

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN.[®] СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 13, № 1, 2023



1

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com



«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



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN.[®]
JOINTS.
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 13, № 1, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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 13, № 1, 2023

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

З питань передплати

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби

v_ilijna@ukr.net

Рекомендується до друку та до поширення через
мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут
геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
від 07.04.2023 р., протокол № 2

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,74
Зам. 2023-р/с-49. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
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, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

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

Науковий редактор
Дєдх Н.В. (Київ, Україна)

Мовний редактор
Кочубей Ю.І. (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних
Кошель Н.М. (Київ, Україна)

Редактор з наукової етики
Мартинюк Л.П. (Тернопіль, Україна)

Менеджер-редактор
Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (Київ, Україна)
Бистрицька М.А. (Київ, Україна)
Гнилорібов А.М. (Київ, Україна)
Головач І.Ю. (Київ, Україна)
Климовицький Ф.В. (Лиман, Україна)
Сулима В.С. (Івано-Франківськ, Україна)
Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)
Czerwinski E. (Краків, Польща)
Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)
Pludowski P. (Варшава, Польща)
Payer J. (Братислава, Словаччина)

Відповідальний секретар
Заверуха Н.В. (Київ, Україна)

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», 2023
© Українська асоціація остеопорозу, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

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

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 13, № 1, 2023

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (07.04.2023, Protocol № 2)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 25414-15054PP.

Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 07.06.2022.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6,74 Order 2023-pjs-49. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

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, Ukraine

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Nataliia Grygorieva (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Heinrich Resch (Vienna, Austria)

Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)

Scientific Editor

Dedukh N. (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Kochubey Yu. (Kyiv, Ukraine)

Statistics Editor

Koshel N. (Kyiv, Ukraine)

Scientific Ethics Editor

Martynyuk L. (Ternopil, Ukraine)

Managing Editor

Onchul L. (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bezrukov V. (Kyiv, Ukraine)

Bystrytska M. (Kyiv, Ukraine)

Gnylorybov A. (Kyiv, Ukraine)

Golovach I. (Kyiv, Ukraine)

Klymovytkyy F. (Lyman, Ukraine)

Sulyma V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)

Czerwinski E. (Krakow, Poland)

Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)

Pludowski P. (Warsaw, Poland)

Payer J. (Bratislava, Slovakia)

Editorial Secretary

Zaverukha N. (Kyiv, Ukraine)

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", 2023

©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2023

©Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Звернення головного редактора	6
Звернення члена редакційної колегії проф. Mário Rui Mascarenhas.....	7

Думка експерта

<i>Головач І.Ю.</i> Блекаут в Україні та виклики щодо зберігання імунобіологічних лікарських препаратів	8
--	---

Актуальна тема

<i>Григор'єва Н.В., Солоненко Т.Ю., Мусієнко А.С.</i> Дефіцит вітаміну D під час пандемії COVID-19 і війни в Україні	12
--	----

Оригінальні дослідження

<i>Гнилорибов А.М., Гринь В.К., Узун К.С., Потапов Ю.О., Заплотна Г.О., Мензарар Г.О.</i> Роль регуляторних мікро-РНК у процесах запалення та продукції фактора некрозу пухлини альфа у хворих на ревматоїдний артрит	20
---	----

<i>Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Жовтенко О.В., Дерішов С.В., Чумак З.В.</i> Захворювання кістково-м'язової системи у вагітних високого інфекційного ризику з однонуклеотидним rs1544410 поліморфізмом гена рецепторів кальцитріолу.....	28
---	----

<i>Сулима О.М., Калашніков О.В., Підгаєцький В.М., Козак Р.А., Нізалов Т.В.</i> Деякі клінічні чинники виникнення асептичної нестабільності ендопротеза колінного суглоба	36
--	----

Editor's Page

Letter of Editor-in-Chief	6
Letter from the member of Editorial Board Prof. Mário Rui Mascarenhas.....	7

Experts' opinion

<i>I.Yu. Golovach</i> Blackout in Ukraine and challenges regarding the storage of immunobiological drugs.....	8
--	---

Actual Topic

<i>N.V. Grygorieva, T.Yu. Solonenko, A.S. Musiienko</i> Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine.....	12
---	----

Original Researches

<i>A. Gnylorybov, V. Gryn, K. Uzun, Yu. Potapov, G. Zaplotna, G. Menzarar</i> The role of regulatory micro-RNAs in inflammatory processes and production of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis	20
---	----

<i>G.S. Manasova, N.V. Didenkul, O.V. Zhovtenko, S.V. Derishov, Z.V. Chumak</i> The musculoskeletal system diseases in pregnant women with high infection risk and the single nucleotide rs1544410 polymorphism of the calcitriol receptor gene.....	28
---	----

<i>O.M. Sulima, O.V. Kalashnikov, V.M. Pidgaetskyi, R.A. Kozak, T.V. Nizalov</i> Some clinical factors of aseptic instability of the knee joint endoprosthesis	36
---	----

Практична медицина

Мартинюк Л.П., Шершун О.І., Мальська Т.Л.
Ефективність комбінованого лікування
вторинного гіперпаратиреозу у хворих
на хронічну хворобу нирок у додіалізному
періоді 43

Рекалов Д.Г., Данюк І.О.
Позитивний ефект JAK-інгібітору тофацинібу
в лікуванні первинного синдрому Шегрена:
випадок із клінічної практики 51

Осядла Е.С.
Переваги неденатурованих колагенів
у лікуванні ушкоджень та захворювань
суглобів. Досягнення та перспективи 56

Калашніков А.В., Літун Ю.М., Ставінський Ю.О.
Результати одновиросткового
ендопротезування колінного суглоба 63

Practical Medicine

L.P. Martynyuk, O.I. Shershun, T.L. Malska
The efficacy of combined treatment
of secondary hyperthyroidism
in pre-dialysis chronic kidney
disease patients 43

D.G. Rekalov, I.O. Daniuk
The positive effect of JAK inhibitor tofacitinib
in the treatment of primary Sjögren's syndrome:
a clinical case 51

E.S. Osyadla
Benefits of undenatured collagens
in the treatment of joint injuries
and diseases. Achievements and prospects 56

A.V. Kalashnikov, Y.M. Litun, Y.O. Stavinskyi
Results of unicondylar
knee arthroplasty 63

Шановні читачі!

За вікном 2023 рік, а ми разом з вами пережили, напевне, один з найскладніших років нашого життя. Уже понад рік ми живемо в умовах повномасштабної агресії росії проти України. Хтось очікував, що вона завершиться за три дні, хтось сподівався, що минеться за декілька місяців. Але вже понад рік Україна стримує агресора, який погрожує не тільки їй, але й усьому цивілізованому світу; рік, за який ми об'єднали демократичне суспільство планети й творимо нову всесвітню історію. Ми пережили тяжку зиму, і ворог не зміг заморозити нас, незважаючи на всі свої зусилля. З кожним днем ми стаємо сильнішими, звільняємо нашу рідну землю й продовжуємо працювати, як можемо, кожен на своєму місці, наближаючи нашу перемогу. Нас захищає найкраща армія світу — наші Збройні сили, наші військові. Вони захищають нас на передовій, а ми тримаємо свій фронт. Ми лікуємо, волонтеримо, відновлюємо зруйновані домівки, будуємо і навчаємось. Ми продовжуємо проводити наукові дослідження й представляти Україну на міжнародних форумах. Наші дослідження, проведені під час війни, стають унікальними, бо вимагають від нас не тільки сил і натхнення, вони містять небачений до цього часу досвід, отриманий під час війни.

Перед вами перше число журналу. Разом зі мною його відкриває член нашої редколегії, давній друг нашої асоціації, професор Лісабонського медичного факультету Інституту охорони навколишнього середовища Mário Rui Mascarenhas (Португалія). Наші іноземні друзі, як і в перші дні й місяці війни, продовжують підтримувати нас, допомагаючи нашим пацієнтам у себе вдома і підтримуючи міжнародні проекти за участю України.

У рубриці «Думка експерта» це число журналу продовжує публікація, присвячена блекауту в Україні та викликам щодо забезпечення можливостей належного зберігання лікарських препаратів. Це питання було досить актуальним ще до війни, а зараз у зв'язку з відключенням електроенергії та іншими обмеженнями привертає все більше уваги.

У рубриці «Актуальна тема» ми ділимося результатами українських досліджень щодо статусу вітаміну D в українській популяції під час пандемії COVID-19 і війни. Чи змінилась кількість тестувань щодо вітаміну D? Чи вплинули ці виклики на рівень вітаміну D у крові наших співвітчизників? У даній статті ви знайдете відповіді на ці запитання.

У рубриці оригінальних досліджень ми пропонуємо читачу цікаві результати досліджень українських науковців щодо ролі регуляторних мікро-РНК у розвитку ревматоїдного артриту. Ще одне оригінальне дослідження присвячене зв'язку між поліморфізмом генів вітаміну D і патологією кістково-м'язової системи у вагітних з високим інфекційним ризиком. Ці роботи ще раз демонструють, що, незважаючи на війну й численні виклики, українські науковці продовжують виконувати дослідження на високому методичному рівні з використанням сучасних методик відповідно до світових стандартів.

Травматологів-ортопедів це число журналу зацікавить поданим у рубриці оригінальних досліджень аналізом клінічних чинників виникнення асептичної нестабільності ендопротеза колінного суглоба, а також практичним досвідом українських лікарів щодо одновиросткового ендопротезування колінного суглоба.

На шпальтах нашого журналу ми ділимося з вами результатами досліджень щодо ефективності нових комбінацій лікарських засобів і нових препаратів, які беруть на озброєння наші лікарі. Стаття щодо ефективності використання активних метаболітів вітаміну D у хворих на хронічну хворобу нирок продовжує тематику вітаміну D й акцентує увагу читача на особливостях раціонального використання його метаболітів у таких складних груп пацієнтів. У рубриці «Практична медицина» наші автори діляться власним досвідом використання біологічних хворобомодифікуючих препаратів у хворих з ревматичною патологією. Сьогодні — окремі клінічні випадки, завтра — високоякісні клінічні дослідження! Ми щиро віримо в це, тому що, незважаючи на всі виклики, українці щодня демонструють світу свою міць, незламність, наполегливість і бажання рухатись вперед!

Сьогодні кожна українка і кожен українець бачать своє майбутнє в мирній Україні і з нетерпінням очікують, що 2023 рік стане роком нашої перемоги над ненависним ворогом. На порозі весна, і наша рідна земля, пробуджуючись, буде підтримувати нас кожним новим листком і квіткою, щебетом птахів, що прилетіли з вірию, течією наших повноводних рік! Отже, не зупиняйтесь! Кожен на своєму місці і всі разом рухаймося до нашої перемоги! Слава Україні!

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

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.1.2023.359>

Quo vadis, Ukraine?

Since 1 year ago, the unbelievable is happening in the free Europe of the 21st century!

A war provoked in an undeniably independent country, with totally genuine sovereignty, Ukraine, suffers a sane and is destroyed in vain by a fierce and bloodthirsty army that does not spare innocent civilians — children, adolescents, and adults of any age — causing them uncountable ways of death after unimaginable acts of physical and psychological torture. The survivors will never forgive them for such wickedness. The anger against these war crimes carried out by these armies of cowards and at the behest of their leaders will remain for centuries and centuries!

The wrath of the glorious Ukrainian people against such transgressive enemies will be eternal! In this case, the memory will never be short! Yes! Neighbors of this kind will always be defeated! Most countries of the world support Ukraine against an attempt to colonize by these imperialist and criminal neighbors!

Europeans already know that Ukraine is the first fortress for the defense of the rest of the free continent from such a cruel enemy! Europe thanks and shows that it wishes peace: peace yes, but with Ukraine's intact borders as at the end of 2013 and with the Russians having a very bitter and very scandalously humiliating defeat! Yes, this war shows that after all the Russian army has always been a paper tiger, just like in the time of the USSR!

On the other side of Europe, far and far west most Portuguese wish for Ukraine's victory, have supported and will continue to help, as far as possible, the Ukrainian people in their bravery against Russian imperialism that aspires just to get the resources of Ukraine at any price!

Those who wish to come to Portugal, this country so far away are and will always be welcome. Portuguese solidarity with the Ukrainian people has been held promptly since the beginning of the war, with the sending of medicines, food, clothes, and other essential goods, in the reception of refugees and the attempt to integrate into this society.

Many medical associations and other professions have expressed their support for colleagues in Ukraine, with the hope of a great victory very soon, of the Ukrainian people in defense of the basic principles of democracy and well-being in general!

The psychological and physical stresses that have chronically shaken the Ukrainian population — in addition to combat deaths and deaths from murder, serious bodily injury, missing and separated family members, and family refugees in Ukraine and abroad — contribute to the increased risk of developing osteoporosis and its complications! People with osteoporosis without a diagnosis, as it was about more than 35 years ago, cases of osteoporosis without therapy due to lack of access to medical care or treatment, increased risks of osteoporotic fracture. Ukrainians, who have definitely lost mobility, who at this moment though they live indeed no longer live, they only survive!

Meanwhile, life must go on! This Journal "Pain. Joints. Spine" is going on, bringing to light new articles and studies even if every day the war approaches its end, although we do not know when the date will be!

Ukrainian people are trying to live each day as a lifetime!

What we desire is the return of peace and a dignified life which, we well know, is the aspiration of the glorious Ukrainian people!

Slava Ukraine!

Member of Editorial Board of Journal "Pain. Joints. Spine"
Mário Rui Mascarenhas, MD, PhD
Professor, Environmental Health Institute, Lisbon's Medical Faculty,
Hospital Lusíadas Amadora,
Portugal ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Блекаут в Україні та виклики щодо зберігання імунобіологічних лікарських препаратів

Резюме. Вже більше року триває неоголошена війна в Україні. Зазнаючи поразки на фронті, Росія вдалася до масованих обстрілів енергетичних об'єктів, маючи за мету залишити українців без світла й тепла в зимовий період. Як повідомлялося, починаючи з 10 жовтня росіяни випустили на українські енергетичні об'єкти понад тисячу ракет і дронів. Обстріл 23 листопада 2022 року призвів до системної аварії — відбувся блекаут. Уперше в історії України були зупинені всі атомні енергоблоки країни. За відсутності світла та непрацюючих холодильних камер умови зберігання термолабільних імунобіологічних препаратів стали новим випробуванням для медичної спільноти та пацієнтів. Як відомо, імунобіологічні препарати, які широко використовують у лікуванні різних ревматологічних недуг, потребують строгих умов зберігання в температурному інтервалі від +2 до +8 °С. За умов блекаута українським пацієнтам складно підтримувати оптимальні умови зберігання цих препаратів. Проведений аналіз досліджень засвідчив, що більшість пацієнтів не дотримуються вимог щодо зберігання термолабільних препаратів, навіть при постійній наявності світла та електроенергії. Експерти вказують, що стає доступним все більше термолабільних препаратів, і в більшості випадків ці препарати виписуються амбулаторним пацієнтам. Однак немає ніякого регулювання після видачі ліків пацієнтам, і мало відомо про те, що відбувається під час транспортування та домашнього зберігання. Попередні дослідження показали, що ці препарати зберігаються неправильно. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на клінічних наслідках і можливих рішеннях. Українцям в умовах блекаута/аварійних та стабілізаційних відключень світла рекомендується дотримуватися правил та умов зберігання лікарських термолабільних препаратів.

Ключові слова: війна в Україні; тероризм; обстріли енергетичних об'єктів; світло; блекаут; умови зберігання лікарських препаратів; імунобіологічні препарати

24 лютого 2022 року Україна зіткнулася з несправедливою, непровокованою, жадливою за наслідками агресією з боку Росії. 24 лютого всі українці прокинулися від звуків бомбардування наших міст: ворог скидав бомби і ракети на беззахисні міста, села, цивільні об'єкти, лікарні, аеропорти.

Вже більше року лікарі та пацієнти України живуть в умовах постійних викликів та необхідності швидкої і гнучкої адаптації до нових умов надання медичної допомоги.

Для кожної когорти пацієнтів — тих, що залишилися в містах і селах та опинилися на окупованих територіях або територіях, максимально наближених до воєнних дій, тих, хто тікав від війни та виїхав за кордон, — властиві окремі специфічні виклики, пов'язані

з недоступністю лікарських засобів або з обмеженнями в отриманні медичної допомоги. Ми зіткнулися з проблемою масового виїзду лікарів первинної ланки/взв'язаних спеціалістів на безпечні території, закриттям аптек та медичних закладів, а також із перебоєм постачання лікарських засобів, особливо в перші тижні війни, та перервами в лікуванні, що спричинено неможливістю отримати певний лікарський препарат. Особливо критична ситуація склалася з інсулінами, антикоагулянтами, глюкокортикоїдами, імунобіологічними препаратами (ІБП). Пацієнти-переселенці, які виїхали на інше місце перебування на безпечні території або за кордон, у більшості випадків не взяли із собою медичну документацію або втратили її під час подорожі. На новому місці пацієнти зіткну-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonocnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Головач Ірина Юріївна, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник центру ревматології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: golovachirina@gmail.com; тел. +380 (50) 654 21 88

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; tel. +380 (50) 654 21 88

Full list of authors information is available at the end of the article.

лися з проблемою отримання медичної допомоги, підтвердження діагнозу та отримання відповідного лікування, особливо це стосується імунобіологічної терапії.

Якщо в перші місяці війни основні проблеми переривання терапії, зокрема у ревматологічних пацієнтів, були пов'язані із недоступністю лікарських препаратів, то починаючи з осені 2022 року дуже гостро постало питання порушення умов зберігання лікарських препаратів, зокрема імунобіологічних засобів, в умовах аварійного та стабілізаційного відключень світла.

З літа 2022 року російська армія здійснює цілеспрямовані обстріли цивільної інфраструктури. Спочатку росіяни атакували об'єкти, які виробляють електрику, — ТЕЦ, ТЕС та ГЕС. Після цього почали бити й по важливих лініях електропередач та підстанціях, які дозволяють споживачу отримати електрику. Допомагає військам РФ те, що до початку 2022 року Україна мала з Росією спільні енергосистеми, які працювали синхронно. Тобто, окрім місць розташування інфраструктурних об'єктів, росіяни знали слабкі місця в українській енергосистемі. Обстріл 23 листопада 2022 року (це був сьомий обстріл критичної інфраструктури України) спричинив масштабне відключення енергосистеми України, спостерігалось критичне падіння частоти в енергомережі, через що вперше були зупинені всі атомні енергоблоки країни. Ідеться про Рівненську, Хмельницьку та Південноукраїнську АЕС. Запорізька АЕС була зупинена раніше через захоплення російськими терористами. Уперше в історії енергосистема України зазнала системної аварії — відбувся блекаут.

Відтоді постійні відключення світла, які іноді тривали декілька діб, стали реаліями життя українців. Тривалі відключення світла, побутове життя подекуди без води й тепла спонукали населення підлаштовуватися під нові обставини. Викликати швидко допомогу, коли відсутнє світло і зв'язок, купити лікарські препарати, коли найближчі аптеки у мікрорайонах не працюють через відключення світла — ці ситуації стали викликом для всіх. Навчені гірким досвідом відсутності лікарських засобів у перші місяці війни, українські пацієнти намагалися створити запас препаратів. Особливо це стосується пацієнтів із хронічними захворюваннями, які вимушені на постійній основі приймати базисні хворобомодифікуючі препарати та імунобіологічні препарати. Відтак в умовах відсутності світла та непрацюючих холодильних камер зберігання імунобіологічних препаратів стало новим випробуванням для медичної спільноти та пацієнтів. На сьогодні РФ продовжує обстрілювати житлові будинки та об'єкти критичної інфраструктури; як повідомлялося, починаючи з 10 жовтня росіяни випустили на українські енергетичні об'єкти понад тисячу ракет і дронів.

Імунобіологічні препарати містять дуже складні білкові молекули, структурна цілісність яких

повинна бути не порушена задля збереження їхньої біологічної активності. Як хімічна, так і фізична нестабільність можуть сприяти втраті активності молекул через утворення білкових агрегатів, що призводить до підвищення імуногенності та утворення антитіл проти ліків, зниження їх ефективності та зростання ризику побічних реакцій. В інструкціях до імунологічних препаратів (інгібіторів фактора некрозу пухлини, інгібіторів інтерлейкіну-1 та -6, анти-В-клітинних препаратів) вказують необхідні умови зберігання, що потрапляють у досить вузький температурний інтервал від +2 до +8 °С, а температура +5 °С є оптимальною. Таким чином, питання додержання належного температурного режиму щодо даної категорії лікарських препаратів є одним з першорядних, тому що від небажаного впливу зовнішнього середовища можуть залежати ефективність та безпека. На сьогодні технологія реалізації підходу холодового ланцюга широко відображена в матеріалах Всесвітньої організації охорони здоров'я [1], яка одночасно з цим окремо розробляє матеріали, що стосуються питань ланцюжка поставок та логістичних аспектів переміщення ІБП [2].

Значна кількість запитань від пацієнтів торкала-ся раціональних порад щодо умов зберігання ІБП. Загалом за умов нехолодної зими, що панувала в Україні, стало можливим зберігати ці препарати за межами домівки (на балконі, за вікном, на вулиці), однак було необхідно чітко слідкувати за температурним прогнозом і унеможливити замороження препарату. Знахідкою стали сумки-холодильники, в яких за допомогою акумуляторів холоду та спеціальних пінопластових боксів пацієнти зберігали термочувальні лікарські препарати. Відкриття пунктів незламності дозволило додатково зарядити батарейки для лікувальних гаджетів, універсальні зовнішні акумулятори, користуватися, наприклад, небулайзерами тощо. Однак помилки в зберіганні все одно виникали, що призводило до остраху пацієнтів застосовувати ці препарати та, знову таки, до переривання терапії. Ми зацікавилися питанням умов зберігання ІБП у реальних умовах життя пацієнтів. Необхідно зазначити, що в доступній літературі ми не знайшли даних щодо умов зберігання ІБП при блекауті.

Перспективне обсерваційне дослідження, опубліковане в 2010 році, продемонструвало неналежне зберігання пацієнтами ІБП [3]. Вибірка складалася з 60 пацієнтів, які отримували лікування препаратами «Енбрел» та «Хуміра». Використовувалися карти реєстратора даних із вбудованим термодатчиком VarioSens, які розміщувалися на зовнішній упаковці продукту, запрограмовані на запис температури кожні 90 хвилин протягом приблизно 30 днів. Продемонстровано, що існує значний ризик не дотримуватися належного зберігання, коли середня температура холодильника перебуває за межами діапазону 2–8 °С (відносний ризик (RR) = 3,9; 95% довірчий інтервал = 1,95–7,93; p = 0,0001). Загалом

35 пацієнтів (58,3 %) зберігали ліки поза належним температурним діапазоном. Дослідники вказують на важливість «віку» холодильника: старше ніж 5 років є фактором ризику неадекватного зберігання. Інше обсерваційне дослідження, яке охопило 255 пацієнтів (середній вік $53,2 \pm 13,1$ року, 51,4 % жінки), також продемонструвало критичні значення неналежного зберігання біологічних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (bDMARDs) [4]. Лише 17 пацієнтів (6,7 %) зберігали свої bDMARDs у рекомендованому діапазоні температур. Водночас була оцінена частка пацієнтів, які зберігали bDMARDs при температурі нижче від 0°C або вище за 25°C довше ніж 2 години поспіль. Частка пацієнтів, які зберігали bDMARDs більше ніж 2 години поспіль при температурі нижче від 0°C або вище за 25°C , становила відповідно 24,3 % (середня тривалість: 3,7 год; діапазон 2,0–1097,1 год) і 2,0 % (середня тривалість: 11,8 год; діапазон 2,0–381,9 год). Отже, більшість пацієнтів у реальних умовах не дотримуються рекомендованих правил зберігання ІБП та порушують температурний режим. Численні дослідження вказують на неналежне зберігання термолабільних препаратів у домашніх умовах та відсутність регулювання після видачі ліків пацієнтам і інформації про те, що відбувається під час транспортування та домашнього зберігання [5].

Наскільки порушення температурних умов зберігання препаратів та тривалість цих відхилень впливають на їх ефективність? Це запитання стало топовим серед ревматологічних пацієнтів, які отримують ІБТ, в умовах блекаута.

Систематичний огляд стабільності термолабільних препаратів продемонстрував, що етанерцепт та інфліксимаб можна зберігати при температурі $+25^\circ\text{C}$ до 24 годин, ритуксимаб зберігає свою стабільність до 18 днів при температурі приблизно $+30^\circ\text{C}$ і один день при замороженні до -20°C [6]. Додаткові дані про етанерцепт засвідчили, що стабільність препарату зберігається протягом 1 місяця при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ [7]. Такі результати обнадіюють лікарів та пацієнтів, адже ІБП можуть зберігати свою фармакологічну стабільність та клінічну ефективність без зростання токсичності, це забезпечує більший комфорт пацієнтів та впевненість, що призначена терапія надасть користь. З огляду на значне поширення серед пацієнтів порушень правил зберігання термолабільних ліків, майбутні дослідження повинні бути зосереджені на клінічних наслідках і можливих рішеннях.

Українцям в умовах блекаута/аварійних та стабілізаційних відключень світла рекомендується дотримуватися правил та умов зберігання лікарських препаратів.

Конфлікт інтересів і фінансова підтримка. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та будь-якої фінансової зацікавленості при написанні даної статті.

Список літератури

1. Temperature-sensitive health products in the expanded programme on immunization cold chain: a WHO-UNICEF joint statement encouraging greater health commodity supply chain integration for temperature-sensitive pharmaceuticals where appropriate, 19 November 2020. World Health Organization. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336748>.
2. Ланцюжок постачання та логістика імунізації: забута, але важлива система для національних програм імунізації. Заклик до дії. Консультативний комітет ВООЗ із практики імунізації. Офіційний сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-14.05>
3. Cuéllar M.J., Marco J.L., Pérez-Castelló I., Castelló Escrivá A. Calidad en la conservación de los medicamentos termolábiles en el ámbito domiciliario [Quality of storage of thermolabile drugs in patients' homes]. Rev. Calid. Asist. 2010. 25(2). 64-9. Spanish. doi: 10.1016/j.cali.2009.09.001.
4. Vlieland N.D., Gardarsdottir H., Bouvy M.L., Egberts T.C., van den Bemt B.J. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. Rheumatology (Oxford). 2016. 55(4). 704-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev394.
5. do Pazo-Oubiña F., Alorda-Ladaria B., Gomez-Lobon A. et al. Thermolabile drug storage in an ambulatory setting. Sci Rep. 2021. 11. 5959. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85413-0>.
6. Cuervas-Mons Vendrell M., Fernández Prieto M., Sánchez Sánchez M.T., Maestre Fullana M.A., Abad Lecha E., Salvador Palacios A., de Frutos Soto A. Posible validez de medicamentos termolábiles fuera de las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante [Potential validity of thermolabile drugs outside the preservation conditions recommended by the manufacturer]. Farm. Hosp. 2004. 28(6). 440-4. Spanish.
7. Shannon E., Daffy J., Jones H., Paulson A., Vicik S.M. Etanercept (Enbrel®) alternative storage at ambient temperature. Clin. Pharmacol. 2017. 9. 87-99. doi: 10.2147/CPAA.S131832.

Отримано/Received 15.01.2023

Рецензовано/Revised 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2023 ■

Information about authors

Iryna Golovach, MD, PhD, 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; <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

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

I.Yu. Golovach

"Feofaniya" Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

Blackout in Ukraine and challenges regarding the storage of immunobiological drugs

Abstract. An undeclared war has been going on in Ukraine for more than one year. Defeated at the front, Russia resorted to massive shelling of energy facilities with the aim of leaving Ukrainians without electricity and heat during the winter. As reported, since October 10, the Russians have fired more than a thousand missiles and drones at Ukrainian energy facilities. The shelling on November 23, 2022 led to a system crash — a blackout occurred. For the first time in the history of Ukraine, all of the country's nuclear power units were shut down. In conditions of lack of light and non-working refrigerating chambers, the storage conditions of thermolabile immunobiological drugs became a new test for the medical community and patients. As you know, immunobiological drugs, which are widely used in the treatment of various rheumatological diseases, require strict storage conditions in the temperature range from +2 to +8 °C. Under blackout conditions, it is difficult for Ukrainian patients to main-

tain optimal storage conditions for these drugs. The analysis of the studies showed that the majority of patients do not comply with the requirements for the storage of thermolabile drugs, even with the constant presence of light and electricity. Experts indicate that more and more thermolabile drugs are becoming available, and in most cases, these medications are dispensed to ambulatory patients. More thermolabile drugs are becoming available, and in most cases, these medications are dispensed to ambulatory patients. However, there is no regulation once medications are dispensed to patients and little is known with regard to what happens during transport and home storage. Previous studies suggest that these drugs are improperly stored. Future studies should focus on clinical consequences and possible solutions. It is recommended for Ukrainians to follow the rules and conditions of storage of heat-labile medicinal products during blackouts/emergency and stabilization blackouts.

Keywords: war in Ukraine; terrorism, shelling of energy facilities; light; blackout; drugs storage conditions; immunobiological drugs

Григор'єва Н.В., Солоненко Т.Ю., Мусієнко А.С.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Дефіцит вітаміну D під час пандемії COVID-19 і війни в Україні

Резюме. Актуальність. Дані численних досліджень свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D в Україні та світі. Останніми роками українська медична спільнота зіткнулася з двома важливими викликами — пандемією COVID-19 і російським вторгненням, які значно вплинули на організацію і доступність надання медичної допомоги населенню. Незважаючи на проведені раніше в Україні епідеміологічні дослідження щодо статусу вітаміну D, даних протягом останніх 5 років немає, що і стало підґрунтям для виконання даної роботи. **Мета:** проаналізувати статус вітаміну D у населення України під час пандемії COVID-19 і російської агресії. **Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізовані дані щодо сироваткового рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у 5029 дорослих осіб віком 20–99 років, які з різних причин звернулися для його вимірювання. Аналіз проводили залежно від року й місяця спостереження, віку й статі обстежених, рівня 25(OH)D. **Результати.** Середній сироватковий рівень 25(OH)D у загальній групі становив 33,2 [24,1–43,8] нг/мл. Оцінка кількості тестувань рівня 25(OH)D за 2018–2022 роки не виявила вірогідних відмінностей у 2018 і 2019 роках, проте встановила вірогідне зменшення під час повномасштабної агресії Росії в Україну у 2022 році (на 55,7 %) порівняно з показниками 2018 року, а також показниками в період пандемії COVID-19 (на 21,6 % порівняно з 2020 роком, на 23,5 % — з 2021 роком). Протягом періоду спостереження отримано зменшення частки дефіциту вітаміну D з 20,6 % у 2018 році до 9,3 % у 2022 році й відзначено збільшення частки осіб із субоптимальними (з 6,6 до 11,4 % відповідно) і високими концентраціями сироваткового рівня 25(OH)D (з 2,2 до 12,7 %). **Висновки.** Отримані результати свідчать про збільшення середнього сироваткового рівня 25(OH)D протягом 2020–2022 років у дорослого населення України порівняно з показниками попередніх років й зменшення частки дефіциту вітаміну D в українській популяції. Крім того, встановлено зменшення кількості тестувань рівня 25(OH)D, особливо в період російського вторгнення, що необхідно враховувати для планування заходів щодо оптимізації статусу вітаміну D у дорослого населення України.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D; 25(OH)D; COVID-19; війна; Україна

Вступ

Дані сучасних досліджень свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D у світі [1–7], частка якого відрізняється залежно від країни проживання, віку і статі, супутньої патології обстежених, а також пори року. Дефіцит вітаміну D становить приблизно 37 % загальною у світі [5], нижчим він є у США (18 %) на відміну від країн Європейського Союзу (40 %) та Африки (34 %). Аналіз, проведений у різних країнах Європи, виявив 20 % дефіциту вітаміну D у населення Північної Європи та 30–60 % — у решти європейських країн [7].

Дослідження, проведені раніше в Україні, також виявили значну частку дефіциту вітаміну D у населення незалежно від віку, статі й регіону проживання [8–11] і стали підґрунтям для більш широкого впровадження додаткового прийому вітаміну D відповідно до рекомендацій для країн Центральної Європи [12].

Сучасні дані демонструють збільшення останніми роками кількості тестувань на концентрацію 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у світі [13, 14], що, зокрема, може бути пов'язано зі збільшенням знань щодо позитивних ефектів вітаміну D, хоча на сьогодні немає достатнього підтвердження доцільності загального скринінгу рівня 25(OH)D [15, 16]. Крім того, останнім часом інтерес до вітаміну D зріс у зв'язку з пандемією COVID-19 через його здатність зменшувати ризик інфекційних захворювань загалом і пневмонії зокрема [17–20]. Існуючі на сьогодні дослідження демонструють більший ризик захворювання і тяжкість перебігу в осіб з COVID-19. Незважаючи на низку виконаних в Україні досліджень щодо статусу вітаміну D, усі вони були проведені до пандемії COVID-19, тому актуальні дані за останні п'ять років на сьогодні відсутні. Крім того, російська агресія, яка розпочалась у лютому 2022

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна, e-mail: crystal_ng@ukr.net; тел. +380 (44) 3556060

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodskya st., 67, Kyiv, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net, tel. +380 (44) 3556060

Full list of authors information is available at the end of the article.

року, могла значною мірою вплинути як на рівень тестування щодо вітаміну D, так і на його саплементацию, хоча подібні дані в літературних джерелах відсутні. З огляду на вищезазначене **метою** дослідження стало оцінити статус вітаміну D у населення України під час пандемії COVID-19 і російського вторгнення в Україну.

Матеріали та методи

Матеріали дослідження

У рамках дослідження, проведеного на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Українського науково-практичного центру остеопорозу, ретроспективно проаналізовані дані щодо рівня 25(OH)D у сироватці крові 5029 дорослих осіб віком від 20 до 99 років, які з різних причин звернулися по консультативну допомогу в Інститут чи Центр протягом 2018–2022 років. У 2018 р. обстежено 1390 осіб, у 2019 р. — 1432, у 2020 р. — 786, у 2021 р. — 805 і у 2022 році — 616 осіб.

