKL може бути частиною важливої автокринної/паракринної системи, яка залучена в судинну кальцифікацію [17].

На сьогодні роль RANKL і OPG як біомаркерів здоров'я кісткової тканини доведена. Фактично співвідношення RANKL/OPG є корисним інструментом для визначення ступеня ремоделювання кісток [18], при цьому рівень ПТГ також регулює диференціацію та активність остеокластів, збільшує продукцію RANKL і знижує синтез OPG в остеобластах [19].

### Остеогенний механізм судинної кальцифікації

Кальцифікація аортального клапана, аортальний стеноз, які спостерігаються на різних стадіях кальцинозу, мають загальні патофізіологічні механізми [20]. Основною причиною кальцифікованого аортального клапана є віковий дегенеративний процес [21]. Крім того, генетична схильність, поліморфізм інтерлейкіну-10 [22], ліпопротеїну А [21] чи аполіпопротеїну В [23], вроджені дефекти клапанів [21] можуть спричинити депонування кальцію в судинах.

Традиційні фактори ризику атеросклерозу, такі як артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, чоловіча стать, діабет та дисліпідемія, також розглядаються як фактори ризику раннього початку кальцифікації клапанів [24]. Тяжка клапанна кальцифікація призводить до звуження аортального клапана, і це називається «аортальний стеноз». Значне звуження аортального клапана, що призводить до дисфункції, є показанням до його заміни [25]. У цьому випадку кальцифікація аорти може розглядатися як рання ознака захворювання серця, тому необхідно докласти усіх зусиль, щоб сповільнити розвиток серйозних захворювань шляхом інгібування кальцифікації.

Жорсткість судин збільшується з віком [24]. Крім того, судинна стінка регулює жорсткість артерій шляхом надмірної продукції різних компонентів, таких як колаген та еластин, які забезпечують біомеханічну, структурну цілісність і сигнальне регулювання для підтримки судинного гомеостазу [24]. Крім того, судини піддаються остеогенній диференціації та мінералізації у відповідь на різні стимули, що призводить до їх кальцифікації. Як судинна кальцифікація, так і ремоделювання позаклітинного матриксу (ЕСМ) безпосередньо сприяють підвищенню жорсткості артерій [26]. Кальцифікація гладком'язових клітин судин (VSMC) ще більше прискорює підвищення артеріальної жорсткості. Наприклад, підвищена експресія матриксних протеаз, таких як кальпаїн-1 та MMP-2 (матриксна металопротеїназа 2), була виявлена в стінці аорти людини літнього віку за умов атеросклеротичних уражень [27]. Дослідження з культивованими VSMC *in vitro* та кільця сонної артерії *ex vivo* продемонстрували, що збільшення кальпаїну-1 та MMP-2 сприяє кальцифікації VSMC, деградації еластину, активації лужної фосфатази й синтезу колагену та знижує експресію

інгібіторів кальцифікації, таких як остеопонтин та остеонектин [28].

За визначенням, існує два основні типи судинної кальцифікації: медіальна та інтимальна. Медіальна артеріальна кальцифікація, яка також називається склерозом Менкеберга, локалізується в основному в tunica media, яка містить VSMC та еластичні тканини. Медіальна артеріальна кальцифікація є в старіючих артеріях у пацієнтів з цукровим діабетом і ХХН, часто виникає незалежно від атеросклерозу, але часто пов'язана з гіперліпідемією, інфільтрацією стінки судини макрофагами та її запаленням [29]. Інтимальна артеріальна кальцифікація (ІАК) зустрічається в основному в осіб з атеросклерозом, але також може бути наявна у пацієнтів з цукровим діабетом [30].

У хворих з цукровим діабетом підвищена кальцифікація в медії асоціюється з артеріальною ригідністю й призводить до збільшення ризику ССЗ та смертності. Фремінгемське дослідження підтверджує тісний зв'язок між судинним кальцинозом і жорсткістю артерій зі старінням та множинними ССЗ. З іншого боку, підвищення жорсткості артерій за умов атеросклерозу та цукрового діабету може ще більше прискорити кальцифікацію судин, створюючи порочне коло. Тому краще розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі судинної кальцифікації, має призвести до визначення потенційних мішеней та стратегій для вибіркового блокування судинної кальцифікації та пов'язаних з нею несприятливих серцево-судинних наслідків [31].

Судинна кальцифікація в даний час визнана як активний остеогенний процес судинних клітин, переважно VSMC, що нагадує формування остеобластів, який визначається остеогенним диференціюванням, дозріванням матриксу та стадіями мінералізації [21]. Він регулюється багатограничними механізмами, які лежать в основі внутрішньоклітинного остеогенного диференціювання та ремоделювання ЕСМ і включають генетичні, екологічні та клітинні сигнальні модулятори [32].

Остеогенне диференціювання та кальцифікація VSMC існує як у медіальній, так і в інтимальній артеріальній кальцифікації. VSMC має фенотипову пластичність. У відповідь на зміни навколишнього середовища при старінні та розвитку ССЗ VSMC піддаються фенотиповому переходу від скорочувального фенотипу, що характеризується експресією специфічних для гладеньких клітин скоротливих білків, таких як SMA (гладком'язовий актин  $\alpha$ ) і SMMHC (тяжкий ланцюг міозину гладком'язової клітини), до синтетичного фенотипу, який характеризується експресією важкого ланцюга, а також трансдиференціюванням в інші клітини мезенхімальних ліній, таких як остеобласти, хондроцити та адипоцити [26]. Остеогенне диференціювання VSMC характеризується підвищеною експресією маркерів кісткової тканини та одночасним зниженням експресії маркерів VSMC [33]. Мінералізація ЕСМ включає формування та секрецію матриксних везикул, пов'язаних з мембраною наночастинок, які переносять кальцій/фосфат і матричні білки, після чого від-

бувається зародження кристалів фосфату кальцію та їх агрегація на колагенових волокнах у ЕСМ [34]. Фосфатаза каталізує деградацію PPI (неорганічного пірофосфату) — основного інгібітора для аморфного фосфату кальцію, агрегації гідроксіапатиту та росту кристалів, тим самим сприяючи утворенню субстанції, яка характеризується зниженням експресії маркерних генів VSMC і одночасним підвищенням експресії маркерів кісткового ремоделювання [26]. Ці численні докази підтверджують концепцію про те, що судинна кальцифікація є регульованою остеогенною диференціацією й кальцифікацією судинних клітин.