Дослідження, проведене згідно з рішенням Комісії з питань етики Інституту (протокол № 6 від 26.07.2022), повною мірою відповідає етичним і морально-правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі його учасники підписали інформовану згоду на використання своїх даних у рамках наукових досліджень згідно з вимогами Інституту.

Критеріями включення в дослідження були вік 20–99 років незалежно від статі, добровільна інформована згода на забір крові згідно з протоколом дослідження і використання результатів обстежених у рамках наукового дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були наявність в обстежених онкологічних захворювань в анамнезі та на момент проведення дослідження, соматичної патології в стані суб- і декомпенсації, захворювань з доведеним впливом на метаболізм вітаміну D (ниркова недостатність, печінкова недостатність тощо), а також прийом дієтичних добавок чи лікарських препаратів вітаміну D у лікувальних дозах (понад 4000 МО/д на момент обстеження і 3 місяці до нього).

Для аналізу обстежені були розподілені на групи залежно від року і місяця спостереження, а також залежно від віку обстежених (поділ проведено за десятиріччями), статі, рівня 25(OH)D у сироватці крові (дефіцит, недостатність і нормальні показники). Зразки крові не були відібрані в березні 2022 року через російське вторгнення в Україну і неможливість проведення наукових досліджень.

Методи

Статус вітаміну D оцінювали за рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Забір венозної крові здійснювали натще зранку з 8:30 до 10:00. Зразки крові набирали в пробірки Vacutainer з ЕДТА і гелем, центрифугували, розділяли й відправляли до лабораторії для визначення

сироваткового рівня 25(OH)D, дотримуючись принципів холодового ланцюга.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу за допомогою аналізатора Cobas® e411 (RocheDiagnostics®, Germany). Дана методика дозволяє визначити загальний рівень 25(OH)D (25(OH)D₂ і 25(OH)D₃) у діапазоні від 3,0 до 70,0 нг/мл. Чутливість методу становить 3,01 нг/мл 25(OH)D, коефіцієнт варіації 7,5 %. Зразки з концентрацією вітаміну 25(OH)D, вищі від діапазону вимірювання, розводили вручну у співвідношенні 1 : 2 і множили отриманий результат на коефіцієнт розведення.

Результати вимірювання сироваткового рівня 25(OH)D аналізували відповідно до наступних діапазонів 25(OH)D: 1) дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл); 2) недостатність вітаміну D (20–30 нг/мл); 3) оптимальна концентрація (> 30–50 нг/мл); 4) висока концентрація (> 50–100 нг/мл); 5) потенційно токсична концентрація 25(OH)D (> 100 нг/мл) [21].

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W). Застосовували методи описової статистики, дані наводили у вигляді середнього вибіркового і його стандартного відхилення ($M \pm SD$) у випадку нормального розподілу й у вигляді медіани і кuartилів ($Me [25Q-75Q]$) у випадку розподілу, відмінного від нормального. Для порівняння результатів використовували критерій Стьюдента (для порівняння двох груп за умови нормального розподілу показників) і критерії Манна — Уїтні чи Крускала — Уолліса (для порівняння двох або більше груп при аналізі показників, що демонстрували розподіл, відмінний від нормального). Відмінності розподілу двох вибірок оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Кількісні дані подані у вигляді n (%). Розрахунок $M \pm SD$ за умови непараметричного розподілу показників використовували для порівняння отриманих нами результатів з даними інших дослідників. Відмінності між показниками вважали вірогідними за умови $p < 0,05$.

Результати

Серед обстежених було 4456 жінок (88,6 %) і 573 чоловіки (11,4 %). Їхній середній вік становив $61,1 \pm 13,4$ року (у жінок він був вірогідно більшим, ніж у чоловіків, $t = 16,03$, $p < 0,0001$).

Оцінка динаміки визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові за останні п'ять років (2018–2022) не виявила вірогідних відмінностей щодо кількості тестувань у 2018 і 2019 роках (на 3 % більше виконаних вимірювань у 2019 році порівняно з 2018 роком), проте встановила вірогідне їх зменшення на 43,5 % у 2020 році, на 42,1 % — у 2021 році та на 55,7 % — у 2022 році порівняно з показниками 2018 року. Подібна динаміка виявлена при порівнянні показника вимірювання сироваткового рівня 25(OH)D з показниками 2019 року (у 2020 р. — на 45,1 %, у 2021 р. — на 43,8 %, у 2022 р. —

на 57,0 %). Аналіз динаміки тестувань сироваткового рівня 25(OH)D під час повномасштабної агресії Росії в Україну у 2022 році порівняно з роками пандемії COVID-19 також продемонстрував їх вірогідне зменшення (на 21,6 % порівняно з 2020 роком і на 23,5 % порівняно з 2021 роком).

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові у загальній групі протягом періоду дослідження становив 33,2 [24,1–43,8] нг/мл при мінімальному й максимальному його значеннях 3,0 і 132,9 нг/мл відповідно ($M \pm SD$: 34,9 \pm 15,0 нг/мл). Рівень 25(OH)D був вірогідно вищим у жінок (33,6 [24,3–44,0] нг/мл) порівняно з показниками чоловіків (31,1 [22,2–41,1] нг/мл, $Z = 3,83$; $p = 0,0001$), хоча при аналізі у вікових підгрупах нами отримано вірогідні відмінності лише в осіб віком 50–59 ($Z = 2,07$; $p = 0,04$) і 60–69 років ($Z = 3,73$; $p = 0,0002$), серед яких показники в жінок були вірогідно вищими (табл. 1).

Нами встановлено вірогідний вплив віку на варіабельність показника сироваткового рівня 25(OH)D (у жінок: $H = 4149,4$; $p < 0,0001$, і чоловіків: $H = 555,9$; $p < 0,0001$). Найнижчими показники рівня 25(OH)D у жінок були в найстаршій віковій групі (90–99 років), вони вірогідно відрізнялись від показників осіб віком 20–69 років на відміну від чоловіків, у яких найнижчий рівень 25(OH)D зареєстровано в групі 60–69 років (табл. 1). У жінок у вікових групах 20–29, 30–39 і 40–49 років показники рівня 25(OH)D вірогідно не відрізнялись між собою, а відповідний рівень у жінок віком 20–29 років був вірогідно вищим за відповідні показники в осіб віком 50 років і старше. У чоловіків

у вікових групах 20–29 і 30–39 років показники рівня 25(OH)D вірогідно не відрізнялись між собою, були вірогідно нижчими за відповідні у віковій групі 40–49 років і вищими за показники у вікових групах 80–89 і 90–99 років (табл. 1).

Серед обстежених у загальній групі оптимальну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові мали 2225 осіб (44,2 %), недостатність вітаміну D — 1290 осіб (25,7 %), а в полі дефіциту вітаміну D перебувало 759 обстежених (15,1 %, табл. 2). Висока концентрація 25(OH)D у сироватці крові (> 60–100 нг/мл) у загальній групі була зареєстрована в 271 особи (5,4 %), у 13 обстежених (0,3 %) виявлені потенційно токсичні концентрації рівнів 25(OH)D (> 100 нг/мл).

Частка дефіциту вітаміну D вірогідно зменшилась з 20,6 % у 2018 року до 9,3 % у 2022 році й не відрізнялась у 2020–2022 роках (табл. 2). Найменша частка недостатності вітаміну D була зареєстрована у 2020 році (20,6 %) з подальшою тенденцією до зростання у 2021 і 2022 роках. Частка осіб з оптимальною сироватковою концентрацією 25(OH)D була найбільшою у 2020 році (49,2 %) і була приблизно на 7 % вищою за показники 2018, 2019 і 2022 років.

Слід зазначити, що протягом усього періоду дослідження серед обстежених збільшилась частка осіб з субоптимальними (з 6,6 % у 2018 році до 11,5 % у 2020 р. і 11,4 % у 2022 р.) і високими концентраціями сироваткового рівня 25(OH)D (з 2,2 % у 2018 році до 12,7 % у 2022 році), як і частка осіб з токсичною концентрацією вітаміну D (з 0 у 2018 році до 0,2 % у 2022 році) (табл. 2).

Таблиця 1. Рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених залежно від віку, нг/мл

Вікові групи, роки	Жінки		Чоловіки	
	n	Me [25Q-75Q]	n	Me [25Q-75Q]
20–29	86	35,6 [24,9–43,3] [#]	49	30,1 [21,5–40,0] [#]
30–39	203	31,3 [24,2–41,9] [#]	87	30,1 [22,8–42,1] [#]
40–49	351	34,4 [25,4–45,0] [#]	122	32,6 [25,8–42,0] ^{*.#}
50–59	925	34,2 [25,6–44,6] ^{*.#}	102	30,8 [23,3–42,0] ^{*.#}
60–69	1649	34,6 [25,2–45,3] ^{*.#}	105	27,4 [21,2–40,2] [*]
70–79	918	31,8 [22,5–42,4] [*]	81	33,0 [21,0–41,8] [*]
80–89	315	32,6 [21,0–43,1] [*]	21	29,4 [22,2–39,7] [*]
90–99	9	11,3 [8,2–20,3] [*]	6	29,5 [8,4–32,3] [*]
Загалом	4456	33,6 [24,3–44,0]	573	31,1 [22,2–41,1]

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з віковою групою 20–29 років; [#] — відмінності вірогідні порівняно з віковою групою 90–99 років; оцінку відмінностей показників проведено за допомогою критерію Манна — Уїтні.

Таблиця 2. Розподіл обстежених щодо статусу вітаміну D залежно від року спостереження, n (%)

Сироватковий рівень 25(OH)D, нг/мл	2018	2019	2020	2021	2022
< 20 (дефіцит)	286 (20,6)	252 (17,6)	86 (10,9)	78 (9,7)	57 (9,3)
20–30 (недостатність)	387 (27,8)	378 (26,4)	162 (20,6)	214 (26,6)	149 (24,2)
> 30–50 (оптимальні значення)	595 (42,8)	612 (42,7)	387 (49,2)	370 (46,0)	261 (42,4)
> 50–60 (субоптимальні значення)	92 (6,6)	135 (9,4)	90 (11,5)	84 (10,4)	70 (11,4)
> 60–100 (висока концентрація)	30 (2,2)	53 (3,7)	54 (6,9)	56 (7,0)	78 (12,7)
> 100 (токсична концентрація)	0	2 (0,1)	7 (0,9)	3 (0,4)	1 (0,2)

Варіабельність показників сироваткового рівня 25(OH)D залежно від року спостереження підтверджено також за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA ($H = 162,6$; $p = 0,0001$). Середні рівні 25(OH)D зросли значною мірою в жінок (з 30,3 [21,8–40,6] нг/мл у 2018 році до 36,9 [27,1–50,3] нг/мл у 2022 році), проте не відрізнялись між собою в чоловіків (31,1 [20,3–40,4] нг/мл у 2018 році, 32,3 [22,8–42,1] нг/мл у 2022 році, табл. 3). Середньорічні показники рівня 25(OH)D за 2020–2022 роки вірогідно не відрізнялись між собою, проте були вірогідно вищими за показники, зареєстровані в 2018–2019 роках. Так, рівень 25(OH)D у 2020 році був вірогідно вищим за відповідний у 2018 ($Z = 9,5$; $p < 0,0001$) і 2019 ($Z = 7,0$; $p < 0,0001$) роках, як і рівень 25(OH)D у 2021 році (порівняно з показниками 2018 ($Z = 8,0$; $p < 0,0001$) і 2019 років ($Z = 5,5$; $p < 0,0001$)). Ще більше зростання середньорічного рівня 25(OH)D встановлено у 2022 році порівняно з показниками 2018 ($Z = 9,3$; $p < 0,0001$) і 2019 ($Z = 7,0$; $p < 0,0001$) років.

Отримані нами дані також продемонстрували виражені сезонні коливання рівнів 25(OH)D у сироватці крові залежно від місяця забору зразків крові, що відрізнялись залежно від року спостереження. Так, якщо в 2018 році найвищі рівні були у вересні й жовтні, а найнижчі — у січні й лютому, то у 2019 році найвищими

вони були також у вересні й жовтні, а найнижчими — у грудні й січні. У 2020 році найвищі рівні 25(OH)D зареєстровано в жовтні й грудні, а найнижчі — у квітні й липні, у 2021 році — у січні й лютому та квітні й жовтні відповідно. У 2022 році найвищі рівні 25(OH)D зареєстровано в січні й квітні, а найнижчі — у червні й серпні (табл. 4).

При цьому в кожному році виявлено вплив сезонності на показники варіабельності рівня 25(OH)D протягом усього досліджуваного періоду (2018: $H = 49,1$; $p < 0,0001$; 2019: $H = 29,6$; $p < 0,0001$; 2020: $H = 35,5$; $p < 0,0001$; 2021: $H = 31,9$; $p < 0,0001$; 2022: $H = 45,6$; $p < 0,0001$). У 2018 році показники рівня 25(OH)D влітку ($Z = 3,5$; $p = 0,002$) і восени ($Z = 6,4$; $p < 0,0001$) вірогідно відрізнялись від показників взимку. Крім того, показники восени були вірогідно вищими, ніж відповідні навесні ($Z = 5,4$; $p < 0,0001$) і влітку ($Z = 3,0$; $p = 0,01$). У 2019 році рівень 25(OH)D восени був вірогідно вищим за відповідний в усі інші пори року (зима ($Z = 4,6$; $p < 0,0001$), весна ($Z = 4,1$; $p < 0,001$), літо ($Z = 4,1$; $p < 0,0001$)) на тлі відсутності відмінностей між іншими сезонами. У 2020 і 2021 роках рівень 25(OH)D взимку був вірогідно вищим порівняно з показниками у весняні й осінні періоди. Навесні 2020 року він був найнижчим порівняно з усіма іншими сезонами року, а влітку не відрізнявся від показника взимку й був вищим за показники навесні ($Z = 2,8$;

Таблиця 3. Рівень 25(OH)D у сироватці крові залежно від року спостереження та статі обстежених, нг/мл

Рік	Уся група			Чоловіки		Жінки	
	n	Me [25Q–75Q]	M ± SD	n	Me [25Q–75Q]	n	Me [25Q–75Q]
2018	1390	30,2 [21,7–40,3]*.#.x	31,5 ± 13,0	189	31,1 [20,3–40,4]	1201	30,3 [21,8–40,6]*.#.x
2019	1432	32,0 [23,2–42,2]*.#.x	33,3 ± 14,4	144	30,2 [21,4–42,4]	1288	31,9 [23,2–41,9]*.#.x
2020	786	36,8 [27,5–47,2]	38,1 ± 15,9	73	32,3 [22,6–42,4]	713	37,2 [28,0–47,8]
2021	805	35,0 [26,8–45,8]	37,2 ± 15,8	101	31,4 [24,2–39,8]	704	35,5 [27,0–46,4]
2022	616	36,0 [26,8–49,5]	38,9 ± 16,2	66	32,3 [22,8–42,1]	550	36,9 [27,1–50,3]

Примітки: результати подані у вигляді медіани і квартилів (Me [25Q–75Q]), середнього арифметичного і його стандартного відхилення (M ± SD); відмінності між групами оцінені за допомогою критерію Манна — Уїтні; * — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з показником у 2020 році; # — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з показником у 2021 році; x — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з показником у 2022 році.

Таблиця 4. Рівень 25(OH)D у сироватці крові залежно від місяця спостереження, нг/мл

Місяць	2018	2019	2020	2021	2022
Січень	26,7 [20,5–34,4]	30,6 [22,5–38,4]	32,6 [24,3–42,5]	40,3 [27,9–49,5]	48,8 [33,9–57,8]
Лютий	23,3 [16,1–33,0]	30,6 [22,8–40,1]	32,8 [22,7–43,1]	40,8 [26,0–52,6]	43,6 [33,2–60,5]
Березень	27,4 [18,2–35,9]	30,3 [23,1–41,4]	30,7 [19,9–40,0]	32,0 [24,1–40,7]	–
Квітень	30,9 [20,1–41,0]	31,1 [22,2–42,4]	29,1 [27,7–30,4]	29,6 [22,3–41,3]	49,0 [35,9–54,8]
Травень	27,7 [21,4–38,0]	31,1 [19,9–42,4]	38,6 [22,6–54,5]	30,6 [22,7–41,8]	41,9 [30,4–60,0]
Червень	30,0 [22,8–40,1]	29,2 [18,4–37,9]	36,9 [29,7–47,2]	34,6 [27,4–44,6]	31,7 [24,2–42,1]
Липень	31,6 [23,9–39,1]	30,4 [23,3–40,4]	25,9 [25,9–25,9]	34,6 [28,1–41,3]	33,4 [23,8–46,2]
Серпень	31,8 [24,5–40,3]	34,4 [23,0–44,5]	33,4 [24,5–44,2]	38,4 [31,4–47,3]	30,8 [24,9–39,7]
Вересень	37,2 [29,0–46,5]	36,2 [24,7–42,9]	37,2 [31,6–48,9]	35,8 [27,2–46,4]	31,9 [25,4–43,7]
Жовтень	36,0 [25,0–44,1]	38,1 [30,4–46,1]	40,6 [34,3–49,9]	29,3 [22,7–38,0]	36,9 [25,6–48,9]
Листопад	31,3 [22,7–42,0]	32,7 [23,0–43,0]	43,0 [30,0–51,5]	37,0 [28,8–48,2]	34,4 [27,2–44,5]
Грудень	29,9 [22,3–40,2]	29,0 [22,4–38,9]	48,7 [39,0–57,2]	39,7 [32,8–56,7]	38,4 [27,1–47,6]

$p < 0,001$) та восени ($Z = 3,1$; $p < 0,001$) того ж року. Показник влітку був вірогідно вищим, ніж відповідний навесні ($Z = 3,3$; $p < 0,001$), і не відрізнявся від показника восени. У 2022 році, навпаки, рівень 25(OH)D взимку й навесні був вірогідно вищим, ніж відповідні показники влітку й восени.

Узимку 2022 року рівень 25(OH)D був вірогідно вищим за показники 2018–2020 років і не відрізнявся від показників 2020–2021 років. У 2021 році рівень 25(OH)D також перевищував відповідні показники 2018–2019 років, хоч і не відрізнявся від показника 2020 року. При аналізі показників рівня 25(OH)D навесні встановлено вірогідно більші показники у 2022 році порівняно з усіма попередніми роками. Оцінка рівня 25(OH)D влітку 2018–2021 років не виявила вірогідних відмінностей порівняно з 2022 роком, хоча показники у 2018–2019 роки були вірогідно нижчими за показники 2021 року. Аналіз рівня 25(OH)D восени продемонстрував найвищі показники у 2020 році порівняно з усіма іншими роками, при цьому рівень 25(OH)D у 2022 році був вірогідно меншим порівняно з показником 2020 року.

Обговорення

Незважаючи на збільшення знань щодо позитивних скелетних і позаскелетних ефектів [22–24] вітаміну D, на сьогоднішні дані численних досліджень свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D у світі й Україні [1–7]. Крім того, останніми роками з'являються дані [25] щодо збільшення кількості тестувань сироваткового рівня 25(OH)D, на яке могла вплинути пандемія COVID-19. У 2022 році Україна зіткнулася з ще одним надзвичайним викликом, який значуще вплинув на організацію і доступність надання медичної допомоги українцям, — російською агресією. Проведені в Україні дослідження щодо статусу вітаміну D усі були опубліковані в 2011–2019 роках і аналізували дані, отримані дослідниками раніше. Епідеміологічних досліджень щодо статусу вітаміну D протягом останніх 5 років в Україні не проводилось, що і стало підґрунтям до виконання даної роботи.

Нами проаналізовано рівні 25(OH)D у сироватці крові 5029 дорослих осіб віком від 20 до 99 років, які з різних причин звернулися по консультативну допомогу в Інститут з 2018 по 2022 рік.

Як зазначалось вище, нами не виявлено вірогідних відмінностей щодо кількості тестувань рівня 25(OH)D у 2018–2019 роках, проте встановлено їх вірогідне

зменшення під час пандемії COVID-19 (2020–2021) і російської агресії. На відміну від існуючих даних [25] щодо збільшення кількості тестувань рівня 25(OH)D під час COVID-19 отримані нами результати можуть бути пояснені як обмеженнями проведення лабораторних тестувань, які були на початку пандемії у зв'язку з карантинними заходами, так і, можливо, виконанням цих тестувань в інших лабораторіях. Ще значніше зменшення кількості тестувань рівня 25(OH)D зареєстровано під час російського вторгнення (на 21,6 % порівняно з 2020 роком і на 23,5 % порівняно з 2021 роком), що також може бути пов'язано з обмеженнями в роботі Інституту під час війни, міграцією населення, зменшенням інтересу до проблеми й можливістю пацієнтів тощо.

Як зазначалось раніше, до цього часу в Україні проведено декілька епідеміологічних досліджень щодо статусу вітаміну D. Перше дослідження, опубліковане в 2011 р. [8], за участі 1575 осіб віком 20–89 років з різних регіонів України встановило значну частку дефіциту (81,8 %) і недостатності (13,6 %) вітаміну D (середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становив $34,49 \pm 0,53$ нмоль/л (13,80 нг/мл)). У 2017 році було опубліковано ще одне епідеміологічне дослідження [10] за участі 3460 осіб віком від 1 до 92 років із патологією опорно-рухового апарату. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в загальній групі становив $26,2 \pm 11,9$ нг/мл і був найвищим у віковій групі 1–9 років ($30,6 \pm 15,1$ нг/мл) і найнижчим у віковій групі 80 років і старше ($20,4 \pm 11,4$ нг/мл). Частота дефіциту й недостатності вітаміну D була нижчою, ніж у попередньому українському дослідженні, і становила 37,3 і 30,6 % відповідно.

Також статус вітаміну D оцінено у двох регіональних українських дослідженнях (на Буковині, Прикарпатті

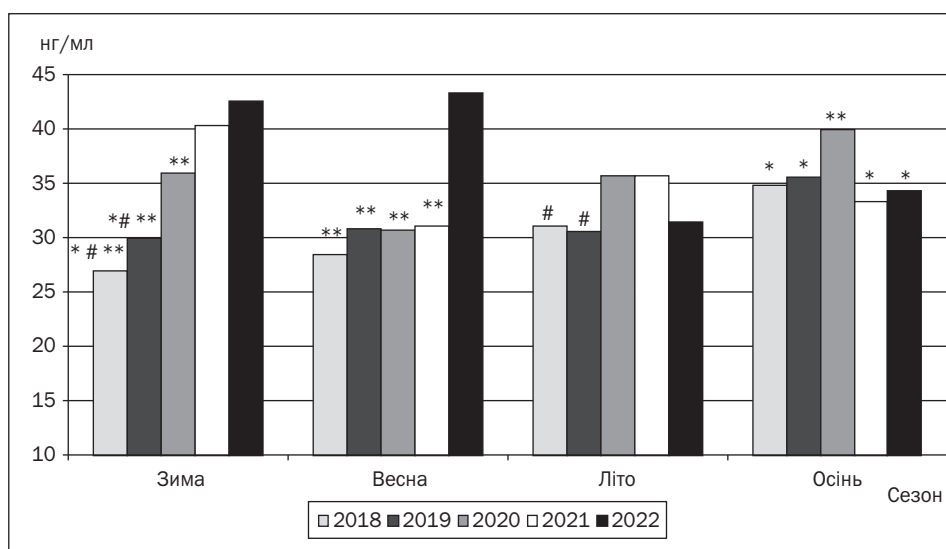


Рисунок 1. Рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених залежно від сезону та року спостереження

Примітки: результати подані у вигляді медіани; відмінності між групами оцінені за допомогою критерію Манна — Уїтні; * — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з відповідним показником того ж сезону у 2020 році; # — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з відповідним показником того ж сезону у 2021 році; ** — вірогідні відмінності ($p < 0,01$) порівняно з відповідним показником того ж сезону у 2022 році.

[9] і Закарпатті [11]). Перше дослідження, опубліковане у 2016 році, включало 482 осіб віком 18–88 років і виявило нормальний статус вітаміну D лише в 7,7 % обстежених, в інших випадках спостерігали дефіцит (46,9 %) і недостатність вітаміну D (45,4 %). Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в загальній групі становив $21,6 \pm 7,2$ нг/мл [9]. Друге регіональне дослідження [11], проведене на Закарпатті за участю 1823 осіб, яке включало дітей і дорослих, встановило значно нижчі середньорічні концентрації 25(OH)D у сироватці крові в жінок порівняно з чоловіками ($22,29 \pm 8,46$ нг/мл і $25,75 \pm 9,38$ нг/мл, $p < 0,001$). Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в дорослих становив $22,67 \pm 8,63$ нг/мл.

Наше дослідження є останнім українським епідеміологічним дослідженням щодо статусу вітаміну D в Україні. Дане дослідження продемонструвало вищі рівні 25(OH)D у сироватці крові у 2016–2022 роках ($34,9 \pm 15,0$ нг/мл у загальній групі) порівняно з усіма попередніми українськими дослідженнями ($2,34,49 \pm 0,53$ нмоль/л ($13,80$ нг/мл) [8], $21,6 \pm 7,2$ нг/мл [9], $26,2 \pm 11,9$ нг/мл [10], $22,67 \pm 8,63$ нг/мл [11] відповідно) і найнижчу частку дефіциту вітаміну D (19,9 % у цьому дослідженні та 81,8 % [8], 46,9 % [9] і 37,4 % [10] у трьох інших українських дослідженнях).

Оцінка показників сироваткового рівня 25(OH)D залежно від року спостереження виявила його вірогідне зростання з плином часу, що може бути пов'язано зі збільшенням обізнаності з приводу глобального дефіциту вітаміну D та його позитивного скелетного й позаскелетного впливу протягом останніх років як серед медичних працівників, так і серед населення. Вищі значення 25(OH)D були зареєстровані з початком пандемії COVID-19 в Україні, що, імовірно, пов'язано зі збільшеною увагою громадськості до позитивних впливів вітаміну D, зокрема, у профілактиці інфекцій дихальних шляхів [26–29]. Отримані результати, імовірно, можуть бути пояснені збільшенням споживання вітаміну D у профілактичних дозах з метою захисту від інфекції COVID-19 для запобігання тяжкому його перебігу, особливо в групах ризику з початком пандемії. Середньорічні показники рівня вітаміну D у 2020–2022 роках вірогідно не відрізнялись між собою і становили, відповідно, $36,8$ [27,5–47,2]; $35,0$ [26,8–45,8] і $36,0$ [26,8–49,5] нг/мл. Проте оцінка сезонного впливу на рівень 25(OH)D за останні три роки продемонструвала його зменшення восени 2021 і 2022 років порівняно з відповідним показником 2020 року, що може бути пов'язано як зі зниженням уваги до пандемії COVID-19 у 2021 році, так і з російським вторгненням у 2022 році.

Обмеженням даного дослідження є те, що досліджувані зразки не є загальною вибіркою України. Хоча наш інститут надає діагностичну й консультативну допомогу пацієнтам з усіх регіонів країни, переважно більшість обстежених становили особи з її центральних регіонів. Крім того, у березні 2022 року зразки крові не були відібрані у зв'язку з російською агресією і неможливістю проведення наукових досліджень, що

могло вплинути на середньорічний рівень 25(OH)D у 2022 році. Також у нашому дослідженні не оцінювали форми й режими додаткового споживання профілактичних доз вітаміну D.

Висновки

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в загальній групі становив $33,2$ [24,1–43,8] нг/мл. Оцінка рівня 25(OH)D протягом періоду спостереження виявила зменшення частки дефіциту вітаміну D з 20,6 % у 2018 році до 9,3 % у 2022 році й збільшення частки осіб з субоптимальними (з 6,6 до 11,4 % відповідно) і високими концентраціями сироваткового рівня 25(OH)D (з 2,2 до 12,7 %). Отримані результати свідчать про збільшення середнього сироваткового рівня 25(OH)D протягом останніх років у дорослого населення України порівняно з показниками попередніх досліджень і зменшення дефіциту вітаміну D в українській популяції при збереженні їх вікових і сезонних особливостей. Виявлене зменшення кількості тестувань рівня 25(OH)D, особливо в період російського вторгнення, необхідно враховувати для планування заходів щодо оптимізації статусу вітаміну D у дорослого населення України.

Конфлікт інтересів і фінансова підтримка. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової зацікавленості при проведенні дослідження й написанні статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *Н.В. Григор'єва* — розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Т.Ю. Солоненко* — збір та аналіз матеріалів, редактування статті; *А.С. Мусієнко* — збір матеріалу, редактування статті.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Плутовскі П., Балацька Н.І., Муц В.Я., Климовицький Ф.В. та ін. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 262 с.
2. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020 Nov. 74(11). 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
3. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018 Oct. 1430(1). 44-79. doi: 10.1111/nyas.13968.
4. Cashman K.D. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr. Connect.* 2022 Jan 11. 11(1). e210282. doi: 10.1530/EC-21-0282.
5. Bouillon R. Vitamin D status in Africa is worse than in other continents. *Lancet Glob. Health.* 2020 Jan. 8(1). e20-e21. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30492-9.

6. Herrick K.A., Storandt R.J., Afful J., Pfeiffer C.M., Schleicher R.L., Gahche J.J., Potischman N. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019 Jul 1. 110(1). 150-157. doi: 10.1093/ajcn/nqz037.
7. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. 180(4). P23-P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
8. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я., Вдовіна О.А. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2011. 4(04). 5-13.
9. Поворознюк В.В., Паньків І.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. 4. 22-25. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2016_4_5.
10. Povoroznyuk V.V., Pludowski P., Holick M., Balatska N.I., Dzerovych N.I. et al. 25-hydroxy vitamin D levels, vitamin d deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *Pain Joints Spine.* 2017. 7(3). 80-88. doi: 10.22141/2224-1507.7.3.2017.116858.
11. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr.* 2020 Nov 6. 6(1). 48. doi: 10.1186/s40795-020-00380-5.
12. Pludowski P., Karczarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. 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). 319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
13. Woodford H.J., Barrett S., Pattman S. Vitamin D: too much testing and treating? *Clinical Medicine.* 2018. 18. 196-200. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-196.
14. Zhao S., Gardner K., Taylor W., Marks E., Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *London J. Prim. Care (Abingdon).* 2015. 7(2). 15-22. doi: 10.1080/17571472.2015.11493430. PMID: 26217398; PMCID: PMC4494470.
15. Burnett-Bowie S.M., Cappola A.R. The USPSTF 2021 Recommendations on Screening for Asymptomatic Vitamin D Deficiency in Adults: The Challenge for Clinicians Continues. *JAMA.* 2021. 325. 1401-1402.
16. US Preventive Services Task Force; Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr. et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021. 325. 1436-1442. doi: 10.1001/jama.2021.3069. PMID: 33847711.
17. Григор'єва Н.В. Вітамін D і COVID-19: наскільки тісний зв'язок? *Боль. Суглоби. Хребет.* 2021. 11(4). 147-154. doi: 10.22141/2224-1507.11.4.2021.248245.
18. Zemb P., Bergman P., Camargo C.A. Jr, Cavalier E., Cormier C., Courbebaisse M. et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020 Sep. 22. 133-134. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006. Epub 2020 May 29. PMID: 32474141; PMCID: PMC7256612.
19. Oristrell J., Oliva J.C., Casado E., Subirana I., Domínguez D., Toloba A. et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *J. Endocrinol. Invest.* 2022 Jan. 45(1). 167-179. doi: 10.1007/s40618-021-01639-9. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34273098; PMCID: PMC8285728.
20. Lin L.Y., Mulick A., Mathur R., Smeeth L., Warren-Gash C., Langan S.M. The association between vitamin D status and COVID-19 in England: A cohort study using UK Biobank. *PLoS One.* 2022 Jun 6. 17(6). e0269064. doi: 10.1371/journal.pone.0269064. PMID: 35666716; PMCID: PMC9170112.
21. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diaconu C.C., Mokhort T. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022 Apr 2. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
22. Craveiro V., Araújo J., Santos A., Ramos E. Vitamin D — From the pro-hormone to the biological actions. *Acta portuguesa de nutrição.* 2019. 19. 50-54. doi: 10.21011/apn.2019.1909.
23. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality — a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.* 2013 Aug. 12(10). 976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
24. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. 20(1). 145. doi: 10.3390/ijms20010145.
25. Global Vitamin D Testing Market. <https://www.expertmarketresearch.com/reports/vitamin-D-testing-market>.
26. Panagiotou G., Tee S.A., Ihsan Y., Athar W. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol.* 2020. 93. 508-511. doi: 10.1111/cen.14276.
27. Carpagnano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E. et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. doi: 10.1210/clinem/dgaa733.
28. Radujkovic A., Hippchen T., Tiwari-Heckler S., Dreher S., Boxberger M., Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2020. 12. 2757. doi: 10.3390/nu12092757.
29. Palumbo A., Di Gioia G., Valerio V.N., Resta O. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.

Отримано/Received 11.01.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2023 ■

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

T.Yu. Solonenko, Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

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. N.V. Grigorieva — development of the research concept and design, analysis of the obtained data, writing the text; T.Yu. Solonenko — collection and analysis of materials, editing the article; A.S. Musienko — collection of material, editing the article.