Як було зазначено вище, медіальна кальцифікація артерій може виникати при цілій низці захворювань, включаючи генетичні порушення, старіння, ХХН, цукровий діабет, дисліпідемію, системний червоний вовчак та гіпервітаміноз D [29]. На відміну від атеросклеротичної кальцифікації вона може виникати за відсутності накопичення ліпідів та інфільтрації. Більше того, захворювання, які пов'язані з медіальною кальцифікацією, різні й часто не залежать від наявного атеросклерозу, що дозволяє припустити, що зміни в VSMC викликають різні процеси.

Одним із основних механізмів медіальної кальцифікації артерій є зменшення активності інгібіторів VSMC, що можуть динамічно експресувати низку білків, які як пригнічують, так і стимулюють кальцифікацію, змінюючи за необхідності свою транскрипційну програму, індукуючи фактор транскрипції родини Runx2, BMP2 та інші остеогенні маркери. Ці проостеогенні маркери врівноважуються інгібіторами кальцифікації, включаючи матриксний Gla-протеїн (MGP), остеоопонтин, BMP-7 та фетуїн А [32]. Зниження рівня фетуїну А та MGP спостерігається у пацієнтів із ХХН, а низький рівень інгібіторів у хворих пов'язаний з підвищеним ризиком смерті [33]. MGP синтезується як у VSMC, так і в хондроцитах і служить інгібітором BMP-2. Висловлюється думка, що втрата MGP призводить до безконтактної експресії BMP-2, яка дозволяє BMP-2 викликати зміни у фенотипі VSMC та активувати подальшу кальцифікацію [33]. Пацієнти з синдромом Кейтала (автосомно-рецесивним розладом, викликаним втратою функції MGP) страждають від різних захворювань, включаючи аномальну хрящову та судинну кальцифікацію [34]. Подібним чином мишачі моделі з заблокованим MGP помирають через 6 тижнів з масивною артеріальною кальцифікацією [35].

Фетуїн А походить з печінки та зв'язується з кальцієм та фосфатом, запобігаючи кальцифікації. Хоча фетуїн А не експресується VSMC, він легко поглинається й концентрується у внутрішніх везикулах, де він інгібує здатність везикул зароджувати осад фосфату кальцію. Рівень фетуїну А знижується у пацієнтів, які страждають на судинну кальцифікацію, та є незалежним фактором ризику для пацієнтів, які знаходяться на діалізі [36].

Іншим значущим фактором медіальної кальцифікації є старіння клітин. Існують переконливі докази зв'язку медіальної кальцифікації зі старінням VSMC, коли клітини втрачають здатність до мітозу, а натомість

синтезують певні цитокіни, фактори росту та протеази, що називається секреторним фенотипом, пов'язаним зі старінням. Сенесценція VSMC *in vitro* посилює кальцифікацію та остеогенні маркери, включаючи лужну фосфатазу (ALP), колаген 1 та експресію Runx2. Більш того, у моделі старіння мишей сенесценція була пов'язана з появою медіальної кальцифікації та Runx2 експресуючих остеобластоподібних VSMC [37].

Синдром прогерії Хатчінсона — Гілфорда (генетичне захворювання, яке призводить до прискореного старіння) також був пов'язаний з кальцифікацією судин. Прогерія викликається мутацією в гені LMNA, який кодує ядерні білки Lamin-A/C,43, що призводить до накопичення усіченої форми преламіну А, прогеріну. Преламін А накопичується з віком у судинах, асоціюється зі старінням та кальцифікацією артерій. Накопичення преламіну А порушує структурну та функціональну цілісність ядерної пластинки й робить VSMC більш сприйнятливими до механічних навантажень [38].

У зв'язку з впливом старіння та сенесценції виникла велика зацікавленість до розробки ефективних сенолітичних сполук, які можуть вбивати старіючі клітини в організмі. Випробування сенолітичних сполук, таких як дазатиніб і кверцетин, на мишах продемонстрували зниження рівня маркерів старіння в медіальному шарі судинної стінки, проте їх вплив на кальцифікацію ще потребує додаткових досліджень [39].

### Вплив окиснювального стресу та мітохондріальної дисфункції на артеріальну жорсткість та кальцифікацію судин

Існують дані, що окиснювальний стрес (надмірна продукція активних форм кисню, ROS) також пов'язаний із кальцифікацією судин. ROS накопичуються в судинній системі з віком [40] і внаслідок таких патологій, як хронічна ниркова недостатність [41]. Накопичення ROS пов'язане зі збільшенням експресії RUNX2, що, у свою чергу, може призвести до розвитку остеоцитарного фенотипу VSMC. Передбачається, що дієти з високим вмістом антиоксидантів, таких як ресвератрол, можуть чинити захисну дію на судинну кальцифікацію [42]. Проте на сьогодні досліджень щодо вивчення ефективності антиоксидантів у запобіганні кальцифікації судин не проводилося.

Основним джерелом окиснювального стресу є вивільнення вільних радикалів з мітохондрій у процесі окисного фосфорилування, яке може посилюватися з віком, як наслідок мітохондріального стресу, включаючи абераційний вплив кальцію ( $Ca^{2+}$ ). Для скорочення міоцитів потрібна висока продукція гліколітичної енергії, що забезпечується мітохондріями та аеробним диханням. Зміни у фенотипі VSMC пов'язані зі змінами в мітохондріальному метаболізмі, наприклад, гіперпроліферація VSMC при легеневої артеріальній гіпертензії пов'язана з підвищеним мітохондріальним метаболізмом [43]. Крім синтезу енергії, мітохондрії відіграють важливу роль в опосередкуванні апоптозу клітин за допомогою дії білків каспази. Спостеріга-

ється збільшення апоптозу VSMC у пацієнтів, які перебувають на діалізі [44]. Кальцифікація судин часто спостерігається у пацієнтів з уремією. На фізіологічних рівнях кальцій є ключовим медіатором сигналізації в VSMC, які після впливу позаклітинного кальцію демонструють зміну рівня гомеостатичного внутрішньоклітинного кальцію та виснаження інгібіторів кальцифікації, таких як MGP, що призводить до збільшення навантаження кальцієм та відкладення його в мікровезикулах [45]. Точний механізм, за допомогою якого підвищений рівень кальцію викликає фенотипові зміни, невідомий, але доказаний механізм окиснювального стресу, пошкодження ДНК та прямого сигналу поглинання кальцію через специфічні канали. Рецептор кальцію (CaR) експресується в різних тканинах, включаючи VSMC. У скорочувальних VSMC CaR допомагає регулювати судинний тонус, проліферацію та виживання, але досконально вплив на кальцифікацію VSMC невідомий.

Підвищений рівень фосфатів часто асоціюється з наявністю ХХН. Збільшені рівні фосфатів *in vitro* призводили до дозозалежної кальцифікації, що супроводжувалося переходом від скорочувального до остеохондрогенного фенотипу кальцифікації, хоча потенційно це можуть бути різні механізми [46].

Вітамін D також бере участь у засвоєнні кальцію та мінералізації кісток. Хоча зазвичай надлишок вітаміну D пов'язаний з кальцифікацією судин, а в мишачих моделях введення високих доз вітаміну D призводить до медіальної кальцифікації, яка залежить від експресії Runx2 на VSMC [47]. Основним механізмом кальцифікації, викликаній вітаміном D, є секвестрування фетую А, хоча також передбачається активація фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) та синтез білка Klotho, які зазвичай продукуються остеобластами [48].

Результати існуючих досліджень свідчать про те, що як високий рівень фосфатів, так і вітамін D були пов'язані з передчасним старінням клітин, особливо при нирковій недостатності. У мишей з блокованим фактором росту FGF-23 або Klotho-нокаутом при гіперкальціємії, гіперфосфатемії та підвищеному рівні вітаміну D розвиваються симптоми прогерії, скорочується тривалість життя, спостерігається кальцифікація судин та остеопороз [48]. Таким чином, уремія призводить до клітинного старіння у пацієнтів із ХХН, що робить її потужним фактором інтимальної кальцифікації.

У пацієнтів з інтимальною артеріальною кальцифікацією часто спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові, гіперліпідемія та/або метаболічний синдром, тоді як гомеостаз фосфату кальцію знаходиться у межах норми. ІАК сильно корелює з тяжкістю атеросклерозу, прогнозуючи несприятливі артеріальні події, такі як нестабільність бляшки та ризик інфаркту міокарда чи інсульту [49].

Незважаючи на визнані згубні наслідки ІАК, у даний час не існує терапії для запобігання цьому процесу або його лікування, включаючи статини, які є основним методом лікування атеросклерозу. Дослідження

останніх років були спрямовані на виявлення механізмів та терапевтичних мішеней, що опосередковують ІАК. Ці дослідження підтвердили гіпотезу впливу VSMC, остеохондрогенного диференціювання, запалення, окиснювального стресу й апоптозу як потенційних механізмів атеросклеротичної ІАК [50]. Цікаво, що блокування остеохондрогенного диференціювання VSMC впливало на кальцифікацію, але не на системний ліпідний обмін, експресію ліганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL), залучення моноцитів/макрофагів або розмір атеросклеротичного ураження. Ці дані вперше виявили генетичний поділ між кальцифікуючим склеротичним процесом і ліпідним, атерогенним процесом, надаючи змогу припустити, що різні механізми регулюють формування та прогресування кальцифікації та атероми відповідно до відмінностей в етіології між ІАК та атерогенезом [51].

За умов ІАК VSMC диференціюються не тільки в остеобласти та хондроцити, але й у навантажені ліпідами, схожі на пінисті клітини макрофаги, безпосередньо сприяючи прогресуванню атеросклеротичної бляшки [52]. Було встановлено, що близько 30 % усіх клітин у прогресуючих атеросклеротичних ураженнях походять від VSMC. Запалення давно визнано відмінною рисою атеросклерозу, а нещодавно було встановлено, що воно пов'язане з остеогенезом та ІАК у серцево-судинній системі людини та тварин [53]. Дослідження також визначили паракринну функцію запальних клітин, особливо моноцитів/макрофагів, у регуляції фенотипових змін VSMC та ІАК. Ці клітини продукують прозапальні цитокіни й регуляторні молекули, які викликають апоптоз VSMC чи трансдиференціювання в остеохондрогенні фенотипи, що сприяє відкладенню мінералів у бляшках. Наприклад, було встановлено, що TNF, який виділяється в основному моноцитами/макрофагами, є ключовим цитокіном, що активує остеогенну програму VSMC через сигналізацію Mx2-Wnt. Аналогічним чином було встановлено, що рецепторний активатор ліганду NF-κB збільшує вивільнення макрофагами прокальцифічних цитокінів IL-6, сприяючи остеохондрогенному диференціюванню VSMC й ІАК [54].