N.V. Grygorieva, T.Yu. Solonenko, A.S. Musiienko

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine

Abstract. Background. Data from numerous studies indicate a significant prevalence of vitamin D deficiency in Ukraine and the world. In recent years, the Ukrainian medical community has faced two important challenges — the COVID-19 pandemic and the russian aggression, which significantly affected the organization and availability of medical care. Despite the previous epidemiological studies in Ukraine devoted to the vitamin D status, there are no data during the past 5 years that became the background for this research. The **purpose** was to analyze the vitamin D status in the adult population of Ukraine during the COVID-19 pandemic and russian aggression. **Materials and methods.** Data of the serum level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in 5029 adults aged 20–99 years, who for various reasons applied for its measurement, were retrospectively analyzed. The analysis was performed depending on the year and month of observation, the age and gender of the subjects, and the 25(OH)D level. **Results.** The mean serum level of 25(OH)D in the total group was 33.2 [24.1–43.8] ng/ml. The assessment of the number of 25(OH)D tests for 2018–2022 did not reveal any signi-

ficant differences in 2018 and 2019 but established a significant decrease during the russian aggression in Ukraine in 2022 (by 55.7 % compared to 2018, as well as indices during the COVID-19 pandemic (by 21.6 % compared to 2020, by 23.5 % in 2021). During the observation period, it was established a decrease in the vitamin D deficiency proportion from 20.6 % in 2018 to 9.3 % in 2022, and an increase in the proportion of subjects with suboptimal (from 6.6 to 11.4 %, respectively) and high serum concentrations of 25(OH)D (from 2.2 to 12.7 %). **Conclusions.** Our results indicate a grown serum 25(OH)D level during 2020–2022 in the adult population of Ukraine compared to the indices of previous years and a decreased share of vitamin D deficiency in the Ukrainian population. In addition, a decrease in the number of 25(OH)D level tests was established, especially during the period of the russian aggression, which should be taken into account during the planning measures to optimize the vitamin D status in the adult population of Ukraine.

Keywords: vitamin D deficiency; 25(OH)D; COVID-19; war; Ukraine

Гнилорібов А.М.¹, Гринь В.К.¹, Узун К.С.², Потапов Ю.О.³, Заплотна Г.О.⁴, Мензарар Г.О.⁵

¹Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна

²Київський медичний університет, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет, м. Лиман, Україна

⁴Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁵Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України, м. Київ, Україна

Роль регуляторних мікро-РНК у процесах запалення та продукції фактора некрозу пухлини альфа у хворих на ревматоїдний артрит

Резюме. Актуальність. Мікро-РНК є фундаментальними агентами посттранскрипційного контролю експресії генів. Останніми роками з'являється все більше робіт щодо можливої ролі мікро-РНК при ревматоїдному артриті (РА). Дослідження ролі мікро-РНК та взаємозв'язку із синтезом фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) є дуже перспективними для розуміння патогенезу та лікування РА й інших аутоімунних захворювань. **Мета дослідження:** вивчити роль регуляторних мікро-РНК у процесах запалення та можливий зв'язок із продукцією ФНП- α у хворих на РА. **Матеріали та методи.** Обстежено 29 хворих на активний РА та 20 здорових осіб (контроль). Усім обстеженим основної групи проведено дослідження 16 мікро-РНК. Їх вибір було обґрунтовано попередніми дослідженнями й теоретичними висновками (за інформацією бази даних miRWalk). У крові хворих визначали ревматоїдний фактор (РФ), рівень антитіл до циклічних пептидів, які містять цитрулін (а-ЦЦП), С-реактивний білок (СРБ), рівні ФНП- α (сироваткового, спонтанного та стимульованого). **Результати.** Статистичний аналіз продемонстрував вірогідну гіперекспресію мікро-РНК miR-221, miR-203, miR-146b, miR-132, miR-21 і miR-17-3р та пригнічення синтезу miR-223 у хворих на РА. Показано активацію синтезу ФНП- α у спокої та готовність мононуклеарів до підвищеної продукції ФНП- α після стимуляції в осіб з РА. Виявлено відмінності рівнів відносної експресії деяких мікро-РНК у серопозитивних і серонегативних (за а-ЦЦП і РФ) груп пацієнтів, але високовірогідною була лише гіперекспресія у хворих на РА miR-155. Уперше виявлено можливий зв'язок між продукцією ФНП- α та мікро-РНК miR-29 і miR-155, а також кореляцію між miR-16, miR-99b і miR-203 та рівнями СРБ. **Висновки.** Отримані результати щодо профілю мікро-РНК при РА дозволяють виділити окремі «найцікавіші» мікро-РНК для подальшого вивчення патогенезу, їх ролі в запаленні, для з'ясування можливостей підбору біологічних лікарських засобів (а саме інгібіторів ФНП- α) та прогнозування ефективності лікування інгібіторами ФНП- α .
Ключові слова: ревматоїдний артрит; мікро-РНК; фактор некрозу пухлини α ; мононуклеари крові

Вступ

Сьогодні відомо більше ніж 700 різних молекул мікро-РНК (miR), і вони регулюють понад 30 % генів людини. MiR впливають на експресію генів, які кодують інформацію про структуру білків, що робить їх одними з найважливіших генних регуляторів.

Дисрегуляція рівнів експресії цих молекул може бути маркером багатьох захворювань, зокрема пухлинних процесів. Останніми роками активно досліджується їхня роль ще й у патогенезі аутоімунного запалення. Упродовж років велику увагу приділяли вивченню дії мікро-РНК як онкогенів. Так, наприклад, було встановлено, що в багатьох пухлинах спостерігається вира-

жена експресія miR-155, miR-21 і miR-146, тоді як експресія miR-15 і miR-16 пригнічена в деяких пухлинах, що дозволяє вважати їх діючими генами-інгібіторами пухлини.

Результати першої спроби дослідження профілю експресії мікро-РНК у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) було опубліковано 2007 року. У біоптатах нирок хворих із СЧВ було виявлено 36 мікро-РНК, експресія яких була збільшена, і 30, експресія яких була знижена [1, 2].

У низці робіт описано результати вивчення експресії мікро-РНК у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). Порівняно з хворими на остеоартрит спостерігався

значно нижчий рівень експресії miR-124a, яка відіграє ключову роль у регуляції проліферації синовіальних фібробластів і продукції ними цитокінів [3, 4]. Рівні експресії miR-146a й miR-155 у хворих з РА були збільшені, тоді як відомо, що експресія miR-146a регулюється прозапальними цитокінами: фактором некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіном-1 (ІЛ-1) [5].

Прозапальні цитокіни є важливими медіаторами ревматичних захворювань. ФНП- α — один із найперших цитокінів, роль якого була доведена в патогенезі автоімунних захворювань, зокрема РА. Ініціююча роль ФНП- α у каскаді прозапальних цитокінів зумовлює його використання як мішені для терапевтичного впливу, наприклад, застосування блокаторів ФНП- α у лікуванні РА й багатьох інших хронічних запальних захворювань [6, 7]. Регуляторна роль miR-155 у продукції ФНП- α була показана *in vivo* на моделях у мишей: виявилося, що miR-155^{-/-} В-клітини демонстрували дефіцит продукції ФНП- α , тоді як у мишей з підвищеною експресією miR-155 у В-клітинах спостерігали посилену продукцію ФНП- α в сироватці у відповідь на введення ліпополісахариду, і вони були більш сприйнятливі до ліпополісахарид-індукованого шоку [8]. Хоча ще остаточно не зрозуміло, яким чином мікро-РНК і білки, які зв'язують РНК, спільно регулюють стабільність і трансляцію матричної РНК ФНП- α і в такий спосіб впливають на концентрацію ФНП- α в організмі, безсумнівно, виявлення нового рівня регуляції продукції ФНП- α є важливою подією, і потрібні подальші дослідження в цій царині.

Таким чином, мікро-РНК є фундаментальними агентами посттранскрипційного контролю експресії генів. Дослідження взаємозв'язку мікро-РНК і синтезу ФНП- α може виявитися дуже перспективним для розуміння патогенезу та лікування автоімунних захворювань.

Метою нашого дослідження було вивчити роль регуляторних мікро-РНК у процесах запалення та можливий зв'язок із продукцією ФНП- α у хворих на РА.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

Нами обстежено 29 хворих на РА (усі — жінки). Хворі перебували під наглядом у Центрі імунобіологічного лікування Інституту невідкладної і відновної хірургії (ІНВХ) імені В. Гусака НАМН України (м. Київ). Вік обстежених становив від 22 до 63 років, середній вік $43,3 \pm 4,7$ року. Середня тривалість захворювання становила $5,8 \pm 1,5$ року. Діагноз активного РА було встановлено згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR)/Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) для хворих з активним захворюванням, і показник активності захворювання (DAS28-СРБ) становив $> 3,2$ бала. Усі хворі отримували протиревматичні препарати, які модифікують хворобу (DMARD): 24 пацієнти — метотрексат у дозі 10–17,7 мг/д, 5 пацієнтів — лефлуномід. 21 хворий приймав метилпреднізолон (середня добова доза 6,4 мг). В анамнезі у хворих не було зареєстровано пухлин чи серйозних серцево-судинних розладів. Групу контролю

становили 20 здорових осіб (усі — жінки, середній вік $38,7 \pm 5,2$ року). Письмова інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників, і дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ІНВХ ім. В.К. Гусака НАМН України (протокол № 3 від 10.02.2016 р.).

На підставі попередніх результатів лабораторних досліджень ми розділили пацієнтів з РА на дві групи: з позитивними антитілами до циклічних пептидів, що містять цитрулін (а-ЦЦП), та ревматоїдним фактором (РФ) (а-ЦЦП(+)/РФ(+)) (24 пацієнти, 82,8 %) і негативними а-ЦЦП та РФ (а-ЦЦП(-)/РФ(-)) (5 пацієнтів, 17,2 %).

Методи дослідження

У всіх обстежених визначали РФ, рівень а-ЦЦП, С-реактивного білка (СРБ) кількісним методом, сумарні IgA, IgM, IgG, рівні ФНП- α сироваткового, спонтанного та стимульованого, загального холестерину, вміст білків системи комплементу С3 і С4.

Визначення РФ, рівнів а-ЦЦП, СРБ, сумарних IgA, IgM, IgG, загального холестерину, вмісту білків системи комплементу С3 і С4 виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas 6000 (Roche, Швейцарія) з використанням стандартних наборів реагентів компанії Roche (Швейцарія).

Концентрацію фактора некрозу пухлини визначали в цільній крові та в сироватці. Для дослідження індукованої продукції ФНП- α у флакон додавали 20 мкл розчину фітогемаглютиніну. Вимірювання здійснювали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням набору Human TNF- α (Bender MedSystems, USA) згідно з інструкціями та в рекомендованих розведеннях.

Усім пацієнтам визначали експресію таких 16 мікро-РНК (miR): miR-146a, miR-146b, miR-155, miR-125b, miR-203, miR-369-3p, miR-16, miR-17-3p, miR-99b, miR-29, miR-21, miR-132, miR-143, miR-145, miR-221, miR-223. Вибір мікро-РНК було зумовлено попередніми дослідженнями й теоретичними висновками (за інформацією з бази даних miRWalk: <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de>). Для виділення мікро-РНК використовували набір NucleoSpin[®] miRNA (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co., Німеччина). Виділення мононуклеарних клітин проводили на градієнті щільності фікол-урографіну. Для проведення зворотної транскрипції застосовували набір TaqMan[®] MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США). Концентрацію РНК вимірювали на спектрофотометрі Genesys 10UV (Thermo Spectronic, США) за довжини хвилі 260 нм. Відтанували праймери для зворотної транскрипції, специфічні до обраних мікро-РНК. Як внутрішній контроль використовували малу ядерну РНК (мяРНК, snRNA). Для аналізу застосовували праймери TaqMan[®] MicroRNA Reverse Transcription (RT) Kit (Applied Biosystems, США). Для проведення ампліфікації використовували двадцятикратні праймери TaqMan[®] MicroRNA Assays і TaqMan[®] Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США).

Рівень експресії мікро-РНК оцінювали щодо рівня експресії мяРНК у даному зразку згідно з різницею циклів, на яких перетинають граничну лінію криві накопичення мяРНК даного зразка і мікро-РНК, яку аналізували (ΔC_t).

Відносний рівень експресії мікро-РНК оцінювали щодо рівня експресії мяРНК у даному зразку за стандартною формулою:

$$RE = 2^{-\Delta\Delta C_t},$$

де RE — рівень відносної експресії мікро-РНК; $\Delta\Delta C_t$ — різниця циклів, на яких перетинають граничну лінію криві накопичення мяРНК даного зразка і мікро-РНК, яку аналізували.

У групі хворих на РА нами досліджено всі наведені вище біохімічні й імунологічні маркери запалення та рівень експресії мікро-РНК (ΔC_t), тоді як у контрольній групі вивчали тільки експресію мікро-РНК.

Статистичний аналіз

Усі отримані дані обробляли статистично (параметричний, непараметричний, кореляційний, одно- та багатофакторний дисперсійний комп'ютерний аналіз отриманих результатів) (статистична програма STATISTICA for Windows, версія 6.0). Отримані дані при непараметричному розподілі подавали у вигляді медіани та найменшого й найбільшого значень (Me, Min, Max), а також у вигляді середнього арифметичного (M) і його стандартного відхилення (SD) для порівняння отриманих результатів з даними інших дослідників. Відмінності вважали вірогідними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

Отримані результати експресії різних miR у досліджених та в групі контролю наведені у табл. 1.

Як видно з таблиці, у здорових найнижча експресія була у МПК miR-17-p ($-11,28 \pm 2,42$), miR-99b ($-12,67 \pm 4,14$), miR-146a ($-29,06 \pm 3,22$), miR-203

($-15,31 \pm 1,82$), miR-221 ($-15,71 \pm 1,11$). Більш високою експресія у здорових була при дослідженні miR-16 ($-0,05 \pm 4,95$, me 2,11, max 4,15, min $-11,81$), miR-223 ($3,47 \pm 1,13$).

За даними табл. 1, при зіставленні рівнів miR у МНК хворих та здорових вірогідні відмінності відзначалися в 7 рівнях із 16 мікро-РНК: miR-17-3p ($p = 0,04$), miR-21 ($p = 0,02$), miR-132 ($p = 0,02$), miR-146b ($p = 0,01$), miR-203 ($p = 0,04$), miR-221 ($p = 0,04$) і miR-223 ($p = 0,01$). У всіх випадках відзначено вірогідну стимуляцію експресії зазначених вище miR, крім miR-223, яка була вірогідно інгібована.

Профіль вірогідної експресії miR у хворих на РА порівняно зі здоровими особами наведено на рис. 2.

Таким чином, при аналізі нами було виокремлено найважливіші мікро-РНК, зміни експресії яких відбуваються при РА (рис. 3).

При дослідженні рівня ФНП- α у сироватці крові хворих на РА він становив $9,72 \pm 13,73$ пг/мл, спонтанний ФНП- α — $122,61 \pm 102,07$ пг/мл, ФНП- α стимульований — $1145,81 \pm 951,53$ пг/мл. Аналогічні показники у здорових з групи контролю були дещо нижчими: ФНП- α у сироватці крові — $5,43 \pm 4,32$ пг/мл, спонтанний ФНП- α — $799,41 \pm 824,87$ пг/мл, ФНП- α стимульований — $1050,11 \pm 912,22$ пг/мл. Це свідчить про активацію синтезу ФНП- α у спокої та про «готовність» мононуклеарів до підвищеної продукції ФНП- α після стимуляції при РА, що збігається з нашим уявленням про значну роль цього прозапального цитокіну в патогенезі ревматоїдного синовіту й запалення при цьому захворюванні взагалі (але вірогідних відмінностей показників у групі контролю та в основній групі не було).

Вірогідні відмінності ($p < 0,01$) було виявлено лише в рівнях відносної експресії мікро-РНК miR-155, що була вищою у групі а-ЦЦП(+)РФ(+), ніж у групі а-ЦЦП(-)РФ(-) у хворих з РА.

Результати вивчення кореляційних залежностей між маркером запалення СРП, рівнями ФНП- α та профілем мікро-РНК подані в табл. 2.

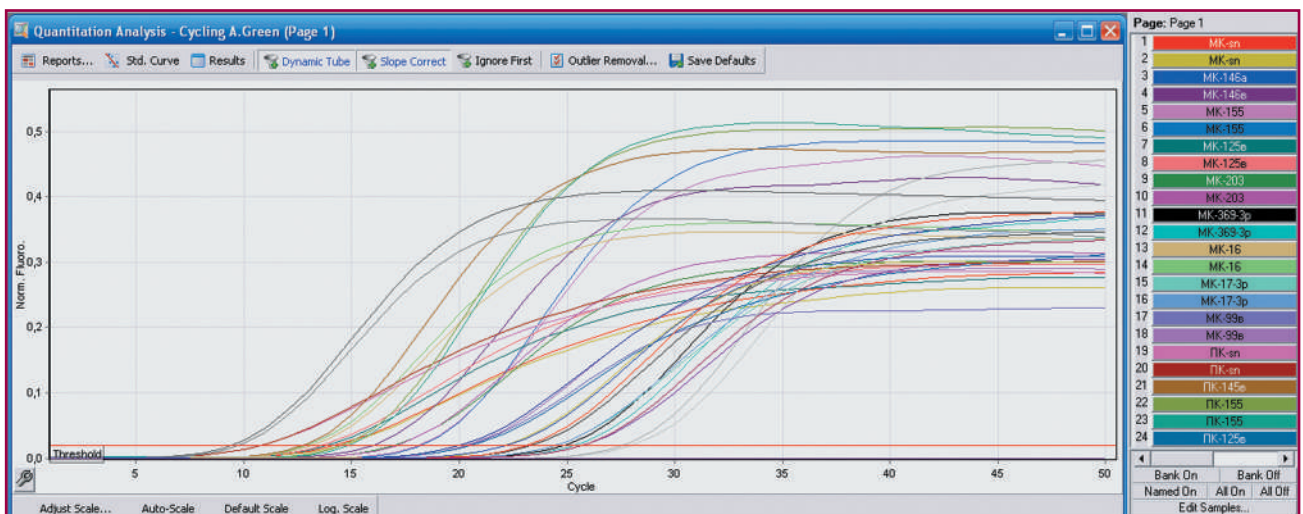


Рисунок 1. Криві накопичення продукту ампліфікації кДНК різних мікро-РНК

Як можна побачити з таблиці, виявлено виражену позитивну кореляцію між miR-16, miR-99b та miR-203 і рівнями СРП (коефіцієнти кореляції $r = 0,55, 0,53$ та $0,81$ відповідно), що може свідчити про вклад зазначених мікро-РНК у запальний процес при РА.

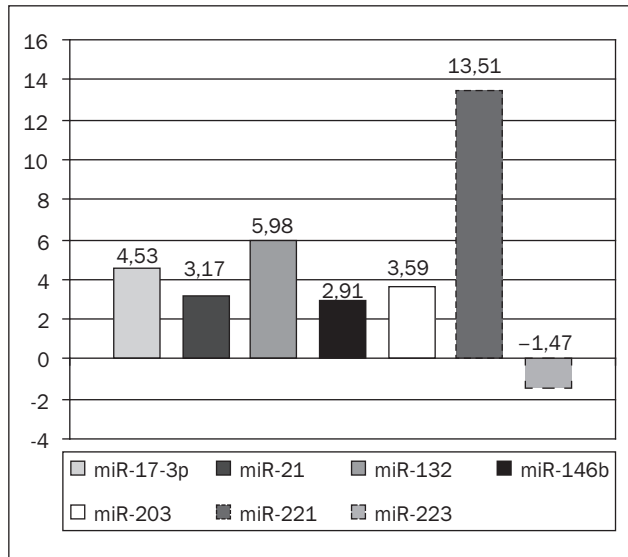


Рисунок 2. Профіль експресії мікро-РНК мононуклеарами периферичної крові хворих на РА порівняно з контролем (різниця кількості циклів ΔCt)

Примітка: вказані тільки мікро-РНК, що статистично вірогідно відрізняються від групи контролю.

Обговорення

РА є системним аутоімунним захворюванням, яке характеризується хронічним запаленням синовіальної тканини, що призводить до необоротних ушкоджень суглоба. Важливу роль у патогенезі РА відіграють прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-1β і ФНП-α. Останніми роками було проведено низку досліджень, спрямованих на виявлення зміни експресії мікро-РНК при РА. Встановлено, що регуляція «малих» РНК істотно порушена у різних тканинах при РА, як-от синовіальна тканина та кров (як в

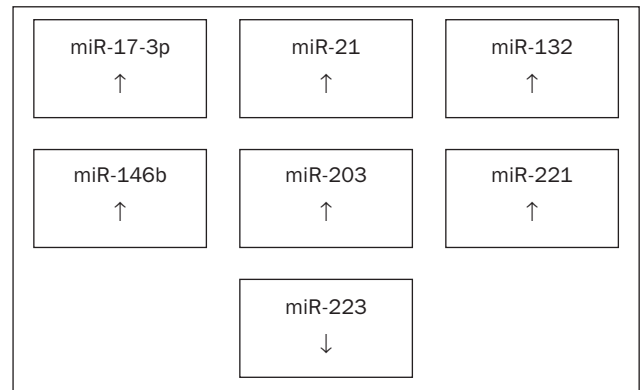


Рисунок 3. Профіль експресії мікро-РНК при РА порівняно з контролем

Примітка: стрілками позначено вірогідні зміни відносно контролю та їх направленість: стрілками вгору — гіперекспресовані miR, стрілками вниз — інгібовані miR.

Таблиця 1. Рівень експресії різних мікро-РНК у мононуклеарах периферичної крові у пацієнтів із РА та в групі контролю (різниця кількості циклів ΔCt)

Показник miR	Хворі на РА		Контроль		p
	Me [Min–Max]	M ± SD	Me [Min–Max]	M ± SD	
miR-16	0 [–15,91–7,3]	–2,29 ± 7,15	2,11 [–11,81–4,15]	–0,05 ± 4,95	0,38
miR-17-3p	–8,9 [–15,06–0]	–7,72 ± 5,56	–11,14 [–15,14...–7,91]	–11,28 ± 2,42	0,04
miR-21	1,23 [–2,34–1,98]	0,33 ± 1,89	–2,82 [–4,34...–2,05]	–3,07 ± 1,16	0,02
miR-29	–2,67 [–13,5–2,14]	–4,97 ± 5,62	–2,74 [–6,24...–1,61]	–3,83 ± 1,97	0,58
miR-99b	–9,81 [–22,32–0]	–9,41 ± 7,07	–11,9 [–22,83...–8,1]	–12,67 ± 4,14	0,17
miR-125b	–7,33 [–24,51–0]	–7,97 ± 7,33	–8,78 [–24,21...–0,1]	–11,02 ± 7,12	0,34
miR-132	–5,03 [–7...–3,32]	–5,13 ± 1,45	–7,64 [–8,55...–6,48]	–7,58 ± 1,01	0,02
miR-143	–11,56 [–16,43...–10,02]	–12,24 ± 2,45	–13,07 [–18,09...–11,81]	–14,01 ± 2,87	0,37
miR-145	–10,38 [–22,52...–8,12]	–13,14 ± 5,91	–13,67 [–15,69...–12,56]	–13,9 ± 1,32	0,79
miR-146a	0 [–14,34–0]	–2,05 ± 5,42	–29,06 [–29,06...–29,06]	–29,06 ± 3,22	0,98
miR-146b	–0,2 [–5,85–6,25]	0,33 ± 3,13	–1,79 [–7...–0,51]	–2,62 ± 2,11	0,01
miR-155	–7,94 [–28,09–0]	–10,2 ± 9,7	–3,42 [–19,66...–0,46]	–6,2 ± 6,21	0,23
miR-203	–13,05 [–17,91...–3,03]	–12,50 ± 4,26	–15,52 [–17,92...–11,85]	–15,31 ± 1,82	0,04
miR-221	–10,92 [–12,43–0]	–7,06 ± 6,46	–15,51 [–17,08...–14,75]	–15,71 ± 1,11	0,04
miR-223	6,33 [5,07–7,36]	6,39 ± 0,86	3,26 [2,36–5,03]	3,47 ± 1,13	0,01
miR-369-3p	–16,68 [–23,63–0]	–15,27 ± 8,85	–16,24 [–25,5...–12,85]	–17,47 ± 4,19	0,43

Примітки: результати подані у вигляді медіани (Me), мінімального (Min) та максимального (Max) значень, середнього (M) та його стандартного відхилення (SD). Відмінності між групами оцінені за допомогою критерію Манна — Уїтні.

мононуклеарних клітинах, так і в сироватці крові). Основні порушення експресії miR при РА наведені у табл. 3 [9, 10].

J. Stanczyk та співавт. показали підвищення рівня miR-146a і miR-155 у синовіальних фібробластах при РА й виявили специфічний профіль експресії різних мікро-РНК, який помітно відрізнявся при РА й ОА [11–13]. Беручи до уваги той факт, що miR-155 пригнічує експресію двох матричних металопротеїназ (ММР-ендопептидів, залучених до руйнування міжклітинного матриксу) — ММР-1 і ММР-3, автори дійшли висновку, що ця мікро-РНК може бути причетна до модулювання деструктивних процесів у суглобах при РА. Наші дані підтверджують результати їхнього дослідження, оскільки ми також виявили порівняно з контролем підвищення рівня експресії miR-146a у мононуклеарах периферичної крові хворих на РА, але не вірогідне. Проте звертає на себе увагу той факт, що ми виявили при РА зниження експресії miR-155, вірогідно не значуще. Можливо, це пояснюється різним типом біоматеріалу, використаного в дослідженнях.

Нами було обрано вивчення мононуклеарів периферійної крові як найменш інвазивне й описане в низці робіт закордонних авторів. Крім того, експресія miR-16 і miR-146a у плазмі й відношення експресії цих мікро-РНК у синовіальній рідині до рівня експресії в плазмі вірогідно корелюють з активністю захворювання [6].

Після активації toll-подібних рецепторів (TLRs) патогенними стимулами miR-155-5p функціонує як посттранскрипційний регулятор вродженого імуніте-

ту. MiR-155-5p пригнічує негативні регулятори запалення, включно з інозитол-поліфосфат-5-фосфатазою (INPP5D, що також позначається як SHIP1) і супресором цитокінового сигнального шляху 1 (SOCS1), пригнічення яких сприяє виживанню клітин, їх росту, міграції та відповіді на патогени. Окрім підтримки активації механізмів захисту, miR-155-5p здатний обмежувати NF-κB-залежну запальну відповідь [10], що свідчить про варіювання функцій miR-155 на різних стадіях запальної відповіді.

В активованих В- і Т-лімфоцитах спостерігається підвищення експресії miR-155, те саме відбувається у макрофагах і дендритних клітинах. MiR-155 — найважливіший фактор розвитку й дозрівання лімфоцитів. Запальна відповідь на тригери, як-от ФНП-α, залучає макрофаги за участі miR-155. При аутоімунних захворюваннях, як-от РА, експресія miR-155 підвищена у тканинах пацієнтів і синовіальних фібробластах [11].

MiR-146 переважно залучена у регуляцію запалення й інші процеси функціонування вродженого імунітету [8]. MiR-146 також стимульована у суглобовому хрящі при остеоартриті та може залучатися у патогенез цього захворювання [8]. Імовірно, miR-146 бере участь у запаленні разом з іншою мікро-РНК — miR-155. Підвищення експресії miR-146 викликають такі фактори запалення, як ІЛ-1 і ФНП-α [6]. MiR-146 регулює роботу багатьох мішеней, які переважно належать до сімейства toll-like рецепторів, що викликає відповідь на дію цитокінів як частини системи вродженого імунітету. MiR-146 діє у систе-

Таблиця 2. Значення коефіцієнта кореляції Пірсона між маркером запалення СРП, рівнем ФНП-α та профілем мікро-РНК

miRNA	ФНП-α сир.	ФНП-α спон.	ФНП-α стим.	СРП
miRNA-16	-0,13	-0,36	-0,18	0,55*
miRNA-29	0,68*	-0,35	-0,14	0,17
miRNA-99b	-0,09	-0,28	-0,14	0,53*
miRNA-146b	-0,09	-0,28	-0,17	0,39*
miRNA-155	-0,20	-0,36*	-0,25	-0,37
miRNA-203	-0,09	-0,29	-0,17	0,81*

Примітка: * — значення коефіцієнта кореляції Пірсона, вірогідні з рівнем значимості $p < 0,01$.

Таблиця 3. Порушення експресії miR при ревматоїдному артриті

Підвищення експресії	Зниження експресії
miR-155 (синовіальна оболонка)	miR-124a (синовіальна оболонка)
miR-155 (МПК)	miR-34a (синовіальна оболонка)
miR-203 (синовіальна оболонка)	
miR-146a (синовіальна оболонка)	
miR-146a (МПК/CD4+ Т-лімфоцити/плазма)	
miR-223 (Т-лімфоцити крові)	
miR-16, miR-132, miR-26a і miR-150 (МПК)	

Примітка: МПК — мононуклеари периферичної крові.

мі зворотної відповіді для точної корекції запалення. miR-223 є гіперекспресованою у Т-лімфоцитах при РА, що підтверджує важливу роль цих клітин у патогенезі захворювання.

Попередній аналіз показав, що мікро-РНК також були добрими предикторами відповіді на лікування метотрексатом [16–20]. Hsa-miR-132-3p, hsa-miR-146a-5p і hsa-miR-155-5p є потенційними біомаркерами чутливості до терапії метотрексатом. Це може стати важливим фактором для вибору ефективної базисної терапії при лікуванні хворих на РА.

Незважаючи на те, що ми досліджували не плазму, а саме мононуклеари крові, й експресія miR-146a при РА не відрізнялася вірогідно від такої в групі контролю, ми виявили підвищення (хоча й не вірогідне) експресії miR-16 у хворих на РА осіб. Відповідно до літературних даних, ця мікро-РНК регулює клітинний цикл, затримуючи клітини на стадії мітозу. Вона впливає на цілий ряд цільових генів: CDK6 (кіназа, регулює G1), CDC27 (регулює мітоз і G1), C10orf46 (слабко вивчений, регулює розвиток клітин), C9orf42, CARD10 (активатор сигнального шляху NF-κB, регулює проліферацію й розвиток клітин) тощо. Одночасне вимкнення декількох цільових генів призводить до збільшення кількості клітин, що завмерли у фазі ділення. Крім того, імовірно, вона негативно регулює антиапоптотичний білок BCL2. Концентрація miR-16 велика у клітинах, пов'язаних із запаленням (моноцитах, нейтрофілах, В-клітинах, CD4+ і CD8+ Т-клітинах). Вона необхідна для швидкої деградації медіаторів запалення (наприклад, ФНП-α), експресія яких підвищується при аутоімунних захворюваннях. З іншого боку, високий вміст цієї мікро-РНК у прозапальних клітинах обмежує продукцію прозапальних медіаторів. Імовірно, miR-16 також вступає у взаємодію з іншими мікро-РНК, регулюючи імунну відповідь.

Крім посилення експресії цих мікро-РНК ми виявили також значне підвищення рівня експресії miR-17-3p у групі з РА порівняно з контролем. Як відомо, ця мікро-РНК входить до кластера miR-17-92, що відіграє критичну роль у збалансуванні процесів проліферації й апоптозу, синергічно впливаючи на велику кількість цільових мікро-РНК.

Відсутність вірогідних відмінностей у рівні відносної експресії між серопозитивними й серонегативними за а-ЦЦП і РФ групами пацієнтів (крім експресії miR-155) не дає нам на цьому етапі досліджень вагомих підстав розділяти РА на дві форми, ґрунтуючись на проаналізованих нами показниках. Проте відмінність у виявлених кореляціях між маркерами запалення та профілем мікро-РНК дозволяє нам припустити, що до патогенезу а-ЦЦП(+)РФ(+) й а-ЦЦП(-)РФ(-) РА можуть бути залучені різні молекулярно-біологічні механізми.

Обмеження дослідження. Наші результати мають достатню точність, проте для отримання більш вірогідних результатів необхідне обстеження на більшій вибірці пацієнтів. Важливим є проведення проспективних досліджень на великих когортах хворих на РА

з метою оцінки інформативності отриманих результатів.

Висновки

Нами визначено вірогідне підвищення експресії мікро-РНК при РА: miR-221, miR-203, miR-146b, miR-132, miR-21 і miR-17-3p та пригнічення синтезу miR-223 у хворих з РА.

Виявлено цікавий факт зниження експресії miR-155 у хворих на РА з наявністю а-ЦЦП та підвищеного рівня РФ порівняно з серонегативними пацієнтами. Рівень експресії miR-146a/b, miR-369-3p, miR-125b і miR-29 при цьому вірогідно у цих групах та в групі контролю не відрізнявся. Отримані результати узгоджуються з літературними даними, відповідно до яких miR-155 і miR-203 посилюють продукцію прозапальних цитокінів і регулюють експресію матричних металопротеїназ, модулюючи деструкцію суглобів при РА.

Виявлено виражену позитивну кореляцію між miR-16, miR-99b та miR-203 та рівнями СРП, що може свідчити про вклад зазначених мікро-РНК у запальний процес при РА.

Нами вперше виявлено можливий зв'язок між продукцією ФНП-α та деякими мікро-РНК (позитивна кореляція з miR-29 та негативна із miR-155). Одним із можливих наслідків цього факту може стати залучення вищевказаних мікро-РНК до підбору біологічних препаратів (а саме інгібіторів ФНП-α) і прогнозування ефективності лікування хворих на РА.

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

Інформація про фінансування. Фінансова підтримка виконана відділом фундаментальних досліджень Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМУ України, м. Київ, Україна; ТОВ «Нова діагностика», м. Київ, Україна.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *Гнилорібов А.М.* — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; *Гринь В.К.* — концепція та дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу; *Узун К.С.* — відбір пацієнтів, збір та обробка матеріалу, статистична обробка, написання тексту; *Потапов Ю.О., Заплотна Г.О.* — аналіз отриманих даних, корекція тексту; *Мензарар Г.О.* — аналіз даних літературних джерел, написання тексту.

Список літератури

1. Dai Y., Sui W., Lan H., Yan Q., Huang H., Huang Y. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol. Int.* 2009 May. 29(7). 749-54. doi: 10.1007/s00296-008-0758-6. Epub 2008 Nov 8. PMID: 18998140.
2. Navarro-Quiroz E., Pacheco-Lugo L., Lorenzi H. High-Throughput Sequencing Reveals Circulating miRNAs as Potential Biomarkers of Kidney Damage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus *PLoS ONE*. 2016 November. 11. 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0166202.