### **Взаємозв'язок артеріальної жорсткості, судинної кальцифікації та остеопорозу**

Як відмічалось вище, судинна жорсткість є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності. Дослідження J. Guo та співавт. продемонструвало, що кальцифікація аорти може бути причино-наслідково пов'язана з жорсткістю артерій [55].

У дослідженні K. Tang та співавт. було встановлено, що жорсткість артерій, виміряна за допомогою показника *baPWV*, корелювала з тяжкістю остеопорозу [56].

На сьогодні відсутній консенсус щодо впливу фізичної активності та споживання поживних речовин на мінеральну щільність кісткової тканини в осіб з високим або низьким рівнем артеріальної жорсткості. Результати дослідження K. Hamaguchi та співавт. дозволяють припустити, що МШКТ у жінок середнього віку з високим рівнем артеріальної жорсткості може бути

пов'язана як з низькою фізичною активністю, так і з особливостями споживання ненасичених жирних кислот. Рекомендації щодо фізичної активності та харчування для профілактики порушень МЩКТ, ймовірно, повинні враховувати жорсткість артерій [57].

Метою дослідження А. Gaudio та співавт. була оцінка серцево-судинного ризику у пацієнтів з остеопорозом шляхом вимірювання товщини інтими-медії (ТІМ) сонної артерії та швидкості пульсової хвилі каротидно-феморальної артерії. У пацієнтів із остеопорозом спостерігали значне збільшення ТІМ та сfPWV. Також встановлена значна зворотна кореляція між показниками МЩКТ шийки стегнової кістки та сfPWV. Слід зазначити, що у пацієнтів з остеопорозом спостерігалось більш раннє старіння судин зі збільшенням жорсткості артерій. Ці дані підтверджують можливий зв'язок між остеопорозом та атеросклерозом незалежно від віку [58].

Лише у кількох дослідженнях оцінювали зв'язок між МЩКТ та атеросклерозом. У дослідженні М. Jaalkhorol та співавт. було встановлено, що у японських жінок низький рівень МЩКТ був пов'язаний з розвитком підвищеної артеріальної жорсткості, яка оцінювалася за швидкістю пульсової хвилі на плечовій артерії [59].

Хоча зв'язок між судинними захворюваннями та остеопорозом визнаний, його клінічне значення для оцінки ризику переломів залишається незрозумілим. Кальцифікація черевної аорти (ААС), визнаний показник судинного захворювання, що виявляється на зображеннях, які виконуються для оцінки переломів хребців, може також свідчити про підвищений ризик остеопорозу. У проспективному 10-річному дослідженні J.R. Lewis та співавт. було оцінено зв'язок між ААС, МЩКТ та переломами. При аналізі у жінок з помірною чи тяжкою формою ААС частіше зустрічалися переломи тіл хребців поперекового відділу хребта, виявлені при візуалізації, але не вертебральні переломи на рівні грудного відділу хребта. Жінки з більш вираженою ААС мали більш високий ризик переломів. Ці дані додатково підтверджують концепцію про те, що судинна кальцифікація та кісткова патологія можуть мати подібні механізми причинно-наслідкового зв'язку, які ще належить повністю з'ясувати [60].

Метою наступного дослідження було вивчити взаємозв'язок між вітаміном D та здоров'ям судин та кісток у жінок у постменопаузальному періоді з метаболічним синдромом. Результати дослідження продемонстрували, що в 126 (60 %) жінок виявлено дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D менше від 50 нмоль/л), проте авторами не виявлено статистично значущої кореляції між рівнем вітаміну D та жорсткістю судин. Тим не менш була виявлена непряма слабка кореляція між жорсткістю судин, зокрема між індексом аугментації, й усіма маркерами здоров'я кісток, включаючи показники МЩКТ і Т як у стегнової кістки, так і в поперековому відділі хребта [61]. Отримані дані дослідження J. Dadopiene та співавт. свідчать про важливість підтримання нормального рівня вітаміну D у загальній популяції для профілактики несприятливих довгостроко-

вих ризиків для здоров'я, включаючи серцево-судинні події, метаболічний синдром, рак, тривогу та депресію, а також загальну смертність.

### **Вплив остеокальцину (Gla-білка) на артеріальну жорсткість та судинну кальцифікацію**

Остеокальцин (OCN) — білок кісткового походження, який виявляється у кальцифікованій судинній тканині людини. Він є вітамін-К-залежним матричним протеїном, що секретується остеобластами та гладком'язовими клітинами, які демонструють остеобластоподібний фенотип. Остеокальцин піддається посттрансляційному g-карбоксильованню для активації кальційзв'язувальної функції білка, який має високу спорідненість до кальцію та гідроксіапатиту. Остеокальцин функціонує як стимулятор диференціювання та мінералізації клітин, підвищуючи активність Runx2 та ALP.

В умовах дефіциту вітаміну К або низької активності ферменту вітамін-К-залежної карбоксилази остеокальцин може бути недокарбоксильований. У такій формі він має меншу спорідненість з гідроксіапатитом і втрачає здатність зв'язуватися з кальцієвими депо. Циркулюючий g-карбоксильований остеокальцин сприяє остеохондрогенному трансдиференціюванню гладком'язових клітин, що призводить до кальцифікації судин. Остеокальцин сприяє включенню кальцію в позаклітинний матрикс і посилює процес мінералізації [62]. Отже, остеокальцин, похідний білок остеобластів, існує у двох формах — карбоксильованій та недокарбоксильованій. Недокарбоксильований остеокальцин пов'язаний із регуляцією метаболічних функцій, включаючи метаболізм глюкози та ліпідів. Розвиток атеросклерозу також пов'язаний з циркулюючим остеокальцином, проте цей зв'язок часто суперечливий і незрозумілий.

У сучасній літературі існує думка, що недокарбоксильований остеокальцин стимулює сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кіназа/протеїнкіназа В (PI3K/Akt) для підвищення рівня оксиду азоту та ядерного фактора каппа  $\beta$  у клітинах судин, що, можливо, захищає ендотелій та запобігає атерогенезу. Однак цей ефект може бути опосередкований метаболічними факторами, наприклад поліпшенням інсулінової сигналізації, а не прямим впливом на судинну систему. Загальний рівень остеокальцину часто асоціюється із судинною кальцифікацією. Чи діє остеокальцин як медіатор або маркер судинної кальцифікації, на сьогодні не зрозуміло. Тому для з'ясування того, чи остеокальцин є медіатором атерогенезу і чи функціонує він незалежно від метаболічних факторів, необхідні подальші дослідження, що вивчають кожну форму остеокальцину [63].

Оскільки останніми роками тривалість життя людини зростає, частота асоційованих із віком захворювань також збільшуватиметься. Наукові дані показали, що здорове харчування, що включає вітаміни, мінерали або поліфеноли, може мати антиоксидантну та проти-запальну активність, надаючи антивіковий ефект. Нещодавні дослідження показали, що вітамін К є життєво важливим кофактором активації кількох білків, які

сповільнюють розвиток низки вікових синдромів. Так, вітамін К може карбоксилувати остеокальцин, активувати матричний Gla-білок (інгібітор кальцифікації судин та серцево-судинних подій) та карбоксилувати білок Gas6 (бере участь у фізіології мозку та є інгібітором когнітивних порушень). Покращуючи чутливість до інсуліну, вітамін К знижує ризик розвитку діабету. Він також має антипроліферативну, проапоптотичну, автофагічну дію та асоціюється зі зниженням ризику розвитку раку. Нещодавні дослідження показали, що протеїн S, ще один вітамін-К-залежний білок, може запобігти цитокіновому шторму, що спостерігається у випадках COVID-19. Зниження активації протеїну S через викликане пневмонією виснаження запасів вітаміну К корелює з більш високою тромбогенністю та можливим летальним кінцем у пацієнтів з COVID-19 [64].

Судинна кальцифікація виникає в результаті дисбалансу промоторів та інгібіторів мінералізації в судинній стінці, що призводить до утворення організованого відкладення позаклітинного матриксу. Вона характеризується накопиченням фосфатного комплексу кальцію та кристалізацією гідроксіапатиту в tunica media, що призводить до підвищення жорсткості судин. Ініціатори дисрегуляції підтримки кальцифікації, як зазначено вище, різноманітні. Це і експресія кістково-асоційованих білків, і остеогенне трансдиференціювання гладком'язових клітин в остеоластопоподібні клітини, і вивільнення клітинами гладком'язових фрагментованих апоптотичних тіл і мінералізаційних компетентних позаклітинних везикул, які служать місцем зародження кристалів гідроксіапатиту. Цей процес включає складну взаємодію між вітамін-К-залежними білками, що інгібують кальцифікацію, такими як матричний білок  $\gamma$ -карбоксиглутаматної кислоти (Gla), Gla-білок і білок гена 6, специфічного для зупинки росту, і стимулюючими медіаторами, такими як вітамін К, що відіграє важливу роль як кофактор для посттрансляційного  $\gamma$ -карбоксилування матричних Gla-протеїнів при переході в біологічно активну конформацію. Препарати, що інгібують вітамін К, зокрема варфарин, порушують  $\gamma$ -карбоксилування білків Gla, що призводить до накопичення некарбоксильованих білків, позбавлених здатності інгібувати кальцифікацію [62].

У дослідженні J. Ukkat та співавт. було вивчено експресію остеокальцину, остеопонтину (OPN) та RUNX2 у лейкоцитах людини та їх можливу роль як діагностичних маркерів ССЗ. Отримані дані показали, що симптоматична артеріосклеротична хвороба має кореляцію з ОС, OPN і RUNX2. Біологічне обґрунтування ролі ОС, OPN та RUNX-2 при атеросклеротичній хворобі залишається ще не до кінця зрозумілим, що визначає необхідність її подальшого вивчення [65].

Як вже зазначалось вище, артеріальна кальцифікація є важливим предиктором ССЗ і має багато спільного з мінералізацією скелета. Кістково-специфічний білок ОС є визнаним маркером остеохондрогенного трансдиференціювання судинних гладком'язових клітин та відомим регулятором метаболізму глюкози. Однак роль ОСN у контролі артеріальної кальцифікації залишається

незрозумілою. L. Wen та співавт. припустили, що ОС регулює кальцифікацію VSMC, і спробували визначити сигнальні шляхи, що лежать в основі цього процесу. Отримані дані дозволяють припустити, що ОС відіграє вирішальну роль в артеріальній кальцифікації, опосередкованій сигналом Wnt/ $\beta$ -катенін [66].

У дослідженні W. Li та співавт. вивчено ефект вітаміну  $K_2$ , а саме його можливої захисної дії за умов остеопорозу, оскільки він сприяє диференціації та мінералізації остеобластів. Дане дослідження підтвердило, що вітамін  $K_2$  стимулював автофагію у клітинах MC3T3 (лінія клітин-попередників остеобластів, що отримана з *mouse calvaria*), сприяючи диференціюванню та мінералізації, що може бути потенційною терапевтичною мішенню для лікування остеопорозу [67].