3. Nakamachi Y., Kawano S., Takenokuchi M. et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009. 60. 1294-1304. doi: 10.1002/art.24475. PMID: 19404929.
4. Kawano S., Nakamachi Y. MiR-124a as a key regulator of proliferation and MCP-1 secretion in synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70(Suppl. 1). i88-i91. doi:10.1136/ard.2010.138669.
5. Nakasa T., Miyaki S., Okubo A. et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2008. 58. 1284-1292. PMID: 18438844. doi: 10.1002/art.23429.
6. Xiaole P., Qing W., Wenming L. et al. Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis. *Bone Research.* 2023. 11. 8. doi: 10.1038/s41413-023-00244-1.
7. Ian K.Y.L., Jia X.Ch., Chak S.L., Vera S.F.Ch. MicroRNA-mediated immune regulation in rheumatic diseases. *Cancer Letters.* 2018. Vol. 431(1). 201-212. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.044.
8. Schulte L.N., Westermann A.J., Vogel J. Differential activation and functional specialization of miR-146 and miR-155 in innate immune sensing. *Nucleic Acids Res.* 2013. 41(1). 542-553. doi: 10.1093/nar/gks1030. PMID: 23143100.
9. Santisa R., Liepelta A., Mossanena J.C. et al. A miR-155 targets Caspase-3 mRNA in activated macrophages. *RNA Biology.* 2016. 13(1). 43-58. doi: 10.1080/15476286.2015.1109768. PMID: 26574931.
10. Faraoni I., Antonetti F.R., Cardone J., Bonmassar E. MiR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. 1792(6). 497-505. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.02.013. PMID: 19268705.
11. Elton T.S., Selemo H., Elton S.M. et al. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene.* 2013. 532(1). 1-12. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.009.
12. Taibi F., Metzinger-Le V., Meuth, Massy Z.A., Metzinger L. miR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Jul. 1842(7). 1001-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.03.005. Epub 2014 Mar 18.
13. Tili E., Croce C.M., Michaille J.J. MiR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *Int. Rev. Immunol.* 2009. 28(5). 264-84. doi: 10.1080/08830180903093796. PMID: 19811312.
14. Vasilatou D., Papageorgiou S., Pappa V. et al. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Eur. J. Haematol.* 2010 Jan 1. 84(1). 1-16. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01348.x. PMID: 19744129. Epub 2009 Sep 10.
15. Ankita Singh, Pradeepta Sekhar Patro, Amita Aggarwal. MicroRNA-132, miR-146a, and miR-155 as potential biomarkers of methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2019. Vol. 38. 877-884. doi: 10.1007/s10067-018-4380-z. PMID: 30511295.
16. Sode J., Krintel S.B., Carlsen A.L. et al. Plasma MicroRNA Profiles in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Responding to Adalimumab plus Methotrexate vs Methotrexate Alone: A Placebo-controlled Clinical Trial. *J. Rheumatol.* 2018 Jan. 45(1). 53-61. doi: 10.3899/jrheum.170266. Epub 2017 Nov 15.
17. Ankita Singh, Ramnath Misra, Amita Aggarwal. Baseline adenosine receptor mRNA expression in blood as predictor of response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2019 Aug. 39(8). 1431-1438. doi: 10.1007/s00296-019-04344-2. Epub 2019 Jun 15.
18. Yaqiong Liu, Yonghong Han, Huanru Qu et al. Correlation of microRNA expression profile with clinical response to tumor necrosis factor inhibitor in treating rheumatoid arthritis patients: A prospective cohort study. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019 Sep. 33(7). e22953. doi: 10.1002/jcla.22953. Epub 2019 Jun 27.
19. Fatemeh Safari, Elia Damavandi, Abdol-Rahman Rostamian et al. Plasma Levels of MicroRNA-146a-5p, MicroRNA-24-3p, and MicroRNA-125a-5p as Potential Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jun 6. 20(3). 326-337. doi: 10.18502/ijaa.v20i3.6334.
20. Jifeng Tang, Junyu Lin, Ziqing Yu et al. Identification of circulating miR-22-3p and let-7a-5p as novel diagnostic biomarkers for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022 Jan. 40(1). 69-77. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4me6tg. Epub 2021 Feb 9.

Отримано/Received 12.01.2023

Рецензовано/Revised 19.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2023 ■

Information about authors

A. Gnylorybov, MD, PhD, Professor of the scientific and educational department of the M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5989-5548>
 V. Gryn, MD, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine; e-mail: vladgryn61@gmail.com
 K. Uzun, MD, PhD, aspirant, Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: katerinauzun1991@gmail.com
 Yu. Potapov, MD, PhD, chief of Cathedra, National Medical University, Lyman, Ukraine
 G. Zaplotna, MD, PhD, Associate Professor of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: azaplatnaya@gmail.com
 G. Menzarar, MD, PhD, V. Gusak Institute of Urgent and Restorative Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: menzarar.ann@gmail.com

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. Financial support was provided by the Department of Fundamental Research of the V. Gusak Institute of Urgent and Restorative Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

Authors' contribution. A.M. Gnylorybov — research concept and design, analysis of the obtained data, proofreading; V.K. Gryn — research concept and design, collection and processing of material; K.S. Uzun — selection of patients, collection and processing of material, statistical processing, writing the text; Yu.O. Potapov; G.O. Zaplotna — analysis of the obtained data, proofreading; G.O. Menzarar — analysis of the literary sources data, writing the text.

A. Gnylorybov¹, V. Gryn¹, K. Uzun², Yu. Potapov³, G. Zaplotna⁴, G. Menzarar⁵

¹M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Medical University, Lyman, Ukraine

⁴O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁵V. Gusak Institute of Emergency and Restorative Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of regulatory micro-RNAs in inflammatory processes and production of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis

Abstract. Background. Micro-RNAs are fundamental agents of post-transcriptional control of gene expression. In recent years many works have appeared on the possible role of micro-RNAs in rheumatoid arthritis (RA). Studies of the role of micro-RNA and the relationship with the synthesis of tumor necrosis factor- α (TNF- α) are very promising for understanding the pathogenesis and treatment of RA and other autoimmune diseases. The **purpose** of the research was to study the role of regulatory micro-RNAs in inflammatory processes and the possible connection with the production of TNF- α in patients with RA. **Materials and methods.** 29 patients with active RA and 20 healthy individuals (control) were examined. All subjects were examined for 16 micro-RNAs. The choice of micro-RNA was based on previous studies and theoretical conclusions (according to the miRWalk database). Rheumatoid factor, the level of antibodies to cyclic peptides containing citrulline, C-reactive protein (CRP), levels of TNF- α (serum, spontaneous, and stimulated) were determined in the blood of patients. **Results.** Statistical analysis demonstrated signifi-

cant overexpression of miR-221, miR-203, miR-146b, miR-132, miR-21 and miR-17-3p and inhibition of miR-223 synthesis in RA patients. The activation of TNF- α synthesis at rest and the increased production of TNF- α by mononuclear cells after stimulation in RA were shown. Differences in the levels of relative expression of some micro-RNAs between seropositive and seronegative groups of RA patients were found, but only hyperexpression of miR-155 was highly reliable. For the first time, a possible relationship between TNF- α production and miR-29 and miR-155 micro-RNAs, as well as a correlation between miR-16, miR-99b and miR-203 and CRP levels, was revealed. **Conclusions.** The obtained data on the profile of micro-RNAs in RA makes it possible to distinguish the most "interesting" micro-RNAs for further study of pathogenesis, their role in inflammation, to study the choice of TNF- α inhibitors, and predicting the effectiveness of that treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; micro-RNA; tumor necrosis factor- α ; blood mononuclear cells

G.S. Manasova, N.V. Didenkul, O.V. Zhovtenko, S.V. Derishov, Z.V. Chumak
Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

The musculoskeletal system diseases in pregnant women with high infection risk and the single nucleotide rs1544410 polymorphism of the calcitriol receptor gene

Abstract. Background. The problem of vitamin D (VD) deficiency in the population, in general, and in pregnant women, in particular, and related diseases, including the musculoskeletal system, remains one of the most widespread medical and social problems of our time. The purpose was to determine the frequency of musculoskeletal diseases in pregnant females at high infection risk (HIR) with impaired vitamin D status and single-nucleotide BsmI polymorphism of its receptor gene. **Materials and methods.** Fifty-six pregnant women (main group) with HIR and 40 healthy pregnant women (control group) had been examined. The level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in blood was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay, and real-time polymerase chain reaction was used to detect the mutant version of BsmI (rs1544410) polymorphism of the gene that is encoding vitamin D receptors (VDR). Statistical processing of the results was done using the resource www.socscistatistics.com. **Results.** HIR was due to the presence of chronic kidney diseases, carriers of pathogens of the TORCH group of infections and conditionally pathogenic microflora in the urogenital tract. The level of 25(OH)D was lower than the generally accepted optimal level in 76.8 and 15 % of pregnant women, in the main and control groups, respectively ($F = 0.03$; $p = 0.0001$). Carriers of the heterozygous genotype A/G were 67.7 % of pregnant women with HIR compared to 35 % of the control group (odds ratio (OR) = 3.95; 95% confidence interval (CI): 2.19–7.1; $\chi^2 = 20.88$, $p = 0.00001$), and the G/G genotype was inherent in 19.6 and 47.5 % of women, respectively (OR = 0.27; 95% CI 0.15–0.51; $\chi^2 = 16.7$, $p = 0.00006$). A third of pregnant women from the main group had a history of musculoskeletal diseases (32.14 %) versus 12.5 % in control group (OR = 3.15; 95% CI: 1.54–6.46); 71.4 % of pregnant women with HIR were carriers of A/G genotype (OR = 9.79; 95% CI: 5.10–18.82). **Conclusions.** The share of vitamin D deficiency/insufficiency in pregnant women with HIR is almost 77 %. The general somatic history of these women is characterized by a high frequency of the kidney diseases (37.5 %) and musculoskeletal diseases (32.1 %). Two-thirds of pregnant women with HIR, as well as with musculoskeletal diseases, are carriers of the heterozygous BsmI of polymorphic genotype A/G of the VDR gene, which probably causes a higher risk of the development of pathology in conditions of calcitriol deficiency. Studying VD status, the genetic personification of disease risks, and correction of modified factors in time, in particular, VD deficiency is seen as a promising direction for improving perinatal outcomes and the quality of life of pregnant women in general, but further research is required.

Keywords: pregnancy; BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene; infection; musculoskeletal system diseases

Introduction

According to epidemiological data, diseases of the musculoskeletal system all over the world are considered to be one of the most common medical and social problems of modern society. Thus, 10–20 % of the world's population suffers from musculoskeletal diseases, which belongs to a heterogeneous group of diseases of various etiologies, while in 10 % of the cases there is a persistent disability and dete-

rioration in the quality of life due to severe pain and limitation of normal motor activity [1].

During pregnancy, from 33 to 50 % of women report pain in the lumbar spine up to 20 weeks of pregnancy, and over time, the prevalence of pain reaches 60–70 % [2]. Pain syndrome is caused by instability of the joints of the spine and pelvic joints, dyscalgia, functional blockade of the motor segments of the lumbar spine, as well as symphysisitis. The

main reasons for these changes are either existing chronic diseases of the musculoskeletal system or accompanying osteoporosis, diastasis of the rectus abdominis muscles, and dysfunction of the pelvic floor muscles [3].

In accordance with epidemiological studies, women are more susceptible to musculoskeletal and rheumatic diseases [4]. Gender, age, lipid disorders, previous joint trauma, genetic predisposition, infectious agents, epigenetic and mechanical factors are the most common risk factors for diseases of the musculoskeletal system [5, 6].

Vitamin D deficiency (VDD) is a global health problem all over the world and the significance of its pleiotropic effects in the pathogenetic mechanisms of cardiovascular, oncological, and dermatological diseases, in the development of diabetes, metabolic syndrome, pregnancy and childbirth complications has a large information base nowadays. There is a lot of information about genetic regulation of its influence. During pregnancy, VDD in the mother, in addition to the regulation of calcium homeostasis, congenital rickets and fractures in newborns is associated with the development of preeclampsia, gestational diabetes, preterm birth, fetal growth retardation, and its prescription improves perinatal outcomes [7–10].

The modern trend to plan pregnancy at a mature age after social development has led to an increase in the incidence of diseases of the musculoskeletal system during pregnancy and in the postpartum period [11, 12]. According to Yucesoy B. (2015), numerous studies have shown the influence of genetic variability on the pathogenesis of diseases of the musculoskeletal system. Genetic variants of several groups of genes, such as the structural genes of the extracellular matrix of cartilage and genes associated with bone tissue density are involved in the pathogenesis of the disease [13]. There is data about the direct relationship between the frequency of lumbar spine pathology and Bsm1, Apal, and TaqI polymorphisms of the gene encoding vitamin D receptor (VDR), which may be a promising direction for a personalized approach in identifying genetic risk factors, forecasting, and carrying out preventive measures in a specific group of the patients [14, 15].

There is evidence that the musculoskeletal system diseases in pregnant women are associated with negative perinatal consequences (preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, postpartum hemorrhage, etc.) [16, 17].

Due to the relevance and multifactorial genesis of diseases of the musculoskeletal system, and the importance of skeletal and extra-skeletal effects of calcitriol during pregnancy and childbirth, the aim of the research was to determine the incidence of musculoskeletal diseases in pregnant women at high infection risk (HIR) with impaired vitamin D (VD) status and single-nucleotide Bsm1 (rs1544410) polymorphism of the gene encoding vitamin D receptors.

Materials and methods

Population

From September 2018 to September 2019, 96 pregnant women had been examined at the Maternity Hospitals 5 and 1 in Odesa, which are clinical bases of the Odessa National Medical University (ONMedU). The control group con-

sisted of 40 women with a physiological course of pregnancy and the absence of any indices of the risks of intrauterine infection, and the main group included 56 pregnant women with HIR. The examination of pregnant women was carried out in the period from 24 to 34 weeks of gestation.

The study was approved by the commission on bioethics of ONMedU (protocol No. 124 dated 02.02.2018) and was conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki after the women had signed informed voluntary consent to participate in the study. The work was part of the scientific topic of the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University “Improving methods of prevention, diagnosis and treatment of diseases of the female reproductive system using the latest medical molecular genetic technologies”, registration number 0117 U007494.

The criteria for inclusion in the study were and pregnancy with a HIR and age from 18 to 40 years to exclude the influence on the level of VD of factors of formation or reduction of bone tissue mass.

Pregnant women with severe extragenital pathology (diabetes mellitus, chronic diseases of kidneys and liver with failure), with disorders of fat metabolism, skin and autoimmune diseases in the active phase, thyroid and parathyroid gland diseases were excluded from the study.

Methods

A high risk of perinatal infection was determined on the basis of bacterioscopic/bacteriological, serological, ELISA, and PCR studies for the presence of infectious agents that are the causative agents of inflammatory diseases of the urogenital tract and TORCH infections (toxoplasmosis, others — hepatitis B, coxsackie viruses, syphilis, HIV infection, chlamydia, parvovirus B19 etc. infection, all sexually transmitted diseases, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex infection). The criterion for the risk of infection directly in the urogenital tract was the selection of opportunistic/pathogenic microflora in the amount of 10⁵ CFU/ml or more; the diagnosis of TORCH-infections was based on the determining the dynamics of immunoglobulins of the G/M class (IgG, IgM) in the blood, with the detection of antibody avidity. The presence in the anamnesis of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, urinary system, kidneys, ARVI during the pregnancy was taken into account.

General clinical examination of pregnant women was carried out in accordance with the requirements of the regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine.

Clinical signs of perinatal infection included a set of changes detected during ultrasound examination of the placenta, amnion, and fetus (oligohydramnios, hypertrophy, calcinosis, premature maturation of the placenta, fetal ventriculomegaly, and ultrasound signs of hyperechoic intestine).

Diagnosis of the presence of the concomitant extragenital diseases, including of the musculoskeletal system was based on the anamnesis, expert opinions, and the results of studies (X-ray, computer tomography, magnetic resonance imaging), which were performed before pregnancy.

The concentration of 25(OH)D in the blood of pregnant women was determined by the solid-phase ELISA method, based on the principle of competitive binding, on the Cobas Integra analyzer 400 Plus (Roche Diagnostics, Switzerland). Assessment of VD availability was carried out in accordance with Methodological recommendations for the treatment and prevention of VDD for the population of Central European countries (2022), Conclusion of the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee (No. 495, 2021), according to which a VD level in blood serum below 20 ng/ml indicates its deficiency, 20–30 ng/ml — VD insufficiency, VD level more than 30 and 50 ng/ml is considered optimal.

Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the BsmI mutant variant (rs1544410) polymorphism of the gene encoding VDR receptors. Forward and reverse primers (F5'-ACCAAGACTACAAGTACCGCGTCA-3' and R5'-CTCCCTCTTCCACCTCTAACCAGC-3') were used for amplification using a DT-96 detection amplifier (NVO DNA-Technology LLC, Russia). The reagent of DNA-Technology company "Proba-Rapid-Genetics" was used for DNA isolation by an express method. The molecular genetic studies were carried out on the basis of the Diagnostic Center "Evgenika" in Odesa.

Statistical analysis

Statistical processing of the results was carried out by creating a database using MS Excel software and the online resource www.socscistatistics.com. The normality of the distribution of these variation series was determined using the Shapiro-Wilk test; to compare quantitative indices under the condition of normal distribution, the Student's t-test and the non-parametric Mann-Whitney U test were used for data with non-normal distribution. The significance of the results of quality indices was determined using Fisher's test. The statistical significance of frequency indices, namely the distribution of different alleles and genotypes in groups of the patients, was determined by calculating the odds ratio (OR) using a 95% confidence interval (CI).

Results

According to age and anthropometric indices, the studied groups were homogeneous. The average age of pregnant women in the main group was 29.2 ± 4.3 years, and in the control group — 30.40 ± 3.12 years ($U_{emp} = 958$; $p = 0.30$). Body mass index (BMI) in the patients of the main group corresponded to 22.2 ± 1.7 kg/m², and in the control group — 22.8 ± 1.9 kg/m² ($U_{emp} = 1066$; $p = 0.34$). In the main group, the number of women giving birth for the first time, was greater than in the control group (40 persons (71.4 %) versus 22 subjects (55.0 %); $F = 0.13$; $p = 0.13$).

The presence of diseases of the musculoskeletal system was indicated by 32.1 % (18 women) and 12.5 % (5 women) of the main and control groups, respectively (OR = 3.149; 95% CI: 1.54–6.46). It should be noted that all women with the musculoskeletal system diseases had complaints of recurrent pain in one or another part of the spine or pelvic bones, pain in the lower back, back, hand, wrist, and hips.

Other pathology, in particular, the chronic gastrointestinal tract diseases (gastritis, gallstone pancreatitis) was observed

in 3 persons (5.5 %) and 1 person (2.5 %) of pregnant women, respectively, in the main and control groups ($F = 0.64$; $p = 0.64$). 37.5 % (21 females) and 15 % (6 women) from groups I and II were diagnosed with chronic pyelonephritis ($F = 0.02$; $p = 0.02$); 14.29 % (3 females) of them had an exacerbation of the disease during pregnancy. In the main group, the incidence of ARVI was probably higher (17 women (30.4 %) vs. 3 females (7.5 %); $F = 0.0096$; $p = 0.01$).

In pregnant women of the main group, polyhydramnios (12 women (21.4 %) vs. 3 females (7.5 %); $F = 0.09$; $p = 0.09$) was noted 2.8 times more often, and oligohydramnios (22 women (39.3 %) and 2 females (5.0 %); $F = 0.0001$; $p = 0.0001$) — almost 8 times more often. Violation of placentation (low placentation) was diagnosed in 26.79 % (15 persons) of pregnant women of the main group and 7.5 % (3 persons) of the control group ($F = 0.02$; $p = 0.02$); hypertrophy of the placenta was observed in 10.71 % (6 women) and 2.5 % (1 female), respectively ($F = 0.23$; $p = 0.23$). The specified ultrasound criteria are signs of inflammatory changes in extraembryonic formations. Ventriculomegaly in the fetus in 12.5 % (7 subjects) of pregnant women also indicated perinatal infection in the main group; there was no such pathology among the patients of the control group ($F = 0.039$; $p = 0.04$). Signs of the hyperechoic intestine of the intrauterine fetus were detected only in 10.71 % (6 persons) of pregnant women of the main group during the ultrasound examination ($F = 0.039$; $p = 0.04$).

The results of the evaluation of urogenital microflora and examination for TORCH infection which reflect the presence of infectious agents of viral and bacterial origin, are presented in Fig. 1.

The study of the level of 25(OH)D in blood serum revealed significantly worse indices of the VD status in pregnant women with HIR compared to females with a physiological course of pregnancy (Fig. 2).

In 76.8 % (43 subjects) of pregnant women of the main group the VD level was lower than optimal (below 30 ng/ml), and in the control group the number of the females with VD deficiency and VD insufficiency was only 15 % (16 women) ($F = 0.0003$; $p = 0.0003$) (Fig. 3).

The following frequency of distribution of genotypes and alleles of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the gene encoding VDR was found among the examined groups of pregnant women based on the results of molecular genetic testing (Fig. 4).

There was no significant difference in the number of women with the A/A genotype in the main (12.5 % — 7 women) and control (17.5 % — 7 females) groups (OR = 0.68; 95% CI: 0.31–1.48; $\chi^2 = 1.01$, $p = 0.61$). Among pregnant women with HIR, homozygous carriage of the G (guanine) allele (G/G) was observed in 11 women (19.64 %), in contrast to healthy pregnant females, in whom this index was 47.50 % (19 women) (OR = 0.27; 95% CI: 0.15–0.51; $\chi^2 = 16.71$, $p = 0.00006$). A heterozygous combination of A/G alleles was noted in 67.9 and 35 % of women in the groups with HIR and healthy pregnant women, respectively (OR = 3.95; 95% CI: 2.19–7.1; $\chi^2 = 20.88$, $p = 0.00001$).

As mentioned, 32.14 % (18 subjects) from the group with HIR pregnant women indicated diseases of the mus-

culoskeletal system, while in compared group the number of such females was 12.5 % (5 women; OR = 3.15; 95% CI: 1.54–6.46).

The study of the BsmI polymorphism gene encoding VDR showed that 71.4 % (13 subjects) of pregnant women with HIR and 20 % (1 person) of healthy pregnant woman who indicated diseases of the musculoskeletal system, were carriers of the A/G polymorphic allele (OR = 9.79; 95% CI: 5.10–18.82); 28.6 % (5 women) and 60 % (3 females), respectively, were carriers of the homozygous A/A allele

(OR = 0.27; 95% CI: 0.15–0.49), and the G/G genotype was typical for only 1 pregnant woman among healthy females (OR = 0.04; 95% CI: 0.005–0.308).

Discussion

As it was mentioned, the examined pregnant women were homogeneous in terms of age and anthropometric characteristics, which excludes the influence of the specified known risk factors on the frequency of joint diseases in these women.

Diseases of the musculoskeletal system, in general, in the anamnesis in pregnant women with HIR were 2.6 times more frequent (in 18 out of 56 subjects) than in healthy pregnant females; including reactive arthritis (in a 33.3 %) of these 18 women. The presence of HIR in pregnant women can lead to a complicated course of pregnancy and a negative outcome of childbirth, and diseases of the musculoskeletal system can also play a certain negative role in the course and outcomes of pregnancy. On the other hand, the viral-bacterial associations, namely the carriage of herpes virus (41.1 %) and cytomegalovirus (19.6 %) infections, as well as toxoplasmosis (17.9 %), which we have found out, can affect, in some way, the bone tissue and the joints. The influence of an infectious agent on the development of reactive arthritis is a known factor [6, 18]. Taking into account that the confirmation of joint diseases in the patients was based exclusively on the anamnesis data, the results of the examination and the conclusions of specialists before the pregnancy, it is possible that the presence of chronic diseases of

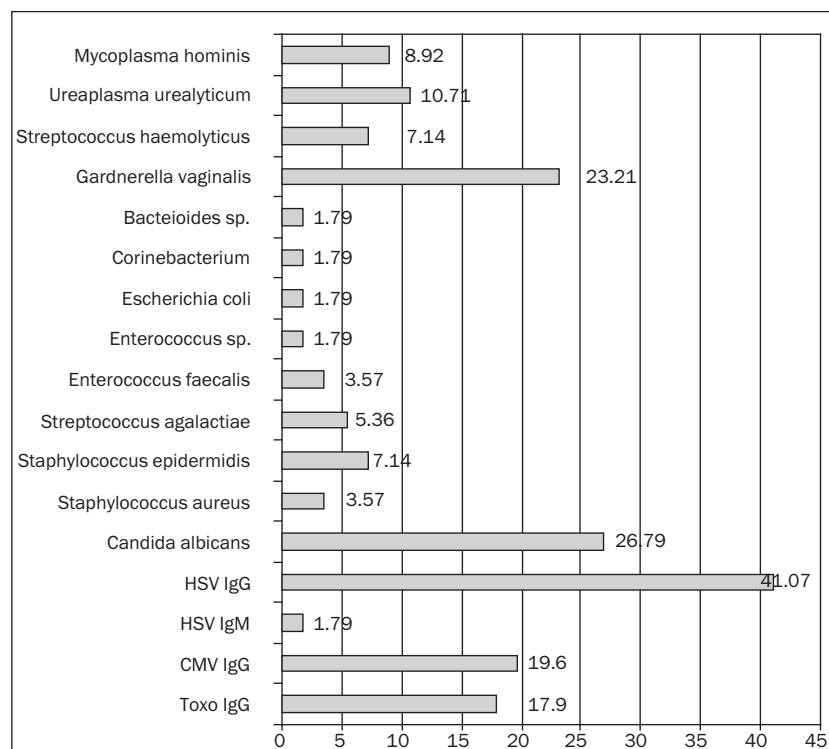


Figure 1. Characteristics of urogenital microflora and results of examination for TORCH infection in pregnant women with high infection risk (%)

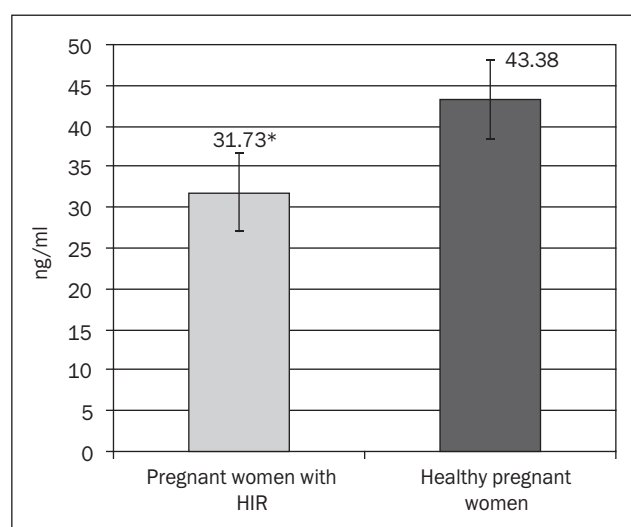


Figure 2. The level of 25(OH)D in the blood of pregnant women with a high infection risk and women with a physiological course of pregnancy (ng/ml)

Note: here and in Fig. 3, 4: * — significant differences ($p < 0.001$) between the groups.

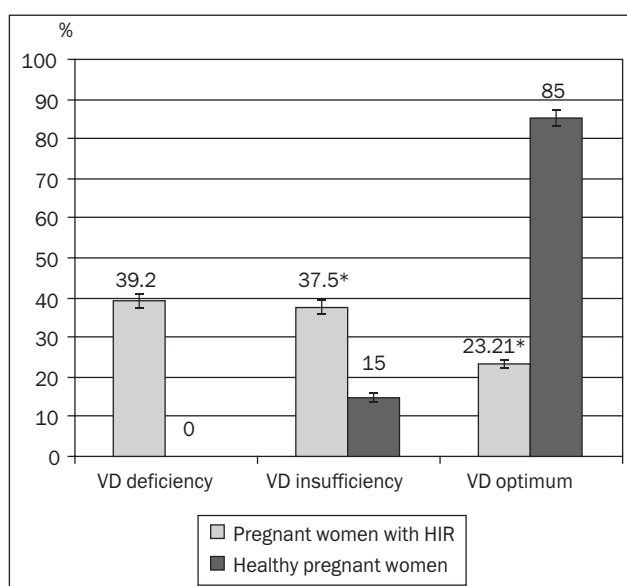


Figure 3. Distribution according to the level of vitamin D in the blood of pregnant women with a high infection risk and women with a physiological course of pregnancy (%)

the urinary tract (37.5 %) and the gastrointestinal tract (5.5 %) could also be one of the factors that contributed to the development of, most likely, reactive damage to the joints. According to the literature, reactive arthritis is an immune-mediated syndrome, which is provoked by a recent infection. It is expected that bacterial fragments (lipopolysaccharides and nucleic acids) reach the systemic circulation, induce T lymphocytes, and then these activated cytotoxic T cells attack the synovium and other self-antigens through molecular mimicry. This is confirmed by the presence of ribosomal RNA transcripts of *Chlamydia trachomatis* and *C.pneumoniae*, intestinal bacterial DNA and products of bacterial breakdown in synovial tissue and fluid. In reactive arthritis, the synthesis of anti-inflammatory cytokines is also disrupted, which leads to a decrease in the elimination of bacteria [19]. It is quite likely that a certain role in the genesis of chronic persistent infection in this group of pregnant women can be played by the deficiency of vitamin D, which we have discovered during the research. Among the conditionally pathogenic flora that we identified during the bacteriological examination of urogenital secretions, the most frequently identified were *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* sp., *Streptococcus haemolyticus* (each 7.14 %), *Streptococcus agalactiae* (5.36 %). Special attention is paid to the latter in the genesis of chronic inflammatory diseases, including those of the bone and joint system. In general, in the development of inflammatory and degenerative joint diseases, including of an autoimmune nature, attention is paid to the influence of exo- and endogenous factors, which include lifestyle, bad habits, infection with viral-bacterial associations, genetic features, etc. [19].

The presence of VDR in immunocompetent cells determines the stimulation of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ formation by interferon γ , Toll-like receptors after their interaction with lipopolysaccharides, lipoproteins and other molecular com-

ponents of microorganisms. Subsequently, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulates the synthesis of cathelicidin and β -defensin, which are antimicrobial peptides and have a pronounced inhibitory effect on bacteria, fungi, and some viruses [20].

Perhaps, in conditions of persistent infection during pregnancy, the immune response is characterized by a gradual change in the balance of cytokines with an increase in the level of pro-inflammatory and a decrease in anti-inflammatory cytokines in all biological environments. A clinical picture of secondary immunodeficiency with the formation of a systemic inflammatory response syndrome appears in the body, including musculoskeletal system. In the case of a genetic predisposition combined with the influence of epigenetic factors, the formation of the disease is observed. As for diseases of the musculoskeletal system, VD deficiency status can be an important factor, when it comes to both the direct disturbance of calcium-phosphorus homeostasis and the immunomodulatory effect of calcitriol.

According to our results, the average level of VD in the blood of pregnant women with HIR was 1.4 times lower than that of healthy pregnant women (31.73 ± 9.00 vs. 43.38 ± 13.41 ng/ml, $U_{emp} = 2097.5$; $p = 0.0009$) that is, the difference between the groups is 11.7 ng/ml. According to Danese E. et al. [8], in conditions of a decrease in $25(\text{OH})\text{D}$ level between groups of pregnant women with and without gestational diabetes in the amount of 4.93–7.36 nmol/l (1.97–2.94 ng/ml) and between groups with and without preeclampsia in the amount of 3.86–14.53 nmol/l (1.5–5.8 ng/ml) is already accompanied by the deterioration of perinatal consequences.

The number of pregnant women with insufficient (37.5 % (21 persons)) or deficient (39.3 % (22 subjects)) VD status among women with HIR deserves attention: the optimal VD level was found only in every 5 women (23.6 %) of the main group, and in the control group (85 % of pregnant females ($F = 0.00001$; $p = 0.00001$)). According to Saraf R. et al. [21], the prevalence of VD insufficiency or deficiency in pregnant women in America is 64 and 9 %, and in Europe — 57 and 23 %.

These results may indicate the direct involvement of calcitriol in the formation of the clinical syndrome of the inflammatory response and placental dysfunction caused by morpho-functional changes and violations of adaptive and compensatory mechanisms in the placenta. Probably, the role of calcitriol is not limited to its participation in the regulation of calcium homeostasis: under HIR conditions, the immunomodulatory effect of VD increases, and perhaps the low level of VD in pregnant women may be due not only to its nutritional insufficiency and impaired synthesis but also to ordinary participation in the systemic inflammatory and immunological reaction of the body. As a result of immunological imbalance, a violation of cytokine regulation of the gestational process and a complicated course of pregnancy and childbirth can be observed.

Determination of genotypes by BsmI polymorphism of the VDR gene showed that in pregnant women with HIR, the heterozygous combination of alleles — the A/G genotype is dominant (67.7 vs. 35 %; $\text{OR} = 3.8$; 95% CI: 2.1–6.8; $\chi^2 = 20.88$; $p = 0.00001$). This allows us to talk about a

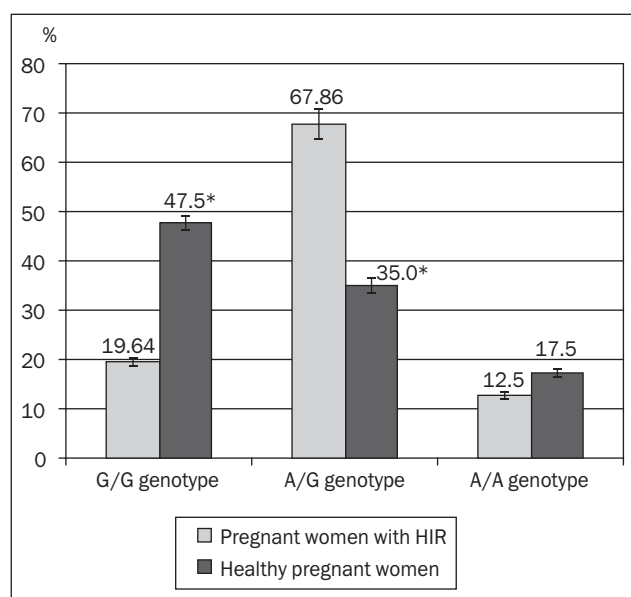


Figure 4. Distribution of different genotypes according to the BsmI polymorphism of the VDR gene in pregnant women with a high infection risk and women with a physiological course of pregnancy (%)

greater risk of developing of infectious pathology in women with this genotype in conditions of impaired VD status. On the contrary, the number of women — homozygotes with the G/G genotype was higher among healthy pregnant women (47.50 vs. 19.6 % of women; OR = 0.27; 95% CI: 0.15–0.51; $\chi^2 = 16.7$, $p = 0.00006$); probably, the risk of infection is lower in this group. That is, VD status in the presence of a genetic predisposition to the formation of pathology acts as an epigenetic factor on which the probability of the formation of pathology depends, in particular, we consider the risk of infection, the probability of diseases of the musculoskeletal system (joints), and the complicated course of pregnancy.

As mentioned earlier, diseases of the musculoskeletal system were present in every third pregnant woman with GI (32.14 vs. 12.5 %; OR = 3.15; 95% CI: 1.54–6.46). Among them reactive arthritis (10.7 %), osteochondrosis of the spine (most often in the lumbar spine, 10.7 %), less often fractures (3.6 %), Schmorl's nodes (5.5 %), and osteomyelitis (1.8 %). The study of the BsmI polymorphism of VDR gene among pregnant women with diseases of the musculoskeletal system showed that most of them have the heterozygous genotype A/G (71.43 % — 13 subjects), the other 28.6 % (5 persons) are homozygotes — carriers of the A allele/A. That is, the BsmI polymorphic type of the gene encoding VDR may be important in the development of joint diseases in women with calcitriol deficiency/insufficiency, but further studies are needed due to the small number of study participants.

It should be emphasized that we operated only on anamnesis data: the pregnant women did not take any specific medications; there were no cases of disease activation and no need for additional examinations and consultations during pregnancy. According to the data of Ince-Askan H. and co-authors (2017), in patients with polyarthritis and a low level of disease activity in the 1st trimester (regardless of the status of autoantibodies or taking corticosteroids), in most cases, remission of seizures is also observed in the 3rd trimester [22].

The risks of infection during pregnancy have several possible explanations. Suppression of specific and activation of non-specific immunity, changes in the hormonal profile associated with a high level of estrogens, etc. A decrease in the expression of placental histocompatibility antigen G (human leukocyte antigens — HLA-G), and an increase in the production of pro-inflammatory cytokines create conditions for the development of an inflammatory response and endothelial dysfunction. It is precise because of changes in the body's immune system that women rarely make a primary diagnosis of rheumatic diseases during pregnancy. In addition, the physiological changes during pregnancy can often hide the clinical picture in a patient who has joint pain and weakness [12]. In the patients of the examined group, the diagnosis of rheumatoid arthritis was never detected either by anamnesis or by clinical data during the pregnancy.

Thus, data from the literature on the skeletal and pleiotropic effects of calcitriol, its participation in the realization of reproductive potential, taking into account its immunomodulatory effect and participation in the formation of the systemic inflammatory reaction syndrome, as well as the

results of our own research, allow us to draw a number of conclusions.

Limitations of the study. The studied population of pregnant women with musculoskeletal system diseases was small, the diagnosis of diseases was based only on the data of the woman's history and the results of the examination before pregnancy, which significantly limits the power of the study and therefore requires caution when interpreting the results — further targeted studies are needed.

Conclusions

In 80 % of pregnant women with HIR the VD status is characterized by deficiency or insufficiency. The HIR is caused by the presence of mixed viral-bacterial-fungal associations, including a group of TORCH infections. The peculiarities of the general somatic anamnesis in pregnant women at HIR, along with the high frequency of kidney diseases (37.5 %), include the pathology of the musculoskeletal system diseases, which was noted in 32.1 % of pregnant woman from this group. The study of the single-nucleotide polymorphism of the BsmI gene encoding calcitriol receptors showed that among pregnant females with HIR, 67.7 % of subjects are heterozygotes with the A/G genotype, which suggests a higher probability of infection in conditions of VD insufficiency or deficiency in these persons. The study of the genetic characteristics of women with the pathology of the musculoskeletal system showed that the heterozygous A/G genotype also dominates among them, but the small sample size requires further research.

It seems appropriate to further study the status of VD and the features of the genetic coding of its receptors in women with complicated pregnancy and various extragenital pathologies, which will make it possible to personalize risks and carry out timely correction of the modifiable factors, in particular, VDD, in order to improve perinatal outcomes for women and newborns.

References

1. Sebbag E., Felten R., Sagez F., Sibilia J., Devilliers H., Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann. Rheum. Dis.* 2019 Jun. 78(6). 844-848. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.
2. Clinton S., Newell A., Downey P., Ferreira K. Pelvic Girdle Pain in the Antepartum Population: Physical Therapy Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Section on Women's Health and the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Journal of Women's Health Physical Therapy.* 2017. 41(2). 102-125. doi: 10.1097/JWH.0000000000000081.
3. Tankut V., Berenov K., Berenova O. Pelvic-spine pain at pregnancy: diagnostics and treatment. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics.* 2020. 3. 61-66. doi: 10.15674/0030-59872020361-66.
4. Bortkevich O.P., Bilyavska Yu.V., Korendovych V.V. Updated approaches to the treatment of rheumatic diseases in pregnant and lactating women. *Ukrainian Journal of*

Rheumatology. 2016. 64(2). 25-33. Available from: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/8958/onovleni-pidkodi-do-likuvannya-revmatichnix-xvorob-u-zhinok-v-period-vagintnosti-ta-laktacii>.

5. Zhu X., Chan Y.T., Yung P.S.H., Tuan R.S., Jiang Y. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021 Jan 21. 8. 607764. doi: 10.3389/fcell.2020.607764.

6. Schmitt S. Chronic Infectious Arthritis. 2022. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/infections-of-joints-and-bones/acute-infectious-arthritis>.

7. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2011. 118. 197-8. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2011/07/vitamin-d-screening-and-supplementation-during-pregnancy>.

8. Danese E., Pucci M., Montagnana M., Lippi G. Vitamin D deficiency and pregnancy disorders. *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* 2019. 5. doi: 10.21037/jlpm.2019.11.03.

9. Khattab Y., Reda R., El-Gaafary M. et al. BsmI gene polymorphism of vitamin D receptor in obese Egyptian male medical students and its relationship with vitamin D deficiency. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2022. 23. doi: 10.1186/s43042-022-00275-z.

10. Palacios C., Kostiuik L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019. 7. CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.

11. Bharti B., Lee S.J., Lindsay S.P., Wingard D.L., Jones K.L., Lemus H., Chambers C.D. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J. Rheumatol.* 2015 Aug. 42(8). 1376-82. doi: 10.3899/jrheum.140583.

12. Qureshi S., Kanzali M., Rizvi S.F., Joolukuntla N., Fomberstein B. New diagnosis of rheumatoid arthritis during the third trimester of pregnancy. *Women's Health (Lond.)*. 2016 Jul. 12(4). 407-11. doi: 10.1177/1745505716661724.

13. Yucesoy B., Charles L.E., Baker B., Burchfiel C.M. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work.* 2015 Jan 1. 50(2). 261-73. doi: 10.3233/WOR-131739.

14. Li Y., Zhu J., Gao C., Peng B. Vitamin D receptor (VDR) genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *J. Genet. Genomics.* 2015 Apr 20. 42(4). 135-40. doi: 10.1016/j.jgg.2015.03.006.

15. Colombini A., Brayda-Bruno M., Lombardi G., Croiset S.J., Ceriani C. et al. BsmI, ApaI and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and Association with Lumbar Spine Pathologies: An Italian Case-Control Study. *PLoS One.* 2016 May 5. 11(5). e0155004. doi: 10.1371/journal.pone.0155004.

16. Luo L., Li X., Yan R., Zhang H., Li C. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis and follow-up of their offspring. *Clinical Rheumatology.* 2022 Oct. 41(10). 3135-3141. doi: 10.1007/s10067-022-06233-9.

17. Kesikburun S., Güzelküçük Ü., Fidan U., Demir Y., Ergün A., Tan A.K. Musculoskeletal pain and symptoms in pregnancy: a descriptive study. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2018 Nov 19. 10(12). 229-234. doi: 10.1177/1759720X18812449.

18. Mathew A.J., Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2014 Dec. 28(6). 935-59. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.009.

19. Sinyachenko O.V., Yermolaeva M.V., Liventsova K.V., Verzilov S.M., Alieva T.Yu., Haviley D.O. Rheumatoid arthritis and comorbid periodontitis: clinicopathogenetic features of the relationship. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2020. 82(4). 4-11. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15656 (in Ukrainian).

20. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial — Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020 Apr. 24(7). 4048-4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.

21. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A. Jr, Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review. *Matern. Child Nutr.* 2016 Oct. 12(4). 647-68. doi: 10.1111/mcn.12210.

22. Ince-Askan H., Hazes J.M.W., Dolhain R.J.E.M. Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017 Sep. 69(9). 1297-1303. doi: 10.1002/acr.23143.

Received 13.10.2022

Revised 28.02.2023

Accepted 28.02.2023 ■

Information about authors

G.S. Manasova, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: gulsymmanasova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1600-5215>

N.V. Didenkul, PhD, City Clinical Hospital 1, Obstetrician-Gynecologist of the Gynecology Department, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: didenkunatalya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2766-2894>

O.V. Zhovtenko, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: olesia.zhovtenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7600-6578>

S.V. Derishov, Ph.D., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: derishovsergey@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6051-8002>

Z.V. Chumak, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: chumakdoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7487-1410>

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 performed at the expense of the authors of the study. The work was part of the research topic of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odessa National Medical University "Improvement of methods of prevention, diagnosis and treatment of diseases of the reproductive system of a women using the latest medical and molecular genetics technologies", registration number 0117 U007494.

Authors' contribution. G.S. Manasova — concept, design of research, formation of conclusions; N.V. Didenkul — collection and statistical processing of material; O.V. Zhovtenko — collection material for research and translation of the article; S.V. Derishov — analysis of the results, writing the text of article; Z.V. Chumak — review of literature, preparation of accompanying documents.

Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Жовтенко О.В., Дерішов С.В., Чумак З.В.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Захворювання кістково-м'язової системи у вагітних високого інфекційного ризику з одонуклеотидним rs1544410 поліморфізмом гена рецепторів кальцитріолу

Резюме. Актуальність. Проблема дефіциту вітаміну D у населення загалом і у вагітних зокрема та супутніх захворювань, у тому числі кістково-м'язової системи, залишається однією з найпоширеніших медико-соціальних проблем сучасності. **Мета:** визначити частоту захворювань кістково-м'язової системи у вагітних високого інфекційного ризику (ВІР) з порушеним статусом вітаміну D і одонуклеотидним BsmI поліморфізмом гена його рецепторів. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 вагітних ВІР (основна група) та 40 практично здорових вагітних (контрольна група). Уміст 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу; за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу виявляли мутантний варіант BsmI (rs1544410) поліморфізму гена, що кодує рецептори вітаміну D (VDR). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ресурсу www.socscistatistics.com. **Результати.** ВІР був зумовлений наявністю хронічних захворювань нирок, носійством збудників інфекцій групи TORCH та умовно-патогенної мікрофлори в уrogenітальному тракті. Рівень 25(OH)D був нижчим за загальноприйнятий оптимальний рівень у 76,8 і 15 % вагітних основної та контрольної груп відповідно ($p = 0,0001$). Носіями гетерозиготного генотипу A/G за геном VDR були 67,7 % вагітних ВІР проти 35 % у контрольній групі (віднос-

ний ризик (OR) = 3,95; 95% довірчий інтервал (ДІ): 2,19–7,1; $\chi^2 = 20,88$, $p = 0,00001$), а генотип G/G мали 19,6 і 47,5 % жінок відповідно (OR = 0,27; 95% ДІ 0,15–0,51; $\chi^2 = 16,71$, $p = 0,00005$). У третини вагітних з основної групи в анамнезі були захворювання кістково-м'язової системи (32,1 проти 12,5 %, OR = 3,15; 95% ДІ: 1,54–6,46), 71,4 % вагітних з цієї групи були носіями генотипу A/G (OR = 9,79; 95% ДІ: 5,10–18,82). **Висновки.** Частка дефіциту й недостатності вітаміну D у вагітних ВІР становить майже 77 %. Загальносоматичний анамнез у цих жінок характеризується високою частотою захворювань нирок (37,5 %) і кістково-м'язової системи (32,1 %). Дві третини вагітних жінок ВІР, а також пацієнтки із захворюваннями кістково-м'язової системи є носіями гетерозиготного BsmI поліморфного генотипу A/G гена VDR, що, ймовірно, зумовлює більш високий ризик розвитку патології в умовах недостатності кальцитріолу. Вивчення статусу вітаміну D, генетична персоніфікація ризиків захворювань і своєчасна корекція модифікованих факторів, зокрема дефіциту вітаміну D, вважаються перспективними напрямками поліпшення перинатальних наслідків та якості життя вагітних.

Ключові слова: вагітність; BsmI поліморфізм гена рецепторів вітаміну D; інфікування; захворювання опорно-рухової системи

Сулима О.М., Калашніков О.В., Підгаєцький В.М., Козак Р.А., Нізалов Т.В.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Деякі клінічні чинники виникнення асептичної нестабільності ендопротеза колінного суглоба

Резюме. Актуальність. Проведення клінічних досліджень з визначення чинників виникнення асептичної нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба є актуальним питанням сучасної ортопедії. **Метою** дослідження було визначення деяких клінічних чинників асептичної нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба. **Матеріали та методи.** Проведено комплексні дослідження 285 пацієнтів, яким виконано первинне ендопротезування колінного суглоба в терміни з 2010 по 2021 рік, з них 85 осіб з клініко-рентгенологічними ознаками асептичної нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба (АНКЕКС). 200 хворих становили контрольну групу, у якій ознак нестабільності АНКЕКС не спостерігали. Клінічні методи досліджень включали загальноклінічні, загальні та спеціальні ортопедичні методи вивчення локальних змін у колінному суглобі. До них відносили визначення індексу маси тіла (ІМТ), перевантаження колінного суглоба внаслідок умов праці, попередніх оперативних втручань та ранніх післяопераційних ускладнень первинного ендопротезування, наявності кутових деформацій у колінному суглобі. Для клінічної оцінки колінного суглоба хворих після тотального ендопротезування колінного суглоба користувались власною бальною оцінкою його стану. **Результати.** Визначено, що вірогідними чинниками розвитку нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба є як ті, що безпосередньо пов'язані з пацієнтом (збільшення ІМТ, важкість умов праці, наявність оперативних втручань на колінному суглобі), так і пов'язані з помилками під час виконання первинного тотального ендопротезування (залишкові деформації колінного суглоба та ранні післяопераційні ускладнення). **Висновки.** Визначені чинники асептичної нестабільності колінного суглоба. Результати цього дослідження дозволять поліпшити діагностику та лікування асептичної нестабільності колінного суглоба.

Ключові слова: ендопротез колінного суглоба; асептична нестабільність; клінічні чинники

Вступ

Зі збільшенням кількості ендопротезувань значно зросла й кількість ускладнень цього виду лікування. Потреба в ревізійному протезуванні зростає з драматично прогресуючою швидкістю. Світові центри виконують до 25 % ревізійних протезувань від загальної кількості операцій ендопротезування кульшового суглоба, до 100 тисяч ревізій на рік. У США щорічно проводиться близько 580 тисяч первинних ендопротезувань колінного суглоба [1]. Число ж ревізійних протезувань щорічно становить 53 тисячі операцій, і їх кількість збільшується. Слід зазначити, що результати ревізійних протезувань колінного суглоба значно гірші, ніж первинних. Незважаючи на довгострокові клінічні успіхи тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕП-КС) (15-річне виживання ендопротезів більше ніж 95 %) [1, 2] та постійне вдосконалення дизайну та конструкції ендопротезів, у невеликої частки пацієнтів спостерігаються і незадовільні результати

операції, які проявляються в больовому синдромі та порушенні функції суглоба. Частота ревізійних втручань у перші два роки після операції становить близько 3 % [3]. Деякі автори вказують, що через десять років кількість операцій з ТЕП-КС збільшиться в 6 разів і становитиме 3,48 млн операцій на рік, відповідно, зросте й кількість ревізійних протезувань [4]. Зведена статистика виживання ендопротезів колінного суглоба становить близько 82 % протягом 12 років. Найбільш частою причиною ревізійного протезування є нестабільність його компонентів, яка поділяється та інфекційну та асептичну, що сумарно становить близько 60 % від усіх ускладнень. Актуальною є проблема ревізійного ендопротезування колінного суглоба перш за все з економічної точки зору: середня вартість імплантатів збільшується на 18–24 % [5], час, який витрачається хірургом на виконання ревізійного втручання, збільшується порівняно з первинним ендопротезуванням [6], загальна вартість лікування пацієнта для клі-

нік та страхових медичних компаній при асептичній нестабільності імплантата зростає на 24–100 %, а при інфекційних ускладненнях — у 3–4 рази [7, 8], що потребує постійно зростаючих матеріальних витрат охорони здоров'я, особливо з урахуванням збільшення первинних втручань [9].

Усе це доводить соціальну та медичну значущість цієї проблеми, а проведення клінічних досліджень з визначення чинників виникнення асептичної нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба (АНКЕКС) є актуальним питанням сучасної ортопедії.

Мета дослідження: визначити деякі клінічні чинники асептичної нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба.

Матеріали та методи

Дизайн та об'єкт дослідження

Ретроспективно проаналізовані показники 285 пацієнтів, яким виконували первинне ендопротезування колінного суглоба в терміні з 2010 по 2021 рік, з них 85 осіб (дослідна група) з клініко-рентгенологічними ознаками АНКЕКС. Двісті хворих становили контрольну групу, у якій ознак нестабільності АНКЕКС не спостерігали.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України (протокол № 3 від 15.03.2019 р). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Методи дослідження

Клінічні методи досліджень включали загальноклінічні, загальні та спеціальні ортопедичні методи

вивчення локальних змін у колінному суглобі. До них відносили: визначення індексу маси тіла (ІМТ), перевантаження колінного суглоба внаслідок умов праці, попередніх оперативних втручань та ранніх післяопераційних ускладнень первинного ендопротезування, наявності кутових деформацій у колінному суглобі. Обстеження проводили перед лікуванням, перед випискою хворого з клініки, під час контрольних оглядів через 3, 6, 12 місяців і надалі щорічно.

Підтвердженням ознак асептичної нестабільності була резорбція в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew [10], які були проаналізовані під час проведення денситометричного та рентгенологічного обстеження та додатково ультразвукового дослідження.

Для клінічної оцінки колінного суглоба хворих після ТЕП-КС ми користувались власною бальною оцінкою стану колінного суглоба [11], наведеною в табл. 1, яка була розроблена на основі загальновідомого альгофункціонального індексу Лекена [12].

Добрим результатом вважали суму балів 36–27, задовільним — 26–16, незадовільним — 15 та менше.

Статистичний аналіз

Для проведення розрахунків користувалися базою даних обстеження хворих з ускладненнями після проведеного ТЕП-КС, дані були введені в таблицю Microsoft Excel 2003. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів (порівняння двох середніх та їх похибок ($\bar{X} \pm m_x$), критерій Стьюдента для незалежних і залежних показників, критерій Крускала — Уолліса, обчислення поліхоричного та тетрахоричного показника зв'язку) у програмних середовищах MS Excel 2010 та Statistica 12.6

Таблиця 1. Система бальної оцінки стану колінного суглоба після його ендопротезування

Критерії	Бали		
	3	2	1
Власна оцінка хворим стану колінного суглоба (індекс Лекена)	Добрий 1–5	Задовільний (скарги на незначне порушення функції кінцівки) 6–8	Незадовільний (скарги на значне порушення функції кінцівки) 9 та більше
Біль	Відсутній	Помірний при фізичному навантаженні	Постійний
Об'єм рухів	Більше ніж 90°	Більше ніж 80°	Менше ніж 80°
Згинальна контрактура	Відсутня	До 10°	Більше ніж 10°
Опороздатність	Збережена	Помірно порушена	Значно порушена
Накульгування	Відсутнє	Помірне	Сильне
Варусна/вальгусна деформація колінного суглоба (клінічно та рентгенологічно)	0–5°	6–10°	Більше 10°
Перелом (руйнування) цементної мантії в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew	У 0–1 зоні	У 2–4 зонах	Більше ніж у 4 зонах
Резорбція в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew	У 0–1 зоні	У 2–4 зонах	Більше ніж у 4 зонах
Збільшення кількості синовіальної рідини	Відсутнє	Більше ніж 50 мм	Більше ніж 100 мм
Наявність ознак гіперваскуляризації в навколопротезних тканинах	Відсутня	Наявна	Різко виражена
Позитивний результат (зміщення компонентів ендопротеза) при динамічній пробі	Відсутній	Один компонент	Два компоненти

(StatSoft). Перевірку гіпотези про нормальний розподіл проводили за допомогою моментів вищого порядку (асиметрії й ексцесу) [13, 14].

Результати

Розподіл хворих груп спостереження за статтю та віком подано в табл. 2. Аналізуючи отримані дані, слід відмітити однорідність груп дослідження за статтю та віком (статистичних відмінностей у групах спостереження за цими показниками не відмічено). При цьому спостерігалось статистично вірогідне ($p \leq 0,01$) переважання осіб жіночої статі (74,4 % від загальної кількості хворих), середній вік обстежених пацієнтів становив 63,4 року.

Розподіл обстежених хворих згідно з розробленою бальною оцінкою стану колінного суглоба подано в табл. 3.

Розподіл хворих залежно від ІМТ подано в табл. 4.

Аналізуючи дані, наведені в табл. 4, визначено, що в групі хворих без АНКЕКС відмічається рівномірний розподіл показників ІМТ, статистично вірогідних

закономірностей залежно від ІМТ нами не виявлено. У групі хворих з АНКЕКС визначено статистично вірогідне ($p \leq 0,01$) переважання пацієнтів з ожирінням третього ступеня порівняно як з іншими групами хворих з АНКЕКС, так і з групами хворих без АНКЕКС. Тобто надмірна маса тіла стала фактором, що призвів до виникнення нестабільності компонентів колінного суглоба.

Розподіл хворих залежно від важкості їх праці та АНКЕКС подано в табл. 5.

Слід зазначити, що аналіз отриманих даних, наведених у табл. 5, продемонстрував, що в групі хворих без АНКЕКС відмічалось статистично вірогідне ($p \leq 0,01$) переважання пацієнтів з легкими умовами праці порівняно з хворими із середніми та важкими умовами праці. У групі хворих з АНКЕКС визначено статистично вірогідне ($p \leq 0,01$) переважання випадків з важкими умовами праці порівняно із іншими пацієнтами залежно від важкості праці цієї дослідної групи. Тобто важкі умови праці стали фактором, що призвів до виникнення АНКЕКС.

Таблиця 2. Розподіл хворих груп спостереження за статтю та віком

Групи спостереження	Стать				Середній вік ($\bar{X} \pm m_x$)	Усього	
	Жіноча		Чоловіча			п	%
	п	%	п	%			
Дослідна	64	575,3*	21	24,7	63,23 ± 1,34	85	29,8
Контрольна	148	774,0*	52	26,0	63,64 ± 2,26	200	71,2
Усього	212	774,4*	73	25,6	63,43 ± 1,87	285	100,0

Примітка: * — дані статистично вірогідно ($p \leq 0,01$) відмінні від даних групи хворих чоловічої статі.

Таблиця 3. Розподіл обстежених хворих згідно з розробленою бальною оцінкою стану колінного суглоба

Групи дослідження	Стан колінного суглоба						Усього	
	Добрий (36–27 балів)		Задовільний (26–16 балів)		Незадовільний (15 балів та менше)		п	%
	п	%	п	%	п	%		
Дослідна	–	–	37	56,5	48	43,5**	85	46,0
Контрольна	193	96,5*	7	3,0	–	–	200	70,2
Усього	193	67,8	44	15,4	48	16,8	285	100,0

Примітки: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих із добрим результатом щодо стану колінного суглоба; ** — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи хворих із незадовільним результатом щодо стану колінного суглоба.

Таблиця 4. Розподіл хворих залежно від індексу маси тіла

ІМТ, кг/м ²	Хворі без АНКЕКС		Хворі з АНКЕКС		Усього	
	п	%	п	%	п	%
< 18,5	36	18,00	0	0	36	12,63
18,5–24,9	54	27,00*	18	21,18*	72	25,26
25–29,9	52	26,00*	24	28,24*	76	26,67
30–39,9	55	27,50*	36	42,35	91	31,93
≥ 40	3	1,50	7	8,24	10	3,51
Усього	200	70,17	85	29,83	285	100

Примітка: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих із ІМТ 30–39,9 кг/м².

Розподіл хворих залежно від наявності оперативних втручань до первинного ендопротезування колінного суглоба подано в табл. 6.

Аналіз результатів визначив статистично вірогідне ($p \leq 0,01$) переважання випадків, коли оперативні втручання не проводились, у групі хворих без АНКЕКС (76 % порівняно з групою хворих з АНКЕКС (47,1 %)). Тобто нами підтверджено, що проведення оперативних втручань у хворих до первинного ТЕП-КС є фактором, що зумовлює розвиток АНКЕКС (52,9 %), порівняно з показниками групи хворих без АНКЕКС (24 %).

У подальшому нами проаналізовано досліджувані показники залежно від наявності залишкових деформацій колінного суглоба більше ніж 10° після оперативних втручань (табл. 7).

Отримані дані підтверджують, що у хворих з нестабільними ендопротезами мала місце значна кількість залишкових деформацій (57 випадків (67,1 %)). Дані є статистично вірогідними ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками хворих без АНКЕКС. Таким чином, залишкові

деформації осі кінцівки та позиція компонентів значуще вплинули на успіх ендопротезування та стабільність компонентів.

Також ми вивчили ускладнення, які виникали протягом перших тижнів у хворих з позитивними результатами та нестабільними компонентами ендопротеза (табл. 8).

Отримані результати демонструють, що у хворих з нестабільними ендопротезами мала місце значна кількість ранніх післяопераційних ускладнень (45 випадків (52,9 %)), що була статистично більшою ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками хворих без АНКЕКС. Таким чином, наявність ранніх післяопераційних ускладнень значно вплинула на успіх ендопротезування.

Обговорення

Відомий алгоритм S. Hofmann та співавт. [15] обстеження хворих після перенесеного ТЕП-КС. Перед початком обстеження пацієнтам рекомендують виконати стандартні рентгенівські знімки та комп'ютерну томо-

Таблиця 5. Розподіл хворих залежно від важкості праці

Важкість праці	Хворі без АНКЕКС		Хворі з АНКЕКС		Усього	
	п	%	п	%	п	%
Легка	108	54,00	19	22,35*	36	12,63
Середня	60	30,00* **	21	24,71*	72	25,26
Важка	32	16,00* **	45	52,94	76	26,67
Усього	200	70,17	85	29,83	285	100

Примітки: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих з важкими умовами праці; ** — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих із легкими умовами праці.

Таблиця 6. Розподіл хворих залежно від оперативних втручань до ендопротезування

Групи хворих	Оперативні втручання								Оперативні втручання не проводились		Усього	
	Артроскопія		Остеотомії		МОС з приводу переломів		Пластика ПЗЗ					
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хворі без АНКЕКС	21	10,5	4	2,0	13	6,5	10	5,0	152	76,0	200	70,2
Хворі з АНКЕКС	21	24,7	5	5,9	10	11,8	9	10,6	40	47,1*	85	29,8
Усього	42	14,7	9	3,2	23	8,1	19	6,7	192	67,4	285	100,0

Примітка: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих, яким оперативні втручання не проводили.

Таблиця 7. Розподіл хворих залежно від залишкових деформацій більше ніж 10°

Групи хворих	Кутові деформації				Немає кутових деформацій		Усього	
	Варусна		Вальгусна		п	%	п	%
	п	%	п	%				
Хворі без АНКЕКС	35	17,50	23	11,50	142	71,00*	200	70,17
Хворі з АНКЕКС	3	44,71	19	22,35	28	32,94	85	29,83
Усього	73	25,61	42	14,74	170	59,65	285	100,0

Примітка: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих, у яких кутових деформацій не спостерігали.

Таблиця 8. Розподіл хворих залежно від наявності ранніх ускладнень після операції з первинного ендопротезування колінного суглоба

Групи хворих	Ранні післяопераційні ускладнення								Відсутні ранні післяопераційні ускладнення		Усього	
	Гематоми		Синовіти		Контрактури		Нестабільність зв'язкового апарату					
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хворі без АНКЕКС	4	2,00	9	4,50	20	10,00	8	4,00	159	79,50*	200	70,17
Хворі з АНКЕКС	14	16,47	12	14,12	10	11,76	9	10,59	40	47,06	85	29,83
Усього	18	6,33	21	7,37	30	10,52	17	5,96	199	69,82	285	100,0

Примітка: * — відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками дослідної групи хворих, у яких відсутні ранні післяопераційні ускладнення.

графію (КТ). При госпіталізації пацієнтам виконують загальний та біохімічний аналізи крові та аналіз на С-реактивний білок. Обстеження починають з вивчення даних анамнезу, включно з виписками та висновками, архівом рентгенограм та аналізів, визначення хронології виникнення больового синдрому. Враховують такі дані, як характер, інтенсивність його за візуально-аналоговою шкалою [16], локалізація больового синдрому та рівень фізичної активності пацієнта до операції, наявність факторів ризику розвитку інфекційних захворювань та будь-яких інвазивних втручань і травм як у перед-, так і у післяопераційному періоді, терміни виникнення існуючого больового синдрому після операції, обсяг отриманого реабілітаційного лікування [17]. Особлива увага приділяється наявності супутніх та інфекційно-запальних захворювань в анамнезі. Далі пацієнтів просять охарактеризувати больові відчуття за низкою параметрів. Беруть до уваги локалізацію, характер, інтенсивність, час виникнення та тривалість, зв'язок з певними рухами та активністю, ефективність застосування нестероїдних протизапальних засобів для усунення больового синдрому та частоту застосування цих препаратів.

Наступним етапом проводиться ретельне клінічне обстеження пацієнтів. Послідовно проводять оцінку опороспроможності кінцівки, ходьби рівною поверхнею, сходами вниз та вгору. Потім досліджують обсяг активних та пасивних рухів у прооперованому суглобі. Також проводять клінічне дослідження поперекового відділу хребта, кульшового та гомілковостопних суглобів, оцінку неврологічного статусу. Оцінюють останні стандартні рентгенограми у прямій та бічній проєкціях порівняно з архівом перед- та післяопераційних рентгенограм. Визначають стабільність фіксації компонентів, наявність ознак остеолізу, адекватність розміру і просторового розташування встановлених компонентів, оцінюють висоту положення надколінка [18–20].

Далі проводять ретельний аналіз КТ-сканування, оцінку положення компонентів в аксіальній площині за технікою, описаною R.A. Berger та співавт. [21, 22]. Після цього приймається рішення щодо необхідності виконання додаткових променевих досліджень, як-от повнорозмірні рентгівівські знімки з навантаженням (weight-bearing full leg standing radiographs) [23, 24] та тангенціальні знімки надколінка (sunrise view) [25]. За

даними літератури, сумарна внутрішня ротація компонентів у діапазоні 3–4° призводить до нахилу надколінка, 5–9° — до підвивиху та понад 10° — до вивиху [26].

Нестабільність після ТЕП-КС може бути зумовлена багатьма факторами, серед яких пізня неспроможність зв'язок, невідповідність згинального та розгинального проміжків, неправильний вибір розміру компонентів чи їх неправильне розташування, розхитування компонентів, втрата кісткової тканини, загальна слабкість м'яких тканин, дисбаланс колатеральних зв'язок, порушення осі кінцівки [27].

Як вказують D.M. Fang та співавт., функціональність та виживання протеза залежать від вирівнювання осі кінцівки [28]. Так, проаналізувавши результати великої кількості первинних протезувань з середнім терміном 6,6 року після операції, виявили статистично значуще збільшення невдач у пацієнтів з вальгусним тібіофemorальним кутом у проміжку 2,4–7,2°. Причинами цього є концентрація напружень як безпосередньо на кісткову тканину, так і через дію продуктів зношення поліетилену, кількість яких значно збільшується внаслідок цих концентрацій. На зношення поліетилену впливає не тільки вирівнювання осі, але й тиск між контактуючими поверхнями стегнового та гомілкового компонентів та механізмом замикання лайнера, а також механізмом замикання між компонентами у зв'язаних протезах з можливістю ротації чи без неї. Також більшість хірургів вважають, що зношення залежить від фізичної активності та надмірної маси тіла [29, 30].

Підсумовуючи дані, отримані при проведенні цього клінічного дослідження, ми визначили, що вірогідними чинниками розвитку нестабільності компонентів ендопротеза колінного суглоба є як безпосередньо пов'язані з пацієнтом (збільшення ІМТ, важкість умов праці, наявність оперативних втручань на колінному суглобі), так і чинники, пов'язані з помилками під час виконання первинного тотального ендопротезування (залишкові деформації колінного суглоба та ранні післяопераційні ускладнення). Урахування та нівелювання цих чинників у подальшому дозволить поліпшити діагностику та лікування цієї тяжкої ортопедичної патології.

Обмеження дослідження. Визначені клінічні чинники АНКЕКС є вірогідними, проте для отримання більш вірогідних результатів необхідно обстеження

більшої вибірки хворих. Крім цього, при проведенні таких досліджень важливо враховувати й інші чинники ризику виникнення АНКЕКС (технічні, пов'язані з імплантом). Важливим є проведення проспективних досліджень на великих когортах осіб з метою оцінки інформативності цих чинників.

Висновки

Вірогідними чинниками АНКЕКС визначені ті, що безпосередньо пов'язані з пацієнтом (збільшення індексу маси тіла, важкість умов праці, наявність оперативних втручань на колінному суглобі), і чинники, пов'язані з помилками під час виконання первинного тотального ендопротезування (залишкові деформації колінного суглоба та ранні післяопераційні ускладнення). Урахування результатів цього дослідження дозволить поліпшити діагностику та лікування асептичної нестабільності колінного суглоба.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при аналізі результатів та написанні даної статті.