Метою дослідження P.J. Chi та співавт. була оцінка взаємозв'язку між рівнем остеокальцину в сироватці крові та швидкістю пульсової хвилі в сонній та стегновій артеріях у пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі (ПД). 62 пацієнтам на ПД вимірювали рівень інтактного остеокальцину у сироватці крові та cfPWV. Було зроблено висновки, що літні пацієнти на ПД із більш тривалим анамнезом ХХН та вищим рівнем остеокальцину у сироватці крові мали вищу жорсткість артерій, виміряну за показником cfPWV. Таким чином, авторами зроблено висновок, що рівень остеокальцину в сироватці є незалежним маркером жорсткості артерій у пацієнтів, які перебувають на ПД [68].

## Висновки

Таким чином, існує багато гіпотез, які підтверджують можливість впливу остеогенних факторів на судинну жорсткість та артеріальну кальцифікацію. Тому пошук їх чутливих маркерів та розробка протоколів скринінгових обстежень пацієнтів з факторами ризику як остеопорозу, так і судинних змін є надзвичайно актуальними. Особливим питанням є можливість застосування монотерапії при цих коморбідних патологіях, що може безпечно та якісно впливати на запобігання ускладненням — як низькоенергетичним остеопоротичним переломам, так і серцево-судинним катастрофам. На це будуть спрямовані наші подальші дослідження.

**Конфлікт інтересів і фінансова підтримка.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при написанні даного огляду. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 0119U103915 «Структурно-функціональні особливості судин та міокарда, кісткової системи у хворих з ревматологічною патологією та захворюванням серцево-судинної системи» (2020–2022), яку фінансує Міністерство охорони здоров'я України.

**Інформація про внесок авторів.** Нішумай О.І. — формулювання мети та дизайну дослідження; Мостбауер Г.В. — редагування статті; Алексєєнко О.О., Москаленко К.І., Лазарєв П.О., Шевчук М.І. — проведення огляду літературних даних з використанням інформаційного аналізу бази даних літературних джерел.

## Список літератури

- Oh Y.S. Arterial stiffness and hypertension. *Clin. Hypertens.* 2018. 24. 17. doi: 10.1186/s40885-018-0102-8.
- Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. 7. 544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
- Wilkinson I.B., Mäki-Petäjä K.M., Mitchell G.F. Uses of arterial stiffness in clinical practice. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2020. 40(5). 1063-1067. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313130.
- Boutouyrie P., Chowienczyk P., Humphrey J.D., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ. Res.* 2021. 128(7). 864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
- Para I., Albu A., Porojan M.D. Adipokines and arterial stiffness in obesity. *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(7). 653. doi: 10.3390/medicina57070653.
- Zheng M., Zhang X., Chen S. et al. Arterial stiffness preceding diabetes: a longitudinal study. *Circ. Res.* 2020. 127(12). 1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
- Chami H.A., Isma'eel H., Mitchell G.F. et al. The association of waterpipe smoking with arterial stiffness and wave reflection in a community-based sample. *Blood Press.* 2021. 30(5). 300-309. doi: 10.1080/08037051.2021.1947778.
- Farah B.Q., Cucato G.G., Andrade-Lima A. et al. Impact of hypertension on arterial stiffness and cardiac autonomic modulation in patients with peripheral artery disease: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo).* 2021. 19. eA06100. doi: 10.31744/einstein\_journal/2021AO6100.
- Miyoshi T., Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *Journal of Cardiology.* 2021. 78(6). 493-501. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39(33). 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019. 40(5). 475. PMID: 30165516.
- Beutel F., Van Hoof C., Rottenberg X., Reesink K., Hermeling E. Pulse Arrival Time Segmentation Into Cardiac and Vascular Intervals — Implications for Pulse Wave Velocity and Blood Pressure Estimation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2021. 68(9). 2810-2820. doi: 10.1109/TBME.2021.3055154.
- Udagawa N., Koide M., Nakamura M. et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J. Bone Miner. Metab.* 2021. 39(1). 19-26. doi: 10.1007/s00774-020-01162-6.
- Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S. et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) Workgroup. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ $\beta$ -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021. 108(4). 439-451. doi: 10.1007/s00223-020-00803-2.
- Ke G., Chen X., Liao R. et al. Receptor activator of NF- $\kappa$ B mediates podocyte injury in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2021. 100(2). 377-390. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.036.
- Yamada S., Leaf E.M., Chia J.J., Cox T.C., Speer M.Y., Giachelli C.M. PiT-2, a type III sodium-dependent phosphate transporter, protects against vascular calcification in mice with chronic kidney disease fed a high-phosphate diet. *Kidney Int.* 2018. 94(4). 716-727. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.015.
- García-Gómez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin. Invest. Arterioscler.* 2020. 32(1). 33-42. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008.
- Cannata-Andía J.B., Carrillo-López N., Messina O.D., Hamdy N.A.T., Panizo S., Ferrari S.L. on behalf of the International Osteoporosis Foundation IOF Working Group on Bone and Cardiovascular Diseases. Pathophysiology of vascular calcification and bone loss: linked disorders of ageing? *Nutrients.* 2021. 13(11). 3835. doi: 10.3390/nu13113835.
- Harper E., Rochfort K.D., Smith D., Cummins P.M. RANKL treatment of vascular endothelial cells leading to paracrine pro-calcific signaling involves ROS production. *Mol. Cell Biochem.* 2020. 464(1-2). 111-117. doi: 10.1007/s11010-019-03653-1.
- Oton-Gonzalez L., Mazziotta C., Iaquinta M.R. et al. Genetics and Epigenetics of Bone Remodeling and Metabolic Bone Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(3). 1500. doi: 10.3390/ijms23031500.
- Izquierdo-Gómez M.M., Hernández-Betancor I., García-Niebla J., Marí-López B., Laynez-Cerdeña I., Lcalzada-Almeida J. Valve calcification in aortic stenosis: etiology and diagnostic imaging techniques. *Biomed. Res. Int.* 2017. 2017. 5178631. doi: 10.1155/2017/5178631.
- Driscoll K., Cruz A.D., Butcher J.T. Inflammatory and biomechanical drivers of endothelial-interstitial interactions in calcific aortic valve disease. *Circ. Res.* 2021. 128(9). 1344-1370. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318011.
- Bartoli-Leonard F., Zimmer J., Aikawa E. Innate and adaptive immunity: the understudied driving force of heart valve disease. *Cardiovasc. Res.* 2021. 117(13). 2506-2524. doi: 10.1093/cvr/cvab273.
- Tselepis A.D. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J. Biomed Res.* 2018. 31(1). 13-22. doi: 10.7555/JBR.31.20160009.
- Di Vito A., Donato A., Presta I. et al. Extracellular Matrix in Calcific Aortic Valve Disease: Architecture, Dynamic and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(2). 913. doi: 10.3390/ijms22020913.
- Corrigendum to: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal.* 2018. 39(21). doi: 10.1093/eurheartj/ehx636.
- Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial Stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2022. 40(5). 1078-1093. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
- Boraldi F., Lofaro F.D., Quagliano D. Apoptosis in the Extraosseous Calcification Process. *Cells.* 2021. 10(1). 131. doi: 10.3390/cells10010131.
- Miyazaki T., Miyazaki A. Dysregulation of calpain proteolytic systems underlies degenerative vascular