Інформація щодо фінансування. Робота виконувалась згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Розробити нові та удосконалити методики діагностики, лікування та реабілітації хворих з нестабільністю компонентів ендопротеза колінного суглоба» (номер державної реєстрації 0106U012408, зі спеціальності «Ортопедія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», термін виконання: 2022–2024 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є Національна академія медичних наук України.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Сулима О.М. — розробка концепції та дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування тексту статті; Калашніков О.В. — обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Підгаєцький В.М. — збір матеріалу, редагування тексту статті; Козак Р.А., Нізапов Т.В. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUP Databases. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). 2008. January 9, 2009. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>.
2. Ong K.L., Lau E., Kurtz S.M., Manly M.T. Risk of subsequent revision after primary and revision total joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010. 468(11). 3070-3076. doi: 10.1007/s11999-010-1399-0.
3. Bozic K.J., Durbhakula S., Berry D.J., Naessens J.M., Rappaport K., Miriam C., Khaled J.S., Rubash H.E. Differences in patient and procedure characteristics and hospital resource use in primary and revision total joint arthroplasty: multicenter study. *J. Arthroplasty.* 2005. 20(7). 17-25. doi: 10.1016/j.arth.2005.04.021.
4. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Or-

gan. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(6). 1697-1707. doi: 10.1002/art.34453.

5. Barrack R.L., Hoffman G.J., Tejeiro W.V., Carpenter L.J. Jr. Surgeon work input and risk in primary versus revision total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 1995. 10. 281-286. doi: 10.1016/s0883-5403(05)80175-5.

6. Ritter M.A., Carr K.D. Revision total joint arthroplasty: dose Medicare reimbursement justify time spent? *Orthopedics.* 1996. 19. 137-139. doi: 10.3928/0147-7447-19960201-08.

7. Hebert C.K., Williams R.E. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin. Orthop.* 1996. 331. 140-145. doi: 10.1097/00003086-199610000-00019.

8. Bozic K., Kurtz S., Lau E., Kevin Ong K., Chiu V., Vail T.P., Rubash H.E., Berry D.J. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin. Orthop.* 2010. 468. 45-51. doi: 10.1007/s11999-009-0945-0.

9. Clarke H.D., Scuderi G.R. Revision total knee arthroplasty: planning, management, controversies and surgical approaches. *Instr. Course Lect.* 2001. 50. 359-365. PMID: 11372334.

10. Mulcahy H., Chew F.S. Current Concepts in Knee Replacement: Complications. *American Journal of Roentgenology.* 2014/ 202/ 76-86. doi: 10.2214/AJR.13.11308.

11. Гайко Г.В., Осадчук Т.І., Заєць В.Б., Підгаєцький В.М., Сулима О.М., Калашніков О.В. Диференційний підхід до ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз залежно від тяжкості ураження. *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* 2017. 2. 59-66.

12. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J. Rheumat.* 1997. 24. 779-781. PMID: 9101517.

13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

14. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині [у 10 кн.]: Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: Навч. посіб., кн. 5. К.: Вища школа, 2003. 350 с.

15. Hofmann S., Seitlinger G., Djahani O., Pietsch M. The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011. 19(9). 1442-1452. doi: 10.1007/s00167-011-1634-6.

16. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011. 63 (11). 240-52. doi: 10.1002/acr.20543.

17. Kornilov N., Lindberg M.F., Gay C., Saraev A., Kuliaba T., Rosseland L.A. et al. Higher physical activity and lower pain levels before surgery predict non-improvement of knee pain 1 year after TKA. *Knee Surg. Sport Traumatol. Arthrosc.* 2018. 26(6). 1698-1708. doi: 10.1007/s00167-017-4713-5.

18. Insall J., Salvati E. Patella position in the normal knee joint. *Radiology.* 1971. 101(1). 101-104. doi: 10.1148/101.1.101.

19. Blackburne J.S., Peel T.E. A new method of measuring patellar height. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1977. 59(2). 241-242. doi: 10.1302/0301-620X.59B2.873986.

20. Behrend H., Graulich T., Gerlach R., Spross C., Ladurner A. Blackburne–Peel ratio predicts patients' out-

comes after total knee arthroplasty. *Knee Surg. Sport Traumatol. Arthrosc.* 2019. 27(5). 1562-1569. doi: 10.1007/s00167-018-5016-1.

21. Berger R.A., Crossett L.S., Jacobs J.J., Rubash H.E. Malrotation causing patellofemoral complications after total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998. (356). 144-153. doi: 10.1097/00003086-199811000-00021.

22. Berger R.A., Crossett L.S. Determining the rotation of the femoral and tibial components in total knee arthroplasty: A computer tomography technique. *Oper. Tech. Orthop.* 1998. 8(3). 128-133. doi: 10.1016/S1048-6666(98)80022-0.

23. Seil R., Pape D. Causes of failure and etiology of painful primary total knee arthroplasty. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011. 19(9). 1418-1432. doi: 10.1007/s00167-011-1631-9.

24. Momoli A., Giarretta S., Modena M., Micheloni G.M. The painful knee after total knee arthroplasty: evaluation and management. *Acta Biomed.* 2017. 88(2S). 60-67. doi: 10.23750/abm.v88i2 -S.6515.

25. Merchant A.C., Mercer R.L., Jacobsen R.H., Cool C.R. Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1974. 56(7). 1391-1396. PMID: 4433362.

26. Жиженкова Т.В., Даниляк В.В., Ключевский В.В., Ключевский В.В. Оценка нестабильности надколенника после тотального эндопротезирования коленного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2015. (2). 24-31. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-2-24-31.

27. Tahmasebi M.N., Amjad G.G., Bashti K. Total Knee Arthroplasty in Severe Unstable Knee: Case Report and Literature Review. *Arch. Bone Jt Surg.* 2017. 5(1). 58-62. PMID: 28271089.

28. Fang D.M., Ritter M.A., Davis K.E. Coronal alignment in total knee arthroplasty: just how important is it? *J. Arthroplasty.* 2009. 23. 39-43. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.034.

29. Gupta S.K., Chu A., Ranawat A.S., Shamin J. Osteolysis after total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2007. 22(6). 787-799. doi: 10.1016/j.arth.2007.05.041.

30. Schmalzried T.P., Shepherd E.F., Dorey F.J. The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. *Clin. Orthoped. Relat. Res.* 2000. 12(381). 36-46. doi: 10.1097/00003086-200012000-00005.

Отримано/Received 20.12.2022

Рецензовано/Revised 02.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2023 ■

Information about authors

O.M. Sulima, MD, PhD, senior researcher of the Department of Orthopedics and Traumatology of Adults, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: sulymaoleksii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1314-8915>

O.V. Kalashnikov, MD, PhD, leading researcher of the Department of Orthopedics and Traumatology of Adults, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kalashnikov26@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1546-2235>

V.M. Pidgaetskyi, MD, PhD, senior researcher of the Department of Orthopedics and Traumatology of Adults, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pidgvm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7304-9145>

R.A. Kozak, physician of the Department of Orthopedics and Traumatology of Adults, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ra.kozak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5132-027X>

T.V. Nizalov, physician of the Department of Orthopedics and Traumatology of Adults, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nizalovtv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8328-0073>

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 accordance with the plan of the research project of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" named "Developing new and improving methods for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with instability of knee endoprosthesis components" (state registration number: 0106U012408, the Orthopedics specialty, branch of knowledge 22 "Health care", implementation period: 2022–2024). The institution financing the research is the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authors' contribution. O.M. Sulima — development of the research concept and design, analysis of the obtained data, editing the text of the article; O.V. Kalashnikov — examination of patients, analysis of the obtained results, statistical processing of data, writing the article; V.M. Pidgaetskyi — collection of material, editing the text of the article; R.A. Kozak, T.V. Nizalov — collection of material, analysis of the obtained data.

O.M. Sulima, O.V. Kalashnikov, V.M. Pidgaetskyi, R.A. Kozak, T.V. Nizalov

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

Some clinical factors of aseptic instability of the knee joint endoprosthesis

Abstract. Background. Conducting clinical studies to determine the factors determining the aseptic instability of knee joint endoprosthesis components is an urgent issue in modern orthopedics. The **aim** of the study was to determine some clinical factors of aseptic instability of knee joint endoprosthesis components. **Materials and methods.** Comprehensive research was conducted on 285 patients who underwent primary knee arthroplasty between 2010 and 2021, including 85 patients with clinical and radiological signs of aseptic instability of knee arthroplasty components (AIKAC). Also, 200 patients made up a control group with no signs of AIKAC instability observed. Clinical research methods included general, and special orthopedic methods of studying local changes in the knee joint. They included measurement of body mass index (BMI), overloading of the knee joint due to work, previous surgical interventions and early postoperative complications of primary arthro-

plasty, and presence of angular deformities in the knee joint. For the clinical assessment of the knee joint of patients after knee arthroplasty, we used our own point assessment of the state of the knee joint. **Results.** It was determined that significant factors for the development of instability of components of the knee joint endoprosthesis are both directly related to the patient (increase in BMI, difficult working conditions, the presence of operative interventions on the knee joint), and factors related to errors during the primary total arthroplasty (residual deformities of the knee joint and early postoperative complications). **Conclusions.** We determined important factors of aseptic instability of the knee joint in the patients after arthroplasty. Taking into account the results of this study will improve the diagnosis and treatment of aseptic instability of the knee joint.

Keywords: knee arthroplasty; aseptic instability; clinical factors

Мартинюк Л.П., Шершун О.І., Мальська Т.Л.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна

Ефективність комбінованого лікування вторинного гіперпаратиреозу у хворих на хронічну хворобу нирок у додіалізному періоді

Резюме. Актуальність. Загальновідомо, що у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) відбуваються порушення мінерального обміну й кісткового ремоделювання, що призводить до ренальної остеодистрофії та її ускладнень, найчастішою причиною яких є вторинний гіперпаратиреоз. **Метою** дослідження було оцінити ефективність комплексного лікування вторинного гіперпаратиреозу у хворих на ХХН у додіалізному періоді з використанням активного метаболіту вітаміну D альфакальцидолу та кверцетину. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 61 хворого з ХХН 3–4-ї ст. віком від 20 до 78 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: 35 хворих отримували комбіновану терапію активними метаболітами вітаміну D і гранулами кверцетину, 26 хворих отримували стандартну терапію карбонатом кальцію. Визначали показники кальцій-фосфорного обміну, активності лужної фосфатази фотокolorиметричним методом, концентрацію паратиреоїдного гормону (ПТГ) — імуноферментним методом. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 5.0 (StatSoft Inc., США). **Результати.** Встановлено, що призначення альфакальцидолу в дозі 0,25–0,5 мкг/д та гранул кверцетину по 1,0 г тричі на добу не лише забезпечувало нормалізацію показників кальцій-фосфорного обміну, корекцію рівня ПТГ, але й справляло виражений анальгезуючий ефект порівняно з хворими, які отримували монотерапію карбонатом кальцію. **Висновки.** Комбіноване лікування з використанням альфакальцидолу та гранул кверцетину у хворих на ХХН у додіалізному періоді сприяє нормалізації кальцій-фосфорного обміну, корекції вторинного гіперпаратиреозу та має анальгезуючий ефект.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; мінерально-кісткові порушення; вторинний гіперпаратиреоз

Вступ

При хронічній хворобі нирок (ХХН) за умови порушення їх функції пацієнти страждають від великої кількості ускладнень, пов'язаних прямо чи опосередковано як зі станом уремії, так і з особливостями патогенетичного лікування. Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу ниркової остеодистрофії, досягнутий останніми роками, ускладнення з боку кістково-суглобового апарату залишаються однією з найважливіших проблем [1]. Ниркова остеодистрофія — це ураження кісткової тканини та порушення кальцій-фосфорного обміну, які розвиваються при захворюваннях нирок унаслідок прогресуючої втрати їх функцій і є проявом мінерально-кісткових порушень, асоційованих з ХХН [2].

Основні прояви порушень кальцій-фосфорного обміну вперше ґрунтовно описані 50 років тому Emerson,

Весман (1945), Hoofst та співавт. (1960), Jones та співавт. (1967). Проте донедавна порушення мінерального й кісткового метаболізму вважали відносно нечастим синдромом хронічної ниркової недостатності (ХНН), оскільки до широкого впровадження в клініку діалізу й трансплантації нирок хворі помирали ще до того, як розвивались тяжкі ураження скелета. Пролонгування ХНН обумовило збільшення частоти уражень опорно-рухового апарату, а проведені дослідження, які встановили тісний зв'язок між порушеннями кальцій-фосфорного обміну, прогресуванням гіперпаратиреозу й смертністю хворих на термінальну ХНН [3], визначили істотне зростання інтересу до вивчення даної проблеми.

Так, у 2003 році робочою групою NKF K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) прийнято цільові рівні показників кальцій-фосфорного обмі-

ну згідно зі стадіями ХХН, а в 2009 році організацією KDIGO® (Kidney Disease Improving Global Outcomes) було введено термін і класифікацію мінеральних та кісткових порушень при ХХН — ХХН-МКП. У дослідженнях останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівні паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцію та фосфору тісно корелюють із зростанням смертності нефрологічних пацієнтів [4–6]. Так, згідно з даними J. Floege, у пацієнтів з ХХН VД стадії, у яких рівень ПТГ перевищує 600 пг/мл, ризик смерті зростає вдвічі порівняно із особами, у яких рівень ПТГ перебуває в цільових межах. З іншого боку, у хворих на ХХН VД стадії, у яких рівень ПТГ є нижчим ніж 75 пг/мл, відмічене зростання ризику смерті на 50 % [3, 7].

Основними проявами метаболічного ураження кісток у хворих на ХНН є остеодистрофія із високим обміном у кістковій тканині, або гіперпаратиреоїдна хвороба кісток, і остеодистрофія з низьким рівнем обміну в кістковій тканині, яка розвивається при низькому, нормальному чи незначно підвищеному рівні ПТГ [8, 9].

Вторинний гіперпаратиреоз є найважливішим фактором, що зумовлює високу частоту кісткової патології при ХНН, оскільки є предиктором розвитку метаболічної хвороби кісток з високим рівнем ремоделювання.

Вторинний гіперпаратиреоз розвивається вже на ранніх стадіях ниркової недостатності при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 60 мл/хв [10, 11].

Однією із основних причин, які призводять до гіперпаратиреозу, є дефіцит активної форми вітаміну D [8, 12, 13]. Прогресування нефросклерозу при ХНН поглиблює порушення процесів гідроксилювання кальцидіолу $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у 1-му положенні, унаслідок чого знижується або цілком пригнічується продукція активної форми вітаміну D_3 — кальцитріолу. Абсолютне чи відносне зниження синтезу кальцитріолу — можливо, найважливіше первинне відхилення від норми — призводить до зменшення всмоктування кальцію в тонкому кишечнику та реабсорбції в нирках і, відповідно, до гіпокальціємії, яка в поєднанні з низькою концентрацією кальцитріолу є потужним стимулятором секреції ПТГ і, як наслідок, розвитку гіперпаратиреозу.

Оскільки ключова роль у розвитку вторинного гіперпаратиреозу при ХНН належить абсолютному дефіциту $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, використання активного метаболіту вітаміну D_3 кальцитріолу та його аналогів є патогенетично обґрунтованим методом корекції гіпокальціємії та гіперпаратиреозу. Основними механізмами їх дії є посилення всмоктування кальцію з кишечника, пригнічення надмірної секреції ПТГ, активація функції остеобластів і темпів кісткового ремоделювання, пригнічення підвищеної кісткової резорбції, поліпшення нервово-м'язової провідності, скорочення та релаксації м'язів, гальмування кістково-резорбтивної дії прозапальних цитокінів і відновлення редукованого апоптозу в процесі ремоделювання кістки (підвищення TGF- β). Існує низка експериментальних і клінічних досліджень переважно щодо двох метаболітів вітаміну D — кальцитріолу та альфакальцидолу. Кальцитрі-

ол ефективніший щодо посилення абсорбції кальцію та фосфору. Проте побічним ефектом кальцитріолу є поглиблення гіперфосфатемії. Активний метаболіт вітаміну D альфакальцидол — $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ вже містить гідроксильну групу в 1-му положенні, що виключає необхідність гідроксилювання його в нирках. Щоб перетворитися в активну форму, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ повинен пройти лише один етап метаболізму — гідроксилюватися в 25-му положенні в печінці за участю 25-гідроксилази.

Призначення пацієнтам з ХНН $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ або $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ приводить до зменшення болю в кістках і м'язах, підвищення рівня кальцію та фосфору, зниження рівнів лужної фосфатази (ЛФ) і ПТГ у сироватці крові, поліпшення якості кісткової тканини. Успішне лікування ренальної остеодистрофії за допомогою $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ або $1\alpha\text{-OH-D}_3$ (у дозі 1–2 мкг/д) залежить від тривалості курсу лікування (не менше ніж 6–12 міс.) і від початкової концентрації в крові кальцію, активності ЛФ, ПТГ, а також наявності діалізної остеомалачії. Ефективність $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ і $1\alpha\text{OHD}_3$ щодо мінералізації кісткової тканини ґрунтується на пригніченні секреції ПТГ і здатності нормалізувати рівень кальцію в крові [13].

При вивченні різних режимів використання альфакальцидолу у 2000 пацієнтів із ХНН [14] було виявлено однакову здатність зменшувати рівень ПТГ, при цьому відсутність істотного впливу на рівень кальцію та фосфору як щоденного безперервного прийому малих доз (0,25 мкг) альфакальцидолу, інтермітуючого режиму пероральної терапії альфакальцидолом (0,5–1,0 мкг через день), так і пульс-терапії препаратом 1 раз на тиждень. Гістомофометричні дослідження, проведені через 6 місяців після початку лікування альфакальцидолом, підтвердили нормалізацію метаболізму кісткової тканини [14, 15]. На сьогодні не існує одностайної думки щодо ефективних схем лікування вторинного гіперпаратиреозу у хворих на хронічну хворобу нирок в додіалізованому періоді, що зумовлює актуальність вивчення цієї проблеми.

Метою дослідження стало порівняння ефективності комплексного лікування вторинного гіперпаратиреозу у хворих на ХНН у додіалізованому періоді з використанням солей кальцію та активного метаболіту вітаміну D альфакальцидолу та гранул кверцетину.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

В одномоментному одноцентровому дослідженні на базі нефрологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні обстежено 61 хворого з ХНН 3–4-ї ст. віком від 20 до 78 років за стандартизованою методикою, загальноприйнятою для нефрологічного хворого.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики Тернопільської обласної клінічної лікарні (протокол № 23 від 11.12.2019 р.). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Методи дослідження

Стадії ХХН визначали згідно з KDIGO (2012) [17]. При обстеженні хворих брали до уваги ступінь болювих відчуттів, загальну слабкість, головний біль, сухість шкіри, свербіж шкірних покривів. Під час вивчення скарг хворих використовували оціночну шкалу, в якій відсутність скарг відповідала 0 балів, мінімальні скарги — 1 балу, скарги середньої інтенсивності — 2 балам, виражені скарги — 3 балам. Інтенсивність болювого синдрому в нижньому відділі спини оцінювали за візуально-аналоговою шкалою в сантиметрах та за рівнем вживання аналгетичних засобів. Оцінку проводили за бальною шкалою: 0 балів — аналгетики та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) не вживаються; 1 бал — вживання аналгетиків або НПЗЗ 1–3 рази на тиждень, 2 бали — вживання аналгетиків або НПЗЗ щоденно; 3 бали — вживання аналгетиків або НПЗЗ кілька разів на день.

З метою дослідження мінерального обміну визначали концентрацію загального кальцію, неорганічного фосфору та магнію в сироватці крові, добову екскрецію кальцію та фосфору із сечею, користуючись фотоколориметричними методиками. Для встановлення активності остеосинтетичних процесів у кістковій тканині визначали активність ЛФ фотоколориметричним методом. Визначення концентрації інтактного ПТГ у сироватці крові (іПТГ) проводили за допомогою набору I-PTH ELISA, використовуючи метод імуоферментного аналізу.

У всіх хворих виявлено ознаки ренальної остеодистрофії з високим рівнем ремоделювання, причиною якої був вторинний гіперпаратиреоз. У крові таких пацієнтів мали місце істотно підвищений порівняно з цільовим значенням рівень ПТГ, гіпокальціємія, гіпокальціурія, гіперфосфатемія, гіпер- або нормомагніємія, збільшена активність ЛФ.

Методи лікування

Тридцять п'яти хворим на ХНН з вторинним гіперпаратиреозом (основна група) з метою корекції кальцій-фосфорного обміну та оптимізації формування кісткової тканини призначали комплексну модифіковану терапію, яка включала активний метаболіт вітаміну D (альфакальцидол), препарати солей кальцію та ізофлавоноїд кверцетин. Така схема лікування, у якій як базисна патогенетична терапія, спрямована на корекцію порушеного кальцій-фосфорного метаболізму, використовуються альфакальцидол і солі кальцію, а ізофлавоноїд кверцетин застосовують як препарат, що впливає на процеси кісткового ремоделювання, з нашої точки зору, дозволяє істотно впливати на клінічні симптоми захворювання й стан кісткової тканини. Запропонований варіант комплексної терапії впливає на основні патогенетичні ланки патологічного процесу й відповідає сучасним уявленням про принципи лікування метаболічних остеопатій.

Дозу активних метаболітів вітаміну D призначали залежно від вихідних рівнів фосфору та кальцію крові, контроль цих показників проводили двічі на місяць.

Якщо рівень фосфору перевищував 1,8 ммоль/л, призначали дієту з обмеженим вмістом фосфатів з розрахунку вмісту елементарного фосфору в раціоні менше ніж 3000 мг на тиждень (400–450 мг/д) і препарати, що зв'язують фосфор, — севеламеру гідрохлорид по 800 мг суворо під час кожного вживання їжі. Таку терапію продовжували до зниження концентрації фосфору менше ніж 1,78 ммоль, після чого призначали модифіковану терапію, яка включала альфакальцидол. Якщо мала місце гіпокальціємія (1,8–2,01 ммоль/л), солі кальцію призначали з розрахунку 1000 мг елементарного кальцію на добу (карбонат кальцію 500 мг під час їжі) одночасно з альфакальцидолом. За умови помірної гіпокальціємії чи нормальної концентрації кальцію та при помірній гіперфосфатемії (1,6–1,7 ммоль/л) призначали 1000 мг елементарного кальцію (по 500 мг двічі на добу). У цілому дозу кальцію розраховували, ґрунтуючись на рекомендації щодо вживання 30 мг/кг кальцій-елемента на добу, з огляду на вживання цього елемента з продуктами харчування [2].

Початкову дозу альфакальцидолу підбирали з урахуванням вихідного рівня фосфору, кальціємії та рівня ПТГ у крові, причому якщо концентрація кальцію перевищувала 2,01 ммоль/л, призначали 0,25 мкг альфакальцидолу через день, при концентрації кальцію 1,8–2 ммоль/л — 0,5 мкг через день, якщо рівень кальцію був нижчим за 1,8 ммоль/л — призначали 0,75 мкг альфакальцидолу через день. Лікування альфакальцидолом здійснювали під контролем визначення концентрацій кальцію, фосфору та ПТГ крові. Якщо рівень кальцію збільшувався до 2,48 ммоль/л, дозу альфакальцидолу зменшували до 0,25 мкг 1 раз на тиждень. У разі виникнення гіперфосфатемії альфакальцидол відміняли, призначали дієту із зменшеним вмістом фосфору та севеламеру гідрохлорид по 800–1600 мг г під час кожного вживання їжі. Таке лікування продовжували до нормалізації концентрації фосфору, після чого знову призначали модифіковану терапію альфакальцидолом і солями кальцію, виходячи з рівнів кальцію та ПТГ у крові.

Результати лікування порівнювали з групою хворих (26 осіб, група порівняння), які отримували лікування карбонатом кальцію в дозі 1000 мг кальцій-елемента на добу. Усім пацієнтам була надана інформація про можливі побічні дії рекомендованих препаратів та отримана їх згода на проведення лікування. Тривалість лікування становила 12 місяців в обох групах хворих.

Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних виконували у програмі Statistica 5.0 (StatSoft Inc., США). Усі дані перевіряли на відповідність нормальному розподілу (за критерієм Шапіро — Уїлка). Оцінку вірогідності відмінностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проводили з використанням критерію Стьюдента. При порівнянні показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, у двох незалежних групах використано U-критерій Манна — Уїтні (MW), для залежних вибірок застосовували критерій Вілкоксона,

для множинного порівняння (3 групи й більше) застосовували аналізи Крускала — Уолліса та Фрідмана. Для порівняння частотних величин використовували χ^2 -критерій Пірсона (Chi-square Pearson). У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували показник вірогідності (p). За критичний рівень приймали значення $p < 0,05$.

Результати

Розподіл хворих за віком, статтю, ступенем порушення функції нирок наведений у табл. 1. Хворі основної групи та групи порівняння не відрізнялись між собою за віком, антропометричними характеристиками, статтю, швидкістю клубочкової фільтрації. У пацієнтів обох груп мали місце характерні клінічні ознаки ренальної остеодистрофії та гіперпаратиреозу.

Хворі обох груп не відрізнялися між собою за структурою причин, що призвели до розвитку ХХН. Найчастішою причиною ХНН був хронічний гломеруло-нефрит — у 30 (83,3 %) пацієнтів основної групи і в 19 (73,1 %) групи порівняння. У 5 осіб (16,7 %) основної групи та в 7 хворих (26,9 %) групи порівняння мав місце хронічний пієлонефрит.

Під впливом модифікованого лікувального комплексу відзначалася позитивна динаміка клінічних проявів хвороби у хворих основної групи (табл. 2).

Як видно з наведених даних, істотно зменшувались больові відчуття в ділянці хребта, м'язах, м'язова слаб-

кість, а також такий прояв вторинного гіперпаратиреозу, як свербіж шкірних покривів. У хворих основної групи суттєво поліпшувався апетит, зменшувалася нудота, тобто мав місце регрес клінічних симптомів уремічної інтоксикації. У пацієнтів групи порівняння не відбувалося істотних позитивних зрушень у клінічній картині захворювання, а деякі симптоми, зокрема біль у м'язах, свербіж шкіри, нудота, мали чітку тенденцію до зростання, що свідчить про прогресування клінічних симптомів вторинного гіперпаратиреозу й уремічної інтоксикації.

Встановлено, що під впливом комплексного лікування вірогідно знижувалась інтенсивність больового синдрому в різних ділянках хребта (грудному й поперековому), чого при призначенні монотерапії карбонатом кальцію не спостерігали. Динаміка зменшення частоти виявлення больового синдрому у хворих основної групи та групи порівняння наведена на рис. 1.

В основній групі кількість хворих, які відмічали зменшення больового синдрому, наростала одночасно зі збільшенням термінів застосування комплексної терапії. При місячному застосуванні як модифікованого лікування, так і стандартної терапії карбонатом кальцію істотних відмінностей частоти виявлення больового синдрому не було ($p > 0,05$), проте через 3, 6 і 12 місяців застосування комплексного лікування мало місце істотне зменшення частоти виявлення болю в нижній ділянці спини у хворих основної групи.

Таблиця 1. Клінічні, антропометричні, вікові характеристики обстежених груп хворих

Показник	Основна група	Група порівняння
Вік, роки	39,50 ± 2,75	43,65 ± 1,84
Чоловіки, абс. (%)	17 (48,6)	14 (53,8)
Маса тіла, кг	73,77 ± 3,90	73,70 ± 2,06
Зріст, см	168,86 ± 2,27	166,50 ± 2,18
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,76 ± 1,26	26,60 ± 1,25
Креатинін крові, ммоль/л	0,484 ± 0,050	0,461 ± 0,028
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	32,28 ± 5,42	34,56 ± 4,26

Примітка: відмінності між групами оцінено з використанням критерію Ст'юдента та χ^2 -критерію Пірсона.

Таблиця 2. Вплив модифікованої та стандартної лікувальних програм на клінічні прояви вторинного гіперпаратиреозу

Показник	Основна група		Група порівняння		P
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Біль у поперековому відділі хребта, см	6,77 ± 0,27	2,63 ± 0,18*	6,60 ± 0,32	5,71 ± 0,39	< 0,01
Біль у грудному відділі хребта, см	6,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5*	6,6 ± 0,7	5,9 ± 0,6	< 0,01
Біль у м'язах, бали	2,04 ± 0,11	0,95 ± 0,08*	2,08 ± 0,18	2,25 ± 0,07	< 0,05
М'язова слабкість, бали	1,68 ± 0,19	0,59 ± 0,13*	1,90 ± 0,14	1,52 ± 0,16	< 0,05
Свербіж шкіри, бали	1,77 ± 0,25	0,50 ± 0,10*	2,05 ± 0,23	2,42 ± 0,16	< 0,05
Біль «у всіх кістках», бали	2,08 ± 0,12	0,86 ± 0,07*	2,50 ± 0,11	2,15 ± 0,16	< 0,05
Зниження апетиту, бали	1,64 ± 0,16	0,36 ± 0,10*	1,85 ± 0,17	2,17 ± 0,17	< 0,05
Нудота, бали	1,54 ± 0,17	0,40 ± 0,14*	1,55 ± 0,23	1,63 ± 0,19	< 0,05

Примітки: * — вірогідна відмінність показників до й після лікування; p — вірогідність відмінностей показників після обох видів лікування; відмінності між групами оцінено з використанням критерію Манна — Уїтні, показники у динаміці — критерію Вілкоксона.

Так, через 3 місяці лікування зменшення болю в поперековій ділянці відмітили 20 (57,1 %) хворих, через 6 місяців — 26 (74,3 %), а через 12 місяців — 30 (85,7 %). У групі порівняння максимальне зменшення частоти больового синдрому в нижній ділянці спини було відмічене через 6 місяців лікування — у 9 (34,6 %) хворих, через 12 місяців зменшення болю в цьому сегменті скелета зберігалось лише у 5 (19,2 %) пацієнтів.

Зменшення інтенсивності й частоти виявлення больового синдрому в нижній ділянці спини у хворих основної групи супроводжувалося зменшенням вживання анальгетиків (табл. 3). Як видно з таблиці, протягом перших 6 місяців під впливом модифікованої схеми терапії мало місце вірогідне зменшення рівня вживання анальгетиків з 1,5 до 0,36 бала (зменшення на 76,0 %, $p < 0,001$). Протягом наступних 6 місяців рівень болю істотно знизився до 0,09 бала (зменшення на 93,3 %, $p < 0,001$).

Індивідуальний аналіз випадків вживання знеболюючих засобів у пацієнтів основної групи показав, що в більшості хворих болі в спині прогресивно зменшувались або зникали повністю, що дало можливість повністю відмовитись від вживання знеболюючих препаратів у 30 (85,7 %) випадках і таким чином уникнути додаткового несприятливого впливу НПЗЗ на ниркову паренхіму. Під впливом стандартного лікування не відмічено вірогідних відмінностей рівнів вживання знеболюючих засобів протягом усього періоду спостереження. Лише 8 (30,8 %) хворим цієї групи вдалося утримуватися від вживання знеболюючих засобів.

Вивчено динаміку показників кальцій-фосфорного обміну під впливом модифікованого та стандартного лікувальних комплексів (табл. 4). Аналіз показників кальцій-фосфорного гомеостазу до та після лікування

виявив позитивну динаміку показників електролітного обміну в основній групі хворих під впливом модифікованого лікувального комплексу. Концентрація загального кальцію вірогідно зростала, а рівень фосфатів істотно зменшувався. Вказана динаміка цих електролітів супроводжувалася вірогідним зменшенням кальцій-фосфорного добутку, рівень якого після завершення лікування досягав рекомендованих значень (нижче ніж $4,4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$), що зменшувало небезпеку метастатичної кальцифікації судинної стінки та тканин. Отримана динаміка показників кальцій-фосфорного обміну супроводжувалася зменшенням інтенсивності кісткового ремоделювання, про що свідчило зниження активності ЛФ крові, яка вважається неспецифічним біохімічним маркером інтенсивності кісткоутворення. Водночас відмічалось вірогідне зменшення концентрації магнію, що опосередковано свідчить про зниження секреції ПТГ парашитоподібною залозою. Екскреція кальцію та фосфору із сечею істотно не змінювалася, незважаючи на проведенне лікування.

Вивчення частотних характеристик показників, які відображають стан кальцій-фосфорного гомеостазу, порівняно з нормальними значеннями виявило наступні закономірності (табл. 5). Через 12 місяців від початку комплексної терапії у двох третин хворих з низьким рівнем загального кальцію та в половини хворих з підвищеною активністю ЛФ спостерігали їх нормалізацію. Рідше спостерігали нормалізацію рівнів фосфору (у 42,9 % хворих). Майже в двох третин пацієнтів основної групи спостерігали зниження рівня ПТГ до цільових значень, у половини (51,4 %) — зменшення активності ЛФ. У групі порівняння позитивна динаміка показників, що вивчалися, спостерігалася лише в поодиноких випадках: зниження ПТГ у 19,2 % пацієнтів, у такої ж кількості хворих мало місце підвищення рівня кальцію, зменшення концентрації неорганічних фосфатів сироватки в 11,5 % випадків. При цьому у жодного хворого не було відмічено зменшення концентрації магнію та нормалізацію активності ЛФ.

Обговорення

У більшості хворих на ХХН розвиваються суттєві порушення мінерально-кісткового обміну вже на ранніх стадіях недуги. Як показали наші дослідження, вторинний гіперпаратиреоз залишається основною причиною виникнення й прогресування змін з боку кістково-суглобового апарату та слугує предиктором формування остеодинтрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання, що узгоджується з даними інших дослідників [10, 11]. Як показує проведений нами ана-

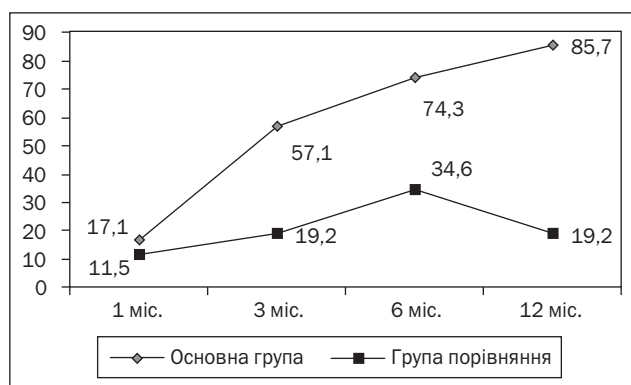


Рисунок 1. Частота зменшення больового синдрому в поперековій ділянці хребта хворих із вторинним гіперпаратиреозом

Таблиця 3. Вплив модифікованої та стандартної терапії на рівень вживання анальгетиків у хворих з вторинним гіперпаратиреозом, бали

Групи	До лікування	6 місяців	p	12 місяців	p
Основна	1,50 ± 0,21	0,36 ± 0,11	< 0,01	0,09 ± 0,0,6	< 0,001
Порівняння	1,45 ± 0,17	1,35 ± 0,21*	> 0,05	1,05 ± 0,17*	> 0,05

Примітки: * — вірогідна відмінність від показника основної групи; p — вірогідність відмінностей порівняно з показниками до лікування; відмінності між групами оцінено з використанням критерію Стьюдента.

ліз клінічних проявів цього захворювання, основними проявами кістково-м'язових порушень у пацієнтів із ХХН є больові відчуття в ділянці хребта, м'язах, м'язова слабкість, а також такий прояв вторинного гіперпаратиреозу, як свербіж шкірних покривів. Під впливом комплексного лікування істотно зменшувалися вертебральний больовий синдром, біль у м'язах, м'язова слабкість, свербіж шкірних покривів. Позитивна динаміка інтенсивності й частоти виявлення больового синдрому в нижній ділянці спини у хворих основної групи супроводжувалася зменшенням вживання анальгетиків. Під впливом стандартного лікування не спостерігалося позитивної динаміки зрушень у клінічній картині захворювання, а деякі з них мали чітку тенденцію до зростання, що свідчить про прогресування клінічних симптомів вторинного гіперпаратиреозу.

Під впливом комплексного лікування з використанням активних метаболітів вітаміну D у поєднанні з препаратами кальцію та кверцетину мала місце позитивна спрямованість показників, які характеризують кальцій-фосфорний обмін, у вигляді нормалізації рівня кальцію, фосфору, ЛФ та зменшення рівня ПТГ до цільових значень. Істотна позитивна динаміка рівнів кальцію та фосфору є, на нашу думку, надзвичайно важливим фактором, оскільки усуває патогенетичну основу для прогресування гіперпаратиреозу, що під-

тверджується виявленою позитивною динамікою рівня ПТГ, концентрація якого вірогідно знижувалася, однак залишалася в межах цільового рівня.

Вірогідне зменшення концентрації магнію, з іншого боку, опосередковано свідчить про зниження секреції ПТГ. Відсутність динаміки в екскреції кальцію та фосфору із сечею ми вважаємо закономірною, оскільки в цій групі переважали пацієнти з тяжким порушенням функції нирок, а отже, вираженим нефросклерозом. Збільшення реабсорбції кальцію та зменшення реабсорбції фосфатів у дистальних відділах канальців нефрона під впливом як гіперсекреції ПТГ, так і проведеного лікування не могло істотно вплинути на підтримання кальцій-фосфорного гомеостазу в цих пацієнтів. Отримані ефекти щодо збільшення рівнів кальціємії, зменшення рівня фосфору в крові досягалися переважно шляхом стимуляції абсорбції іонів кальцію в кишечнику, а також зв'язування фосфатів до нерозчинних комплексів солей у просвіті шлунково-кишкового тракту і зменшення їх всмоктування внаслідок цього.

У групі порівняння мало місце збільшення концентрації кальцію порівняно з вихідними значеннями, однак ці відмінності мали невірогідний характер. Не відбувалося істотних змін у концентрації фосфору, значенні кальцій-фосфорного добутку, який хоч і

Таблиця 4. Динаміка показників кальцій-фосфорного обміну у хворих з вторинним гіперпаратиреозом під впливом лікування

Показник	Основна група			Група порівняння		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Кальцій крові, ммоль/л	1,93 ± 0,04*	2,22 ± 0,04	< 0,01	1,87 ± 0,03*	1,93 ± 0,08*	> 0,05
Фосфор крові, ммоль/л	2,20 ± 0,19*	1,48 ± 0,05*	< 0,01	1,82 ± 0,11*	1,92 ± 0,12	> 0,05
Добуток кальцію та фосфору, ммоль ² /л ²	4,22 ± 0,37*	3,27 ± 0,12*	< 0,05	4,30 ± 0,19*	3,95 ± 0,23*	> 0,05
Магній, ммоль/л	1,01 ± 0,05*	0,84 ± 0,03	< 0,05	1,06 ± 0,07*	1,08 ± 0,05*	> 0,05
Лужна фосфатаза, ммоль/л	2,41 ± 0,14*	1,38 ± 0,07	< 0,01	2,61 ± 0,26*	2,43 ± 0,20*	> 0,05
Кальцій сечі, ммоль/24 год	1,92 ± 0,13*	1,78 ± 0,14*	> 0,05	1,61 ± 0,17*	1,45 ± 0,15*	> 0,05
Фосфор сечі, ммоль/24 год	9,31 ± 0,90*	8,60 ± 0,07*	> 0,05	9,83 ± 0,98*	9,38 ± 0,67*	> 0,05
Паратгормон, пг/мл	521,05 ± 115,60*	173,72 ± 11,25*	< 0,05	468,23 ± 81,66*	345,79 ± 76,89*	> 0,05

Примітки: * — вірогідна відмінність порівняно з групою здорових осіб; p — вірогідність відмінностей у групах до та після лікування; відмінності між групами оцінено з використанням критерію Манна — Уїтні, показники у динаміці — критерію Вілкоксона.

Таблиця 5. Частка змін показників кальцій-фосфорного обміну у хворих з вторинним гіперпаратиреозом під впливом лікування, абс. (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	1	2	3	1	2	3
Кальцій крові	26 (74,3)	2 (5,7)	7 (20,0)	5 (19,2)**	8 (30,8)*	13 (50,0)*
Фосфор крові	15 (42,9)	9 (25,7)	11 (31,4)	3 (11,5)*	18 (69,2)**	5 (19,2)
Магній	10 (28,6)	7 (20,0)	18 (51,4)	0 (0)**	23 (88,5)**	3 (11,5)**
Лужна фосфатаза	18 (51,4)	1 (2,9)	16 (45,7)	0 (0)**	5 (19,2)*	21 (80,8)**
Паратгормон	26 (74,3)	3 (8,6)	6 (17,1)	5 (19,2)**	7 (30,8)*	14 (53,8)**

Примітки: 1 — поліпшення; 2 — погіршення; 3 — без змін; * — p < 0,05; ** — p < 0,01 порівняно з показниками хворих, які отримували монотерапію карбонатом кальцію (порівняння проводили за допомогою аналізу Крускала — Уолліса).

не перевищував верхньої рекомендованої межі, проте в поєднанні з істотною гіперфосфатемією вказував на небезпеку відкладання солей фосфату кальцію в м'яких тканинах. Концентрація магнію та активність ЛФ у процесі лікування істотно не змінювалися. Рівень ПТГ залишався істотно підвищеним.

Отже, у більшості хворих, які отримували стандартну терапію, була відсутня позитивна динаміка показників кальцій-фосфорного обміну. Ускладнень і побічних ефектів при тривалості використання комплексної терапії упродовж 12 місяців у вказаних дозах не відмічено. Ознак гіперкальціємії, незважаючи на застосування великих доз карбонату кальцію, не було виявлено в жодному випадку.

Таким чином, у хворих, які отримували модифіковану терапію, має місце регресування біохімічних ознак вторинного гіперпаратиреозу: збільшення рівня сироваткового кальцію, зниження рівня фосфору, магнію, активності ЛФ, що відображає зниження інтенсивності перебудови кісткової тканини, а також суттєве зниження ПТГ до цільових рівнів.

Використання активних метаболітів вітаміну D і препаратів кальцію в дозах відповідно до стану кальцій-фосфорного обміну запобігало виникненню побічних ефектів терапії та виявило її добру переносимість.

Обмеження дослідження. Отримані нами результати доводять високу ефективність комплексного лікування хворих на ХХН із вторинним гіперпаратиреозом із включенням альфакальцидолу, проте для отримання більш вірогідних результатів необхідне обстеження на більшій вибірці пацієнтів. Крім цього, при проведенні таких досліджень важливо враховувати інші фактори ризику, зокрема менопаузальний статус жінок, попередню терапію глюкокортикоїдами, вплив терапії на мінеральну щільність кісткової тканини та виникнення нових переломів.

Висновки

У хворих із ХНН під впливом комплексного лікування з використанням активного метаболіту вітаміну D у поєднанні з гранулами кверцетину мала місце позитивна спрямованість показників, які характеризують кальцій-фосфорний обмін, у вигляді нормалізації рівня кальцію, фосфору, ЛФ. При застосуванні вказаної модифікованої терапії спостерігалось зменшення біохімічних ознак вторинного гіперпаратиреозу — зменшення рівня ПТГ до цільових значень.

Стандартна монотерапія карбонатом кальцію в загальноприйнятій дозі 1000 мг на добу у більшості хворих не забезпечувала позитивної динаміки клінічних ознак ренальної остеодистрофії, показників кальцій-фосфорного обміну та не запобігала прогресуванню гіперпаратиреозу.

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

Інформація про фінансування. Наукова робота виконувалася в рамках наукової тематики згідно з пла-

ном міжкафедральної науково-дослідної роботи ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Коморбідні стани у клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика та лікування» (номер державної реєстрації 0113U001244). Установою, що фінансує дослідження, є ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *Мартинюк Л.П.* — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; *Шершун О.І.* — статистична обробка, написання тексту, аналіз отриманих даних; *Мальська Т.Л.* — відбір пацієнтів, збір та обробка матеріалу, аналіз даних літературних джерел, написання тексту.

Список літератури

1. Miller P.D. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014 Dec 23. 2. 14044. doi: 10.1038/boneres.2014.44. PMID: 26273531; PMCID: PMC4472138.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2011. 2017 Jul. 7(1). 1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Kidney Int. Suppl.* 2011. 2017 Dec. 7(3). e1. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.
3. Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Druke T., de Francisco A., et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011 Jun. 26(6). 1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219. Epub 2010 Apr 25. PMID: 20466670; PMCID: PMC3107766.
4. Block G.A., Kilpatrick R.D., Lowe K.A., Wang W., Danese M.D. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 Dec. 8(12). 2132-40. doi: 10.2215/CJN.04260413. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24052218; PMCID: PMC3848404.
5. Hruska K.A., Teitelbaum S.L. Renal osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995 Jul 20. 333(3). 166-74. doi: 10.1056/NEJM199507203330307. PMID: 7791820.
6. Moe S., Dreke T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun. 69(11). 1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414. PMID: 16641930.
7. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., Rastogi A., Chong E.M., Gaillard S., et al.; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Sep. 86(3). 638-47. doi: 10.1038/ki.2014.58. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646861; PMCID: PMC4150998.

8. Drüeke T.B. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2018 April 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975>.
9. Levine B.S., Rodríguez M., Felsenfeld A.J. Serum calcium and bone: effect of PTH, phosphate, vitamin D and uremia. *Nefrologia*. 2014. 34(5). 658-69. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12379. PMID: 25259820.
10. Almaden Y., Canalejo A., Hernandez A., Ballesteros E., Garcia-Navarro S., Torres A., Rodriguez M. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1996 Jul. 11(7). 970-6. doi: 10.1002/jbmr.5650110714. PMID: 8797118.
11. Sela-Brown A., Silver J., Brewer G., Naveh-Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *J. Biol. Chem.* 2000 Mar 10. 275(10). 7424-9. doi: 10.1074/jbc.275.10.7424. PMID: 10702317.
12. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Apr. 6(4). 913-21. doi: 10.2215/CJN.06040710. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454719.
13. Pronai W., Rosenkranz A.R., Bock A., Klausner-Braun R., Jäger C., Pendl G., Hemetsberger M., Lhotta K. Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland — the observational TRANSIT Study. *Wien Klin. Wochenschr.* 2017 May. 129(9-10). 317-328. doi: 10.1007/s00508-016-1153-z. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28091752; PMCID: PMC5429358.
14. Schömig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. 15 Suppl. 5. 25-9. doi: 10.1093/ndt/15.suppl_5.25. PMID: 11073271.
15. Goodman W.G., Quarles L.D. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008 Aug. 74(3). 276-88. doi: 10.1038/sj.ki.5002287. Epub 2007 Jun 13. PMID: 17568787.
16. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013. 3. 3. doi: 10.1038/kisup.2012.75.

Отримано/Received 25.11.2022

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2023 ■

Information about authors

L.P. Martynyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine; e-mail: lili_marty@ukr; <https://orcid.org/0000-0003-0870-2720>

O.I. Shershun, Head of Neuroses Department of Communal Enterprise "Ternopil Regional Psychoneurological Hospital", Ternopil, Ukraine; e-mail: o_dyachan@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-2732-6302>

T.L. Malska, Researcher of the Department of Internal Medicine 3, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine; e-mail: tetyanamalska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9308-3065>

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 project was carried out within the framework of scientific topics according to the plan of interdepartmental research work of the SIHE "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine" named "Comorbid conditions in the clinic of internal diseases and the practice of a family doctor: predictors of development, early diagnosis, prevention and treatment" (state registration number 0113U001244). The institution financing the research is the SIHE "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine".

Authors' contribution. L.P. Martynyuk — research concept and design, analysis of the obtained data, proofreading; O.I. Shershun — statistical processing, text writing, analysis of the obtained data; T.L. Malska — selection of patients, collection and processing of material, analysis of literature data, text writing.

L.P. Martynyuk, O.I. Shershun, T.L. Malska

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine

The efficacy of combined treatment of secondary hyperthyroidism in pre-dialysis chronic kidney disease patients

Abstract. Background. It is well known that chronic kidney disease (CKD) patients develop mineral and bone disturbances which lead to the development of renal osteodystrophy and its complications. Secondary hyperthyroidism is the main reason for the development of mineral and bone disorders in these patients. **The purpose** of the study was to evaluate the efficacy of combined therapy with Alfacalcidol and Quercetin in the treatment of secondary hyperthyroidism in pre-dialysis CKD patients. **Materials and methods.** 61 patients with CKD 3 and 4 stages aged 20–78 years were included in the study. Patients were divided into 2 groups: 35 patients received combined treatment with Alfacalcidol and Quercetin granules, and 26 patients received standard treatment with calcium carbonate. Indices of calcium, phosphorus, magnesium, and alkaline phosphatase were analyzed by photocolometry method

and parathyroid hormone (PTH) by immune assay method. Statistical analysis was performed in the Statistica 5.0 program (Stat-Soft Inc., USA). **Results.** It was shown that intake of Alfacalcidol (0,25–0,5 mcg daily) and Quercetin granules 1.0 g three times per day provided normalization of calcium-phosphorous homeostasis, correction of hyperthyroidism but also has pronounced analgesic effect as compared with patients receiving monotherapy with calcium carbonate. **Conclusions.** Combined treatment with Alfacalcidol and Quercetin granules in predialysis CKD patients with secondary hyperthyroidism leads to calcium and phosphorus metabolism normalization, correction of secondary hyperthyroidism, and has an analgesic effect.

Keywords: chronic kidney disease; mineral and bone disorders; secondary hyperthyroidism

D.G. Rekalov, I.O. Daniuk
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The positive effect of JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of primary Sjögren's syndrome: a clinical case

Abstract. Primary Sjögren's syndrome (pSS, Sjögren's disease) is a systemic autoimmune disease which develops in previously healthy individuals and characterized by damage to exocrine glands, mainly lacrimal and salivary glands, with gradual formation of their secretory insufficiency and various systemic manifestations. According to EULAR recommendation (2019) therapeutic management of pSS bases on symptomatic treatment of sicca syndrome and broad-spectrum immunosuppression for systemic manifestations. The perspective group for the treatment of autoimmune disease is Janus kinase inhibitors, which can block the signals from biologically active molecules (interferons, erythropoietins and cytokines) and providing a response to these target cell signals. Therefore, the use of JAK inhibitors in patients with pSS requires clinical confirmation of effectiveness. The article described the clinical case of the positive effect of tofacitinib with methotrexate combination in the treatment of patient with pSS. A 55-year-old female with sicca syndrome (confirmed by Schirmer's test), arthralgia, low-grade fever, weight loss and a positive test for the detection of specific antibodies (SS-A/Ro > 240 units/ml, SS-B/La 94 units/ml) was diagnosed with pSS. The total score of EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) was 9 (activity grade II). The treatment included symptomatic methods of sicca syndrome correcting (replacement therapy with artificial tear preparations and chewing gums with xylitol) in combination with immunosuppressive therapy. The addition of tofacitinib 5 mg twice daily to methotrexate (10 mg weekly) has been shown to significantly reduce disease activity after 6 months of treatment (ESSDAI = 0).

Keywords: primary Sjögren's syndrome; Janus kinase inhibitor; tofacitinib; clinical case

Introduction

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease which characterized by damage to exocrine glands, mainly lacrimal and salivary glands, with gradual formation of their secretory insufficiency and various systemic manifestations. Primary Sjögren's syndrome (pSS) develops in previously healthy individuals, unlike secondary Sjögren's syndrome, which can accompany a some of autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis) [1].

The spectrum of the disease manifestations extends from specific autoimmune disorders to a systemic process and is also associated with an increased risk of B-cell lymphoma, because B-cell activation is a consistent immunoregulatory abnormality [2]. Activation of B-cells leads to production of various autoantibodies. Anti-Ro and anti-La antibodies can be detected previous to the clinical onset of pSS [3], anti-nuclear antibodies are the most frequently detected autoantibodies, anti-Ro/SS-A are the most specific, and cryoglobulins and hypocomplementaemia are the main prognostic markers [4].

bulins and hypocomplementaemia are the main prognostic markers [4].

The main histomorphological feature includes lymphocytic and plasma cells infiltration of salivary, lacrimal and other exocrine glands — bronchial, intestinal, vaginal [5]. This process leads to sicca syndrome, which is the combination of dryness of the eyes (xerophthalmia), oral cavity (xerostomia), pharynx, larynx and/or vagina [6]. Xerostomia leads to secondary problems like oral candidiasis, dental carries and periodontal disease [7, 8]. Photosensitivity, chronic irritation and destruction of the corneal epithelium and ocular infections may be consequence of xerophthalmia. The most frequent systemic manifestations include lymphadenopathy, splenomegaly, myalgia, myositis, arthralgia, arthritis, skin vasculitis [9].

According to EULAR recommendation (2019) therapeutic management of pSS bases on symptomatic treatment of sicca syndrome and broad-spectrum immunosuppression for systemic manifestations [10, 11]. Unfortunately, there

are not enough clinical trials, which demonstrated the benefit of efficacy and safety of any immunosuppressive agent. Therefore, it is necessary to search for the new pathogenic targets and more personalized therapeutic approach based on genetic, clinical, and immunological characteristics.

The perspective group for the treatment of autoimmune disease is Janus kinase (JAK) inhibitors. The function of JAK is to transmit signals from biologically active molecules (interferons, erythropoietins and cytokines) and providing a response to these target cell signals. JAK inhibitors administration leads to suppression of JAK-1, JAK-3 (to a lesser extent JAK-2 and tyrosin-kinase-2) which is accompanied by anti-inflammation effect [12, 13]. Currently, JAK inhibitors are included in international guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis [14, 15], psoriatic arthritis (tofacitinib, upadacitinib) [16] and ulcerative colitis (tofacitinib) [17]. The clinical cases of pSS in which tofacitinib have used as immunosuppressive agent are episodic, so each case must be considered with clinical interest and collect for further modification of treatment guidelines.

Case report

A 55-years-old female with complains of dryness of the eyes, oral cavity, pain and morning stiffness in the small joints of the hands and left hip joint, low-grade fever, weight loss. The symptoms of sicca syndrome bothered the patient for a year. Low-grade fever, pain and morning stiffness for 1 hour in the joints appeared a month before visiting to rheumatologist. The patient also noted a weight loss of 5 kg during the last 3 months, not caused by diet and discomfort in the parotid areas. Physical examination revealed bilateral enlargement of tonsillar lymph nodes up to 1 cm. Signs of synovitis of the affected joints were not diagnosed, therefore complaints from the joints were considered as arthralgia. Laboratory findings: rheumatoid factor 25.5 IU/ml, C-reactive protein < 0.3 mg/l, antinuclear antibodies 1 : 1000, SS-A/Ro > 240 units/ml, SS-B/La 94 units/ml, antibodies to cyclic citrullinated peptides < 20.0 IU/ml and negative result for detection of hepatitis C and HIV. The patient underwent an MRI of the hands to rule out rheumatoid arthritis (as cause of morning pain, stiffness in the small joints and increase of rheumatoid factor) and osteoarthritis (as a cause of arthralgia). The indicated diagnoses were not confirmed. Among the available methods for diagnosing sicca syndrome, Schirmer's test was performed (OS = 1 mm, OD = 1 mm).

Based on the recommendations of the American College of Rheumatology (2016) was diagnosed pSS [18]. The patient had manifestations of sicca syndrome lasting more than 3 months, confirmed by the Schirmer's test (1 point), specific SS-A/Ro antibodies (3 points) and the absence of signs of another autoimmune disease or evidence of HIV/hepatitis C infection. The EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) was performed for assessing the disease activity with the definition of 12 domains [19]. The score of constitutional domain was 3 (included low-grade fever and weight loss up to 10 %), lymphadenopathy and lymphoma domain — 4 (bilateral enlargement of tonsillar lymph nodes up to 1 cm), glandular domain — 0

(enlargement of salivary glands was not detected during physical examination), articular domain — 2 (arthralgia), cutaneous — 0, pulmonary — 0, renal — 0, muscular — 0, hematological — 0, biological — 0, peripheral and central nervous system domain — 0. The total score was 9, which indicated the II degree of activity. The final diagnosis was primary Sjögren's syndrome, chronic course, II degree of activity (ESSDAI = 9).

The therapy was based on EULAR recommendation of pSS treatment [11]. The patient was prescribed replacement therapy with artificial tear preparations, and non-pharmacological methods (chewing gums without sugar with xylitol) for the correction of xerostomia. Methotrexate was prescribed in a dose of 10 mg weekly orally as an immunosuppressive agent, based on articular manifestations. To reduce the activity of the disease, the patient took 6 mg of methylprednisolone for 2 months with gradual withdrawal. NSAIDs recommended as rescue medication. After 6 months of treatment was observed a slight decrease of sicca syndrome manifestations, normalization of body weight, but complaints of moderate pain in the joints and low-grade fever persisted. According to the patient, the symptoms of the disease returned after some time after withdrawal of methylprednisolone. The Schirmer's test showed minimal positive effect (OS = 2 mm, OD = 2 mm). The score of constitutional domain of ESSDAI was 3 (low-grade fever), lymphadenopathy and lymphoma domain — 4 (enlargement of the right tonsillar lymph node up to 1 cm), glandular domain — 0, articular domain — 2 (arthralgia), cutaneous domain — 0, pulmonary — 0, renal — 0, muscular — 0, hematological — 0, biological — 0, peripheral and central nervous system domain — 0. The total score was 9, which indicated to the activity grade II.

Based on the results of the assessment of disease activity, we decided to correct the treatment. Due to the progress in the study of the effectiveness of JAK inhibitors in rheumatological pathology in recent years, the patient was offered off-label treatment with tofacitinib 5 mg twice daily in combination with methotrexate 10 mg weekly. Before starting therapy, potential risks from the use of this group of drugs, which have not yet been included in the official recommendations of leading expert groups, were discussed with the patient. After that, the patient signed the consent for off-label therapy. The patient also received methylprednisolone 6 mg per day orally for 1 month with gradual discontinuation. Recommendations for symptomatic treatment of sicca syndrome have not changed.

After 6 months of treatment, the patient's complaints about joint syndrome practically stopped (was not disturbed for more than 4 weeks) and the manifestations of sicca syndrome became much less. According to the patient, after withdrawal of methylprednisolone, her condition did not worsen. The score of constitutional domain of ESSDAI was 0, lymphadenopathy and lymphoma domain — 0, glandular domain — 0, articular domain — 0, cutaneous domain — 0, pulmonary — 0, renal — 0, muscular — 0, hematological — 0, biological — 0, peripheral and central nervous system domain — 0. The total score was 0 — absence of disease activity. The following changes were established: SS-A/Ro

160 U/ml, SS-B/La 28 U/ml, which indicated a decrease of immunological activity. The Schirmer's test (OS = 6 mm, OD = 4 mm) also showed the clinical improvement. There were no side effects from combined therapy with methotrexate and tofacitinib.

Discussion

The absence of standardized guideline for the treatment of pSS needs searching for the new clinical ways of influence. The aim of the pSS therapy is to reduce clinical symptoms, decrease clinical and immunological activity and prevent lymphoid proliferation with the development of lymphoproliferative diseases [10, 20]. According to EULAR recommendations (2019), correction of sicca syndrome may include non-pharmacological (grade I) and pharmacological methods (grade II), depending on the severity of manifestations and complications. In most cases, the choice of an immunosuppressive agent depends on the leading clinical syndrome and the degree of disease activity. Thus, short-term use of glucocorticoids (GC) is an effective means of reducing the degree of glandular proliferation, in case of systemic manifestations of the disease or in the form of sparing therapy in combination with cytostatics. But the long-term use of GCs is associated with the development of side effects and insufficient evidence base for the prevention of disease progression [11, 21]. The lack of head-to-head studies comparing the efficacy and safety profile of immunosuppressive agents (leflunomide, methotrexate, azathioprine, mycophenolate, cyclophosphamide) does not permit a recommendation on the use of one agent over another, except when patient characteristics or comorbidities are considered with respect to the safety profile. The use of B-cell targeted therapy in patients with pSS is advisable in cases of refractory, severe course of the disease [11]. In the presented clinical case, manifestations of sicca syndrome were combined with articular symptoms, constitutional disorders, and the absence of severe organ damage. Methotrexate is recommended in case with articular involvement [21], so the choice was stopped on this cytostatic drug. To quickly reduce the activity of the process, methylprednisolone was prescribed for 2 months with gradual withdrawal. After 6 months of the therapy, the patient showed the absence of disease activity dynamics (ESSDAI = 9).

The results of research in recent years have demonstrated the significant effectiveness of JAK inhibitors in patients with rheumatological diseases. The discovery of the pathogenetic links of pSS with the involvement of autophagy mechanisms and the participation of cytokines, such as the family of interferons (IFN) [22, 23], tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL) 1 β [24], IL-6 [25], IL-10 [26], IL-17 [27], IL-23 [28] became the impetus for research the effectiveness of JAK inhibitors in patients with pSS.

One of mechanism which induces inflammation is deficiency of autophagy and is associated with accumulation of JAK-STAT components [29]. Altered homeostasis of salivary gland epithelial cells in pSS could be the initiating factor that leads to inflammation, secretory dysfunction and autoimmunity. Barrera M.J. et al. have demonstrated that labial salivary gland epithelial cells of pSS patients have an

inverse correlation in the expression of autophagy proteins and components of the JAK-STAT pathway, evidenced by decreased ATG5 expression and high IL-6 and IFN- γ expression levels and with JAK-STAT pathway activation (pSTAT1 and pSTAT3) [30]. They have showed the improvement of mitochondrial morphology under tofacitinib treatment in submandibular glands of a murine model of pSS and suggest a potential use of this agent in mitochondrial alterations associated with inflammation [31, 32]. Author made a conclusion that tofacitinib acting as an anti-inflammatory agent may reduce the inflammation caused by altered autophagy in pSS patients.

Another randomized clinical trial demonstrated the effectiveness of the topical form of tofacitinib in the correction of ophthalmic manifestations of pSS, which was associated with a decrease in the expression of HLA-DR in conjunctival cells and infiltration by CD11+ cells and a decrease in the content of TNF, IL-23, and IL-17 in the cornea [33].

In 2021, the National Institute of Dental and Craniofacial Research (USA) started a randomized, placebo-controlled phase Ib-IIa clinical trial to study the safety of tofacitinib in patients with pSS, which will end in 2023, and the results will be published in 2024. So, the interest in studying the effectiveness and safety of tofacitinib in patients with pSS is constantly increasing, therefore the clinical evidence base is growing.

Thus, the effect of tofacitinib in patients with pSS is realized through several pathogenetic pathways and provides a positive clinical response. In the described clinical case, addition of tofacitinib to methotrexate provided a reliable reduction of clinical and immunological activity of disease. At the time of the creation of EULAR recommendation (2019), the evidence base regarding the effectiveness and safety of JAK inhibitors in patients with pSS was insufficient, therefore the JAK inhibitors group was not recommended by the EULAR experts. But medicine does not stand still, and in the last few years there have been studies (including randomized ones) that have demonstrated the effectiveness of JAK inhibitors in patients with pSS. We believe that in the next recommendations of the EULAR/ACR expert group, JAK inhibitors will be indicated as one of the recommended for the treatment of pSS.

Conclusions

Treatment of primary Sjögren's syndrome should be comprehensive, include non-pharmacological and pharmacological methods of sicca syndrome correction and be combined with immunosuppressive therapy. A combination of methotrexate 10 mg weekly with tofacitinib 5 mg twice daily may be recommended as cytostatic therapy for reducing the disease activity.

References

1. Manfrè V., Cafaro G., Riccucci I. et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020 Jul-Aug. 38, Suppl. 126(4). 10-22.
2. Jonsson R., Brokstad K.A., Jonsson M.V., Delaieu N., Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syn-

- drome — classification criteria and biomarkers. *Eur. J. Oral Sci.* 2018. 126(1). 37-48. doi: 10.1111/eos.12536.
3. Jonsson R., Theander E., Sjostrom B., Brokstad K., Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA.* 2013. 310(17). 1854e5. doi: 10.1001/jama.2013.278448.
 4. Fayyaz A., Kurien B.T., Scofield R.H. Autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2016. 42(3). 419-34. doi: 10.1001/jama.2013.278448.10.1016/j.rdc.2016.03.002.
 5. Dinescu Ș.C., ForȚofoiu M.C., Bumbea A.M., Ciurea P.L., Busuioc C.J., Mușetescu A.E. Histopathological and immunohistochemical profile in primary Sjögren's syndrome. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2017. 58(2). 409-417.
 6. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H.M., Alexander E.L., Carsons S.E., Daniels T.E., Fox P.C., Fox R.I., Kassan S.S., Pillemer S.R., Talal N., Weisman M.H.; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002 Jun. 61(6). 554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
 7. Daniels T.E., Silverman S. Jr, Michalski J.P., Greenspan J.S., Sylvester R.A., Talal N. The oral component of Sjogren's syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1975. 39. 875-85. doi: 10.1001/jama.2013.278448.10.1016/0030-4220(75)90108-5.
 8. Tapper-Jones L., Aldred M., Walker D.M. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjogren's syndrome. *J. Clin. Pathol.* 1980. 33. 282-7. doi: 10.1001/jama.2013.278448.10.1136/jcp.33.3.282.
 9. Both T., Virgil A.S.H. Dalm, Martin P. van Hagen, Paul L.A. van Daele. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness — from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int. J. Med. Sci.* 2017. 14. 191-200. doi: 10.1001/jama.2013.278448.10.7150/ijms.17718.
 10. Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Stone J.H., Sisó A., Bosch X. Treatment of primary Sjogren's syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010. 304. 452-60. doi: 10.1001/jama.2013.278448.10.1001/jama.2010.1014.
 11. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Bombardieri S. et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79. 3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
 12. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017. 16(12). 843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
 13. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017. 77(5). 521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
 14. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79(6). 685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
 15. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(7). doi: 10.1002/art.41752.
 16. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79(6). 700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
 17. Nwaogu A., Bond A., Smith P.J. Guideline review: tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis — NICE guidance. *Frontline Gastroenterol.* 2020. 12(2). 133-6. doi: 10.1136/flgastro-2020-101502.
 18. Shibovki C.H., Shibovki S.C., Seror R. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology.* 2017. 69(1). 35-45. doi: 10.1002/art.39859.
 19. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zeron P. et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015. 1. e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
 20. Alunno A., Leone M.C., Giacomelli R., Gerli R., Carubbi F. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front. Med. (Lausanne).* 2018. 5. 102. doi: 10.3389/fmed.2018.00102.
 21. Fox R.I., Fox M.C., Gottenberg J.E., Dorner T. Treatment of Sjogren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology.* 2021. 60. 2066-2074. doi: 10.1093/rheumatology/kez142.
 22. Imgenberg-Kreuz J., Sandling J.K., Almlof J.C. et al. Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjogren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(11). 2029-2036. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208659.
 23. Ronnblom L. The type I interferon system in the etio-pathogenesis of autoimmune diseases. *Ups. J. Med. Sci.* 2011. 116(4). 227-37. doi: 10.3109/03009734.2011.624649.
 24. Fox R.I., Kang H.I. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1992 Aug. 18(3). 517-38.
 25. Grisius M.M., Bermudez D.K., Fox P.C. Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1997. 24(6). 1089-91.
 26. Anaya J.M., Correa P.A., Herrera M., Eskdale J., Gallagher G. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J. Rheumatol.* 2002 Sep. 29(9). 1874-6.
 27. Katsifis G.E., Rekkas S., Moutsopoulos N.M., Pillemer S., Wahl S.M. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *American Journal of Pathology.* 2009. 175. 1167-77. doi: 10.2353/ajpath.2009.090319.
 28. Cuong Q. Nguyen, Min H. Hu, Yi Li, Stewart C., Peck A.B. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in hu-

mans and mice. *Arthritis Rheum.* 2008. 8(3). 734-43. doi: 10.1002/art.23214.