- disorders. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018. 25(1). 1-15. doi: 10.5551/jat.RV17008.
29. Tritakis V., Tzortzis S., Ikonomidis I. et al. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients. *World J. Cardiol.* 2016. 8(2). 231-239. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.231.
30. Zheng M., Zhang X., Chen S. et al. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study. *Circ. Res.* 2020. 127(12). 1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
31. Khera A., Budoff M.J., O'Donnell C.J. et al. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (AstroCHARM) Coronary calcium atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator. *Circulation.* 2018. 138(17). 1819-1827. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033505.
32. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(22). 5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
33. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L. et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. 5. 196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196.
34. Girit S., Senol E. A Rare Diagnosis: Keutel Syndrome. *Medeni Med. J.* 2019. 34(3). 329-332. doi: 10.5222/MMJ.2019.91979.
35. Wei X., Wu W., Li L. et al. Bone morphogenetic proteins 2/4 are upregulated during the early development of vascular calcification in chronic kidney disease. *Biomed. Res. Int.* 2018. 2018. 8371604. doi: 10.1155/2018/8371604.
36. Roca-Tey R., Ramírez de Arellano M., González-Oliva J.C. et al. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J. Vasc. Access.* 2021. 29. 11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846.
37. Van den Bergh G., De Moudt S., Van den Branden A. et al. Endothelial Contribution to Warfarin-Induced Arterial Media Calcification in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(21). 11615. doi: 10.3390/ijms222111615.
38. Villa-Bellosta R. ATP-based therapy prevents vascular calcification and extends longevity in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. 116(47). 23698-23704. doi: 10.1073/pnas.1910972116.
39. Roos C.M., Zhang B., Palmer A.K. et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell.* 2016. 15(5). 973-977. doi: 10.1111/acel.12458.
40. Furmanik M., Chatrou M., van Gorp R. et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification. *Circ. Res.* 2020. 127(7). 911-927. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316159.
41. Kakani E., Elyamny M., Ayach T., El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin. Dial.* 2019. 32(6). 553-561. doi: 10.1111/sdi.12840.
42. Lu Y., Yuan T., Min X., Yuan Z., Cai Z. AMPK: potential therapeutic target for vascular calcification. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. 8. 670222. doi: 10.3389/fcvm.2021.670222.
43. Phadwal K., Vrahnas C., Ganley I.G., MacRae V.E. Mitochondrial dysfunction: cause or consequence of vascular calcification? *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. 9. 611922. doi: 10.3389/fcell.2021.611922.
44. Song X., Li J., Jiao M., Chen Y., Pan K. Effect of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the role of periodontitis on vascular calcification in a rat model. *J. Mol. Histol.* 2021. 52(5). 1097-1104. doi: 10.1007/s10735-021-10015-z. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34480678.
45. Parashar A., Gourgas O., Lau K., Li J. et al. Elastin calcification in vitro models and its prevention by MGP's N-terminal peptide. *J. Struct. Biol.* 2021. 213(1). 107637. doi: 10.1016/j.jsb.2020.107637.
46. Murshed M. Mechanism of bone mineralization. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. 8(12). a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229.
47. Deng X.S., Meng X., Li F., Venardos N., Fullerton D., Jagers J. MMP-12-induced pro-osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells. *J. Surg. Res.* 2019. 235. 44-51. doi: 10.1016/j.jss.2018.09.005.
48. Yu L., Li M. Roles of klotho and stem cells in mediating vascular calcification (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020. 20(6). 124. doi: 10.3892/etm.2020.9252.
49. Tesaro M., Mauriello A., Rovella V. et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J. Intern. Med.* 2017. 281(5). 471-482. doi: 10.1111/joim.12605.
50. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(22). 5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
51. Golüke N.M.S., Schoffelmeeer M.A., De Jonghe A., Emmelot-Vonk M.H., De Jong P.A., Koek H.L. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review. *Bone Rep.* 2022. 17. 101599. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101599.
52. Lightbody R.J., Taylor J.M.W., Dempsie Y., Graham A. MicroRNA sequences modulating inflammation and lipid accumulation in macrophage "foam" cells: Implications for atherosclerosis. *World J. Cardiol.* 2020. 12(7). 303-333. doi:10.4330/wjc.v12.i7.303.
53. Pérez-Hernández N., Aptilon-Duque G., Blachman-Braun R. Vascular Calcification: Current Genetics Underlying This Complex Phenomenon. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2017. 130(9). 1113-1121. doi: 10.4103/0366-6999.204931.
54. Lee S.J., Lee I.K., Jeon J.H. Vascular calcification — new insights into its mechanism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(8). 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
55. Guo J., Fujiyoshi A., Willcox B., Choo J. et al. ERA JUMP Study Group. Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multiethnic middle-aged men. *Hypertension.* 2017. 69(1). 102-108. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459.
56. Tang K., Zhang Q., Peng N. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with the risk of osteoporosis: a cross-sectional evidence from a Chinese communi-

ty-based cohort. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021. 16(1). 3. doi: 10.1186/s13018-020-02125-3.

57. Hamaguchi K., Kurihara T., Fujimoto M. et al. Associations among Bone Mineral Density, Physical Activity and Nutritional Intake in Middle-Aged Women with High Levels of Arterial Stiffness: A Pilot Study. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020. 17(5). 1620. doi: 10.3390/ijerph17051620.

58. Gaudio A., Xourafa A., Zanolli L. et al. Early vascular ageing biomarkers in osteoporotic outpatients: a pilot study. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 19421. doi: 10.1038/s41598-020-76427-1.

59. Jaalkhorol M., Fujita Y., Kouda K. et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas.* 2019. 119. 39-45. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.001. PMID: 30502749.

60. Lewis J.R., Eggermont C.J., Schousboe J.T. et al. Association between abdominal aortic calcification, bone mineral density, and fracture in older women. *J. Bone Miner. Res.* 2019. 34(11). 2052-2060. doi: 10.1002/jbmr.3830.

61. Dadoniene J., Čypienė A., Rinkūnienė E., Badarionė J., Laucevičius A. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. 27(11). 1555-1560. doi: 10.17219/acem/75147.

62. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent proteins in vascular calcification. *J. Car-*

*diovasc. Pharmacol. Ther.* 2019. 24(4). 323-333. doi: 10.1177/1074248419838501.

63. Tacey A., Qaradakh T., Brennan-Speranza T., Hayes A., Zulli A., Lvinger I. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease. *Nutrients.* 2018. 10(10). 1426. doi: 10.3390/nu10101426.

64. Popa D.S., Bigman G., Rusu M.E. The Role of Vitamin K in Humans: Implication in aging and age-associated diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021. 10(4). 566. doi: 10.3390/antiox10040566.

65. Ukkat J., Hoang-Vu C., Trojanowicz B., Rebelo A. Osteocalcin, Osteopontin and RUNX2 expression in patients' leucocytes with arteriosclerosis. *Diseases.* 2021. 9(1). 19. doi: 10.3390/diseases9010019.

66. Wen L., Chen J., Duan L., Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol. Med. Rep.* 2018. 18(1). 3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.

67. Li W., Zhang S., Liu J., Liu Y., Liang Q. Vitamin K2 stimulates MC3T3-E1 osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction. *Mol. Med. Rep.* 2019. 19(5). 3676-3684. doi: 10.3892/mmr.2019.10040.

68. Chi P.J., Lin Y.L., Tasi J.P. et al. Osteocalcin and carotid-femoral pulse wave velocity in patients on peritoneal dialysis. *Ci Ji Yi Xue Z.* 2019. 31(1). 23-28. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_12\_18.

Отримано/Received 12.09.2022

Рецензовано/Revised 22.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2022 ■

#### Information about authors

O.I. Nishkumay, MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nishkumay@ukr.net; tel. +380509178460; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>.

H.V. Mostbauer, PhD, Head of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>.

O.O. Alekseenko, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9096-6460>.

K.I. Moskalenko, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4695-3301>.

P.O. Lazarev, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.

M.I. Shevchuk, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.** O.I. Nishkumay — formulation of the purpose and design of the study; H.V. Mostbauer — editing the article; O.O. Alekseenko, K.I. Moskalenko, P.O. Lazarev, M.I. Shevchuk — review of literary data using information analysis of the database of literary sources.

**O.I. Nishkumay, H.V. Mostbauer, O.O. Alekseenko, K.I. Moskalenko, P.O. Lazarev, M.I. Shevchuk**  
**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

## Arterial stiffness, vascular calcification and osteoporosis — common mechanisms of interaction (literature review)

**Abstract. Introduction.** The problem of cardiovascular morbidity and mortality remains an urgent issue of modern medicine, and arterial stiffness is its independent predictor. Lively discussions about the correct approach to the prevention and treatment of comorbid conditions — increased vascular stiffness as an influential factor of the cardiovascular events and decreased bone mineral density (osteoporosis), primarily arise against the background of the need and safety of calcium and vitamin D supplements. The purpose was to search for literature data as for possible common pathogenetic links in the progression of arterial stiffness and the development of osteoporosis in order to assess the safety of the use of drugs to prevent osteoporotic fractures. **Results.** Analysis of literature sources had showed that possible osteogenic factors affecting arterial stiffness may be: secondary hyperpara-

thyroidism, disbalance of the RANK/RANKL/OPG system, inhibition of vitamin K-dependent matrix proteins (Gla-protein), osteopontin, etc. **Conclusions.** Today, there are many hypotheses confirming the possible influence of osteogenic factors on vascular stiffness and arterial calcification. Therefore, the search for sensitive markers and the development of screening protocols for the patients with risk factors for both osteoporosis and vascular changes are extremely relevant. A special issue is the possibility of using monotherapy for these comorbid pathologies, which can safely and efficiently influence the prevention of complications — both low-energy osteoporotic fractures and cardiovascular catastrophes. This will be the focus of our further research.

**Keywords:** arterial calcification; osteoporosis; osteopontin; osteoprotegerin



# ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,  
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



## ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ  
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ  
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55