29. Harris J., Lang T., Thomas J.P.W., Sukkar M.B., Nabar N.R., Kehrl J.H. Autophagy and inflammasomes. *Mol. Immunol.* 2017. 86. 10-5. doi: 10.1016/j.molimm.2017.02.013.

30. Barrera M.J., Aguilera S., Castro I. Tofacitinib counteracts IL-6 overexpression induced by deficient autophagy: implications in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. 60(4). 1951-1962. doi: 10.1093/rheumatology/keaa670.

31. Barrera M.J., Aguilera S., Castro I. et al. Dysfunctional mitochondria as critical players in the inflammation of autoimmune diseases: potential role in Sjogren's syn-

drome. *Autoimmunity Reviews.* 2021. 20(8). 102867. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102867.

32. Barrera M.J., Castro I., Carvajal P. Tofacitinib decreases inflammatory markers and mitochondrial damage in salivary glands of a murine model of Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2022. P0S0455. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2110.

33. Stevenson W., Sadrai Z., Hua J. et al. Effects of topical Janus kinase inhibition on ocular surface inflammation and immunity. *Cornea.* 2014. 33(2). 177-83. doi: 10.1097/ICO.000000000000019.

Received 26.12.2022

Revised 29.01.2023

Accepted 30.01.2023 ■

Information about authors

D.G. Rekalov, MD, PhD, Professor, Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>.

I.O. Daniuk, PhD, Assistant at the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: daniuk.inna.alex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4596-5709>.

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 authors declared no financial support.

Authors' contribution. D.G. Rekalov — concept and design of the study, critical revising, final approval; I.O. Daniuk — acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article.

Рекалов Д.Г., Данюк І.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Позитивний ефект ЯК-інгібітору тофацитинібу в лікуванні первинного синдрому Шегрена: випадок із клінічної практики

Резюме. Первинний синдром Шегрена (пСШ, хвороба Шегрена) — системне автоімунне захворювання, що розвивається в попередньо здорових осіб та характеризується ураженням ендокринних залоз, переважно слізних і слинних, із поступовим формуванням їх секреторної недостатності й різними системними проявами. Згідно з рекомендаціями EULAR (2019), основними методами лікування пСШ є симптоматична терапія проявів сухого синдрому та застосування різних імуносупресивних агентів залежно від конкретного клінічного випадку. Перспективною при лікуванні автоімунних захворювань є група інгібіторів янус-кінази (ЯК-інгібіторів), механізм дії яких полягає в блокуванні ферменту янус-кінази, що відповідальна за реакцію клітин-мішеней на зовнішні сигнали від біологічно активних молекул (інтерферони, еритропоєтини та цитокіни) і забезпечує протизапальний ефект. Тому дослідження ефективності ЯК-інгібіторів у хворих на пСШ є актуальним та потребує клінічного підтвердження. У статті представле-

но клінічний випадок позитивного впливу тофацитинібу в комбінації з метотрексатом у лікуванні пацієнтки із пСШ. У хворої 55 років із проявами сухого синдрому (підтвердженого пробою Ширмера), артралгією, субфебрилітетом, схудненням та позитивним тестом на специфічні антитіла (SS-A/Ro > 240 ОД/мл, SS-B/La 94 ОД/мл) було діагностовано пСШ. Згідно з індексом ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index), активність хвороби до початку терапії була II ступеня (ESSDAI = 9). Лікування хворої включало симптоматичні методи корекції сухого синдрому (замісна терапія препаратами штучної сльози й жувальні гумки без цукру з ксилітом) та прийом імуносупресивних агентів. Продемонстровано, що додавання тофацитинібу 5 мг двічі на добу до терапії метотрексатом (10 мг щотижня) забезпечувало вірогідне зменшення активності хвороби через 6 місяців лікування (ESSDAI = 0).

Ключові слова: первинний синдром Шегрена; інгібітори янус-кінази; тофацитиніб; клінічний випадок

Осядла Е.С.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Переваги неденатурованих колагенів у лікуванні ушкоджень та захворювань суглобів. Досягнення та перспективи

Остеоартроз (ОА) — серйозна медико-соціальна проблема, обумовлена значною поширеністю цієї патології серед населення, істотними економічними збитками внаслідок зниження і втрати працездатності хворих, значними витратами на лікування і реабілітацію. Тенденція до старіння населення в усьому світі призводить до того, що кількість хворих з остеоартрозом неухильно зростає. За даними епідеміологічних досліджень встановлено, що від остеоартрозу страждає 10–12 % дорослого населення, у половини осіб, старших від 50 років, мають місце його клінічні і/або рентгенологічні симптоми. У віці понад 70 років рентгенологічні ознаки ОА знаходять у 90 % жінок і 80 % чоловіків. ОА характеризується високою частотою зниження працездатності, інвалідизацією у 8–21 % випадків і значним зниженням якості життя, що обумовлено больовим синдромом, обмеженням свободи пересування і втратою функціональної активності, а часом і здатності до самообслуговування.

Усе це обумовлює необхідність здійснення профілактики й надання своєчасної, ефективної і безпечної медичної допомоги пацієнтам із цим захворюванням. З доповіддю «Колаген у лікуванні ушкоджень та захворювань суглобів. Досягнення та перспективи» виступив доктор медичних наук, професор кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар ортопед-травматолог Тарас Миколайович Омельченко.

На сьогодні дослідження альтернативних підходів до лікування пацієнтів з остеоартрозом є актуальною проблемою. Це пояснюється тим, що немає фармакологічних препаратів, які мають доведену ефективність при лікуванні цього захворювання і можуть змінювати його перебіг, відновлюючи структуру суглобового гіалінового хряща.

Патогенез остеоартрозу є складним, багатоланковим, первинно-дегенеративним, при цьому спостерігається прогресуюче руйнування міжклітинного матриксу гіалінового суглобового хряща, а саме молекул протеогліканів і колагенових волокон. При цьому клітинні елементи суглобового хряща через свої

структурні й функціональні особливості мають низьку метаболічну активність і не здатні повною мірою відновлювати елементи міжклітинного матриксу. Тому остеоартроз характеризується поступовим прогресуючим перебігом, і без якісного, патогенетично обґрунтованого лікування він закінчується руйнуванням усіх елементів суглобів, втратою функції, що супроводжується значним больовим синдромом і погіршенням якості життя.

У нормі 50–70 % сухого залишку суглобового хряща становить колаген II типу. Він підтримує тривимірну міцність хряща, утримує агрегани і протидіє силам розтягнення, що діють на хрящ. Зниження синтезу колагену II типу і глікозаміногліканів, включно з гіалуроновою кислотою, — це стартова патогенетична причина розвитку остеоартрозу. Розміри молекул протеогліканів зменшуються, вони поглинають воду, але не можуть міцно її утримувати. Надлишкова вода поглинається колагеном, він набухає і розволокнюється, що призводить до втрати еластичності хряща і зниження його резистентності до навантажень. Тому при остеоартрозі так важливо збільшити синтез колагену II типу в хрящах. Також важливо відновити синтез колагену I типу у зв'язках суглобів, сухожиллях, фіброзних кільцях міжхребцевих дисків, оскільки даний вид колагену є їх основою і забезпечує міцність та еластичність. Потрібно знати, що при остеоартрозі одночасно порушується синтез як колагену II типу — в хрящах, так і колагену I типу — в зв'язках, і це не тільки зменшення продукції колагену, це більш небезпечно — синтез відповідних даних тканині типів колагену, наприклад, у зв'язках починає збільшуватись синтез колагену не I, а II типу, і така зв'язка поступово втрачає еластичність, а суглоб — гнучкість. Ось чому відновлювати синтез колагенів необхідно комплексно, у хрящах — поліпшувати синтез колагену II типу, а у зв'язках — I типу.

Для поліпшення функціонального стану суглобів у світі широко застосовуються різноманітні речовини колагену, в основному як біологічно активні дієтичні добавки або нутрієнти. При цьому потрібно чітко ро-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Осядла Емілія Станіславівна, доцент, кафедра внутрішньої медицини 3, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018; e-mail: emiliosyadla@gmail.com

For correspondence: Osiadla Emiliia Stanislavivna, Associate Professor, Department of Internal Medicine 3, National Pirogov Memorial Medical University, Pirohiv st., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018; e-mail: emiliosyadla@gmail.com

зуміти, у чому відмінність їх дії, які переваги застосування має кожний тип колагену. Що потрібно знати: існують дві різні форми колагену — гідролізований і неденатурований. Гідролізований колаген — це колаген, термічно або хімічно розщеплений до менших за розміром молекулярних ланцюжків і амінокислот, переважно проліну й оксипроліну, це джерело амінокислот для побудови різних типів колагену, у нього відсутня біологічно активна дія, оскільки зруйновані тривимірні колагенова спіраль та активні епітопи.

Неденатуровані колагени (НК) I і II типу — це біологічно активні колагени, вони мікросегментовані до частинок розмірами 200–300 нм зі збереженням своєї потрійної спіралі та активних епітопів. Завдяки збереженню потрійної спіралі — складної, жорсткої структури, яка не руйнується під впливом травних ферментів, неденатуровані колагени мають хондропротекторну дію, взаємодіючи з рецепторами на поверхні імунних клітин пееерових бляшок кишечника і запускаючи механізм оральної толерантності.

Феномен оральної толерантності полягає в зниженні рівнів надмірної імунної атаки на власні колагени організму і поліпшення синтезу колагену. При вживанні неденатурованих колагенів відбувається зниження рівнів інтерлейкінів запалення: IL-1, IL-6, макрофагального білка запалення MIP-1 β , зменшення пошкодження і розпаду колагену як у хрящах, так і у зв'язках суглобів. Також відбувається збільшення рівнів про-

тизапального інтерлейкіну IL-10 і трансформуючого фактора росту (TGF- β), необхідних для активації синтезу колагену: збільшується синтез колагену II типу в хрящах, I типу — у м'яких тканинах суглобів, еластину, синовіальної рідини, хондроїтину й глюкозаміну.

Відмінності між I і II типами неденатурованих колагенів:

— НК I типу забезпечує найбільш швидкий хондропротекторний ефект на відміну від глюкозаміну, хондроїтину, неденатурованого колагену 2-го типу, який проявляється вже через 7–10 днів. Він зменшує розпад колагену II типу в хрящах; збільшує синтез колагену I типу у зв'язках, сухожиллях і фіброзних кільцях міжхребцевих дисків, зміцнює їх, сприяє поліпшенню еластичності, що може відігравати особливу роль у профілактиці протрузій, загоєнні травматичних пошкоджень зв'язок; поліпшує синтез колагену III типу в шкірі, тим самим зменшує розвиток стрій (розтяжок) і сприяє кращому загоєнню ран. Дозволений до застосування дітям із 6 років;

— НК II типу має більш потужний хондропротекторний ефект, ніж глюкозамін і хондроїтин, що виявляється вже на 30-й день прийому, збільшує синтез колагену II типу в хрящах суглобів шляхом поліпшення їх колагенової структури, зменшує розволокнення хряща. На відміну від глюкозаміну і хондроїтину цей ефект продовжує збільшуватися і після 3 місяців вживання НК II типу.

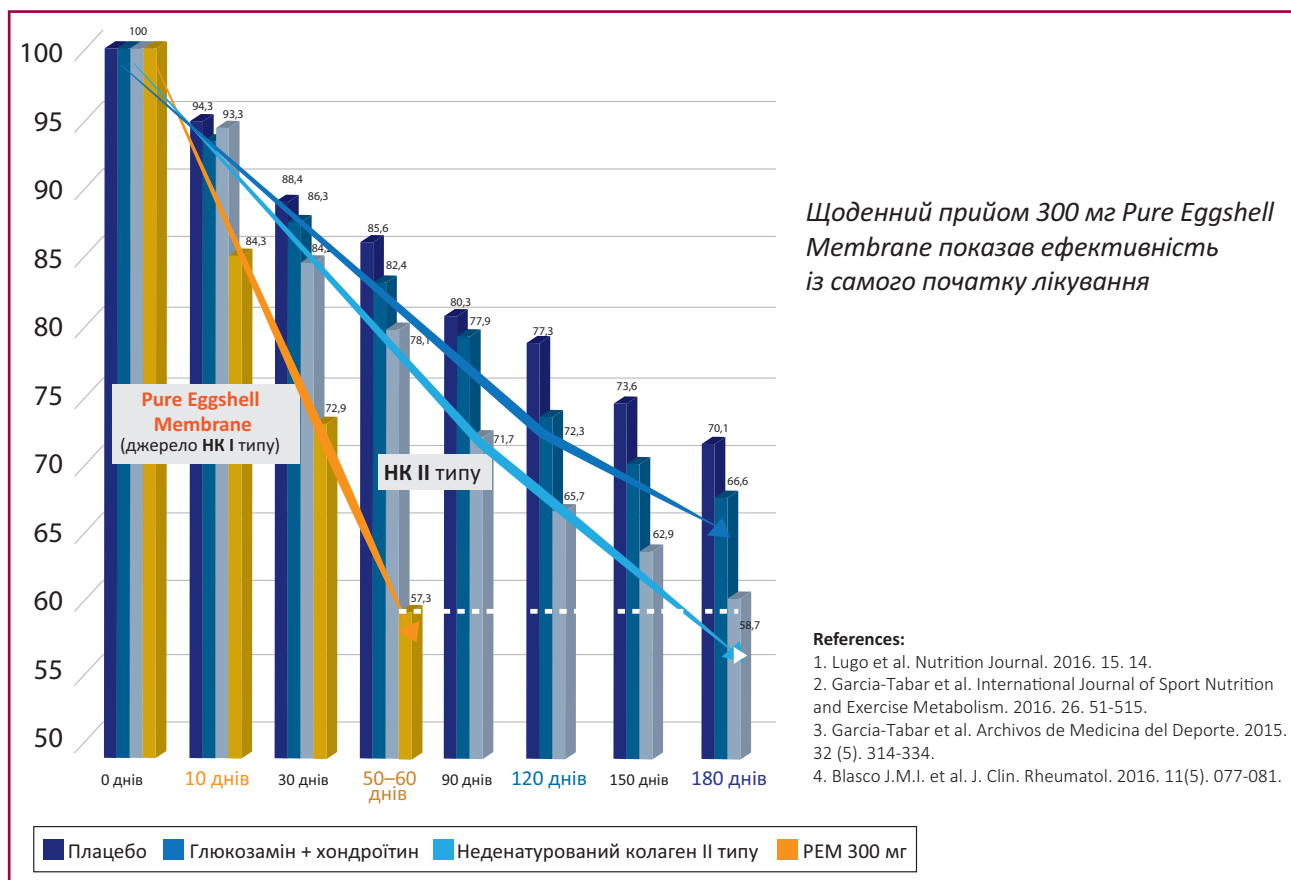


Рисунок 1. Порівняння швидкості знеболювання при застосуванні різних хондропротекторів при остеоартриті (за шкалою WOMAC)

ЛОКОГЕН

Допоможи суглобам рухатись!



Неденатурований
колаген II типу **40 мг**

Метилсульфонілметан
(MSM) **500 мг**

Босвелія пильчата,
екстракт (*Boswellia serrata*) **100 мг**

Для здоров'я хряща та суглобів.

1 таблетка на добу



PEMOVО ПЛЮС

Неденатурований колаген II типу + I типу
(PEM)

Куркума, мартінія

Для здоров'я хряща та зв'язок.

Для швидкої дії.

1 таблетка на добу



PEMOVО

Неденатурований колаген I типу

Для здоров'я зв'язок та сухожилць.

Дієтичні добавки Локоген, Пемово плюс, Пемово не можуть замінити повноцінного і збалансованого раціону харчування. Перед застосуванням слід проконсультуватися з лікарем. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. Повна інформація про дієтичні добавки Локоген, Пемово плюс, Пемово, в тому числі і застереження щодо споживання, міститься в інструкціях з використання. Не є лікарськими засобами. За додатковою інформацією звертайтеся до представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Каземира Малевича, 86-Д, м. Київ, 03150, тел. (044) 597 14 47.

Приймають неденатуровані колагени курсами від 2 до 6 місяців на рік, по 1 таблетці на добу, запиваючи достатньою кількістю води.

Неденатурований колаген I типу. Pure Eggshell Membrane (PEM), нативна мембрана підшкаралупної оболонки курячого яйця, є джерелом біологічно активного колагену I типу — до 38 %; колагену V типу, еластину, глюкозаміну, хондроїтину, десмозину, ізодесмозину та близько 500 інших біологічно активних речовин (Hincke et al., 2000).

У порівняльному дослідженні Lugo et al. (2016), яке було проведено серед спортсменів з проявами остеоартрозу і больовим синдромом у суглобах, було показано, що призначення препарату на основі PEM зменшує рівень болю в суглобах швидше, ніж неденатурований колаген 2-го типу, і в 3 рази швидше, ніж глюкозамін з хондроїтином. Зменшення рівня болю на 20 % при застосуванні 300 мг PEM було зафіксоване вже через 10 днів, а максимальний хондропротекторний ефект досягався через 2 місяці застосування, що на 4 місяці швидше від аналогічного ефекту глюкозаміну і хондроїтину (рис. 1).

Швидкість хондропротекторного ефекту PEM лабораторно підтверджується зниженням розпаду колагену II типу хряща на 17,2 % уже через 7 днів (Sakkas et al., 2007).

У дослідженні Ruff et al., проведеному у 2009 році, доведено, що PEM забезпечує збільшення діапазону рухів і поліпшує функцію суглобів за 5–7 днів.

Ефективність хондропротекторної дії PEM підтверджується проведеними дослідженнями серед пацієнтів з ОА та спортсменів з надмірними навантаженнями на зв'язки і суглоби. У подвійному сліпому дослідженні (Gil-Quintana et al., 2018) за участю суб'єктів, які страждали від остеоартриту, було показано, що прийом 300 мг PEM забезпечує швидке зменшення больового дискомфорту вже з 3-го дня, який продовжував знижуватися протягом періоду лікування.

Важливою перевагою PEM як джерела НК I типу є поліпшення показників розгинання в колінних суглобах, зменшення жорсткості ахіллового сухожилля і поліпшення його еластичності.

У дослідженні Aguirre et al. (2017) було доведено, що 300 мг PEM на добу справляє захисну дію на суглоби, що проявлялося поліпшенням показників розгинання в колінних суглобах, зменшенням жорсткості ахіллового сухожилля і поліпшенням його еластичності. Дослідження дії 300 мг PEM при остеоартриті в спортсменів на основі стандартизованих методів, схвалених міжнародними організаціями (із застосуванням шкал WOMAC, DASH), дало статистично значущі результати — уже через 10 днів щоденного вживання 300 мг PEM були помітні позитивні ефекти: загальне поліпшення функціонального стану суглобів — на 36 %, після 50 днів — на 68 %.

Схожі хондропротекторні ефекти PEM при остеоартриті були отримані і серед пацієнтів старших вікових груп (Blasco et al., 2016). Результати дослідження продемонстрували, що щоденне вживання 300 мг PEM протягом 50 днів зменшує біль у суглобах більше ніж на 40 %, зменшує скутість суглобів на 60 % і збільшує

еластичність ахіллового сухожилля на 48 % порівняно з групою плацебо.

Короткострокові ефекти PEM при болі в суглобах були доведені в дослідженні Gil-Quintana et al. (2018). При призначенні хворим на остеоартроз 300 мг PEM на добу спостерігалось зменшення болю на 23 % і збільшення функції суглобів на 26 % уже через 7 днів.

Дозування PEM 500 мг ефективніше поліпшує функцію суглобів, ніж 300 мг.

У дослідженні 2009 року (Ruff K.J. et al.) у пацієнтів з ОА і болем середнього ступеня в суглобах при застосуванні більшої дози PEM — 500 мг/добу частка зменшення рівня загального болю через 7 днів досягла 25,8 %, зменшення болю при згинанні в суглобах — 43 %, збільшення діапазону рухів і згинання в суглобах — 27,8 %. Через 1 місяць застосування PEM 500 мг ці показники становили 72,5; 75,9 і 43,7 % відповідно. Це свідчить про прискорення ефекту від збільшення дози PEM з 300 до 500 мг на добу.

Переконливі дані щодо швидкої хондропротекторної дії PEM 500 мг були отримані в дослідженні 2018 року (Ruff K.J. et al.), що було проведено серед жінок з остеоартрозом у постменопаузі при застосуванні більшої дози PEM 500 мг/добу порівняно з плацебо. Результати дослідження показали безсумнівні переваги PEM 500 мг: на 4-й день збільшилась гнучкість у суглобах, на 7-й день зменшилися дискомфорт і скутість у суглобах, на 8-й день поліпшилось відновлення після болю в суглобах, спричиненого фізичним навантаженням. Крім того, через 7 днів маркер деградації колагену хряща СТХ II знизився на 17,2 % порівняно з плацебо. Автори дослідження дійшли висновку, що PEM при ОА забезпечує швидкий хондропротекторний ефект, знижує рівень болю і скутості вже через 7–10 днів (рис. 2, 3).

В Україні представником PEM (джерело неденатурованого колагену I типу) 500 мг є препарат Пемово у вигляді дієтичної добавки («Асфарма»), 30 таблеток на 30 днів терапії, і комплекс Пемово плюс — комбінація PEM 300 мг з 40 мг неденатурованого колагену II типу, 50 мг екстракту куркуми і 110 мг мартинії.

Перевагами застосування Пемово є швидка і комплексна захисна дія на суглоби, зокрема поліпшення синтезу колагену I типу у зв'язках, ахіллових сухожиллях, фіброзних кільцях міжхребцевих дисків, червоних зонах колінних менісків, а також більш виражене сповільнення деградації колагену II типу в хрящах порівняно з глюкозаміном і хондроїтином (рис. 2).

Рекомендована доза Пемово для дорослих і дітей від 6 років — 1 таблетка на добу незалежно від приймання їжі протягом 2–3 місяців декілька разів на рік. За потреби і за рекомендаціями лікаря тривалість курсу застосування Пемово може бути подовжена до 6 місяців.

Неденатурований колаген II типу має потужнішу хондропротекторну дію, ніж глюкозамін і хондроїтин, оскільки поліпшує синтез колагену II типу і сприяє зменшенню його розволокнення. Виробляється з хряща кіля курчати.

D.C. Crowley et al. порівнювали ефективність комбінації хондроїтин + глюкозамін і неденатурованого

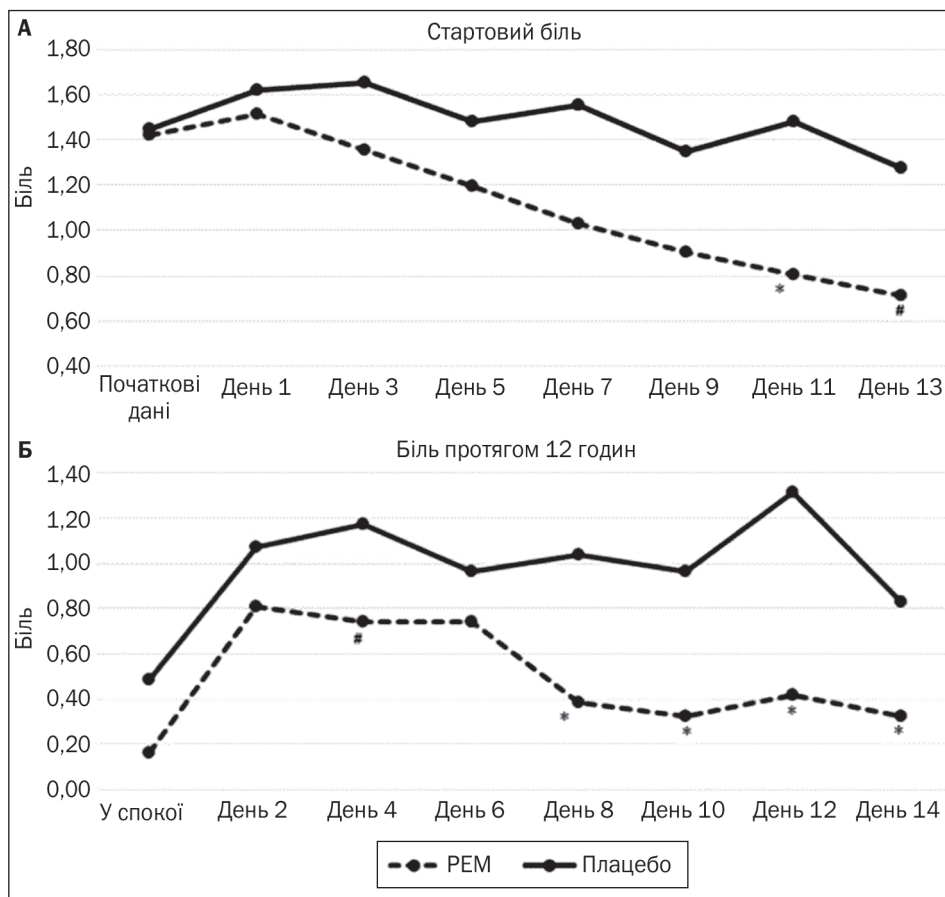


Рисунок 2. Графік зменшення болю при призначенні PEM 500 мг/добу пацієнтам з ОА

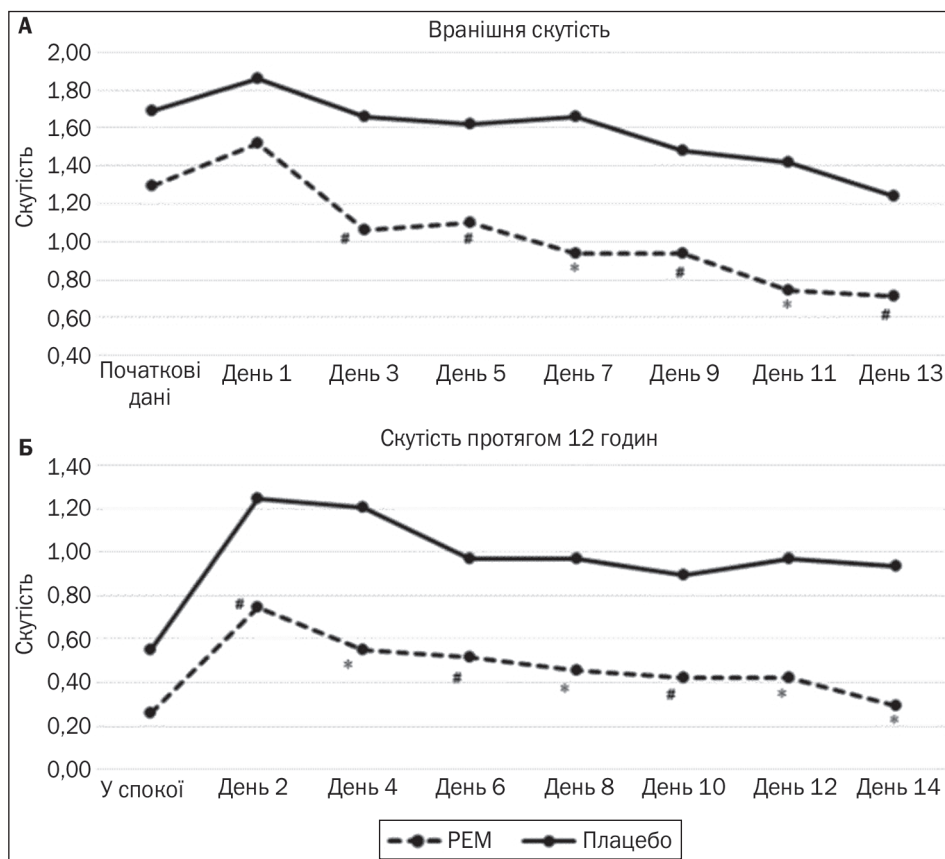


Рисунок 3. Графік зменшення скутості при призначенні PEM 500 мг/добу пацієнтам з ОА

колагену II типу у 52 хворих на остеоартрит. Їх рандомізували на дві групи. Протягом 3 місяців перша група отримувала 40 мг/добу неденатурованого колагену II типу, друга — 1200 мг/добу хондроїтину сульфату з 1500 мг/добу глюкозаміну хлориду. Було доведено, що щоденний прийом капсул з 40 мг неденатурованого колагену II типу протягом 90 днів може призводити до більш значущих змін показників, ніж при застосуванні комплексу глюкозаміну і хондроїтину. У групі осіб, які отримували неденатурований колаген II типу, було зареєстровано зниження больового/функціонального індексу Лекена на 70 % більше, ніж у групі пацієнтів, які отримували хондроїтин і глюкозамін (20 vs 6 %). Зниження індексу вираженості ОА за шкалою WOMAC становило 33 %, тоді як у групі, яка застосовувала хондроїтин і глюкозамін, — лише 14 %, зниження болю за візуально-аналоговою шкалою — 40 і 15,4 % відповідно. Отже, у пацієнтів з ОА неденатурований колаген II типу діє ефективніше на 70 %, ніж комбінація глюкозаміну й хондроїтину.

В іншому дослідженні було виявлено, що прийом неденатурованого колагену II типу в 6 разів ефективніше знижує потребу в нестероїдних протизапальних препаратах (НПЗП), ніж глюкозамін + хондроїтин, уже в 1-й місяць лікування (рис. 4): додаткове знеболювання парацетамолом не знадобилося 69,2 % пацієнтів з ОА із групи колагену і тільки 11,5 % хворих із групи глюкозамін + хондроїтин.

У 2017 році Vagi et al., вивчаючи здатність неденатурованого колагену II типу запобігати руйнуван-

ню суглобового хряща на мишачих моделях посттравматичного ОА, отримали результати, які довели, що застосування неденатурованого колагену II типу відразу після травми може поліпшити механічну функцію колінного суглоба й уповільнити дегенерацію суглобового хряща. У групі осіб, які отримували неденатурований колаген II типу, на гістологічних зрізах хряща великогомілкової кістки із забарвленням сафраніном було зареєстровано зменшення втрати хряща й 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 неденатурованого колагену II типу розміри остеофіту були значно меншими.

Дані дослідження, проведеного у 2021 році в Україні (Яременко О.Б. і співавт.), підтверджують, що неденатурований колаген II типу ефективно знижує маркер деградації колагену II типу через 1 місяць застосування і досягає 5,6 % зниження через 3 місяці (рис. 5). Це повільніше, ніж при застосуванні РЕМ, але швидше, ніж при призначенні глюкозаміну й хондроїтину.

Для прискорення хондропротекторного ефекту неденатурованого колагену II типу часто його комбінують з екстрактами босвелії чи куркуми, ці лікарські рослини дають один з найшвидших за розвитком хондропротекторний ефект. При цьому в босвелії хондропротекторний ефект швидший і потужніший, ніж у куркуми (рис. 6).

В Україні неденатурований колаген II типу представлений біологічно активним комплексом для зміцнення здоров'я суглобів Локоген.

До складу Локогену входить 40 мг неденатурованого колагену II типу, який необхідний для поліпшення колагенової структури суглобового хряща, його зміцнення, поліпшення пружності, зменшення розволокнення. Ін-

шими компонентами Локогену є метилсульфанілметан (МСМ) 500 мг, що виявляє антиоксидантні властивості, блокує синтез простагліцинів запалення, поліпшує відновлення м'язів після фізичних навантажень, тому що нейтралізує пошкоджуючий вплив молочної кислоти на м'язові волокна. Додаткові 100 мг екстракту босвелії зубчастої (*Boswellia serrata*) пришвидшують і потенціюють хондропротекторну дію НК II типу, оскільки в босвелії одна з найшвидших захисних дій на хрящ (рис. 6). У сукупності всі компоненти Локогену пришвидшують, підсилюють і доповнюють дію один одного. Локоген призначають дорослим по 1 таблетці на добу курсами по 2–3 місяці декілька разів на рік. Локоген рекомендований згідно з інструкцією до застосування не тільки для поліпшення здоров'я й еластичності хряща, але й для легшення стану в післяопераційний і посттравматичний періоди при пошкодженнях суглобів, що обумовлено властивостями його компонентів збільшувати синтез колагену II типу в хрящі, забезпечувати зміцнення і захист хряща від розволокнення, справляти антиоксидантний і протизапальний ефекти, більш потужні, ніж при застосуванні глюкозаміну і хондроїтину.

В Україні є комплекс, що містить комбінацію неденатурованих колагенів I і II типів. Це Пемово плюс.

Пемово плюс поєднує в собі переваги обох типів колагену: швидкість хондропротекторної дії та поліпшення синтезу колагену I типу у зв'язках і ахіллових сухожиллях за рахунок 300 мг РЕМ; посилення синтезу колагену II типу в хрящах, зменшення їх розволокнення, збільшення їх пружності й міцності за рахунок наявності в складі 40 мг неденатурованого колагену II типу. Також додано 50 мг екстракту куркуми для максимального прискорення хондропротекторної дії та посилення протизапальної дії, що особливо актуально під час гострого періоду запалення: при загостренні остеохондрозу, ревматоїдного артриту (як комплексна терапія з НПЗП). Четвертим важливим компонентом Пемово плюс є 110 мг екстракту мартинії, що посилює на 41 % синтез хондроїтину і глюкозаміну природним шляхом, без ризику підвищення рівнів цукру крові, на відміну від комплексу глюкозаміну і хондроїтину.

Хондропротекторні властивості мартинії запашної (*Harpagophytum procumbens*) обумовлені дією активних речовин (гарпагофітум), що пригнічують утворення медіаторів деструкції хряща IL-1 β і TNF- α , а також гальмують активність матриксних металопротеїназ, які руйнують хрящ.

У дослідженнях А. Haseeb et al. (2017) і А. Serrano et al. (2018) було виявлено, що гарпагофітум активує формування колагенового матриксу хряща, посилює синтез хондроїтину на 41 % і глікозаміногліканів — на 38 %. При цьому мартинія не тільки гальмує процеси руйнування внутрішньосуглобового хряща, але й сприяє відновленню його колагенової структури.

Призначаючи неденатуровані колагени для поліпшення здоров'я суглобів, часто починають з Пемово плюс протягом 1 місяця (особливо при остеоартриті) з подальшим переходом на Пемово чи Локоген залежно від того, де більше потрібно посилити синтез колаге-

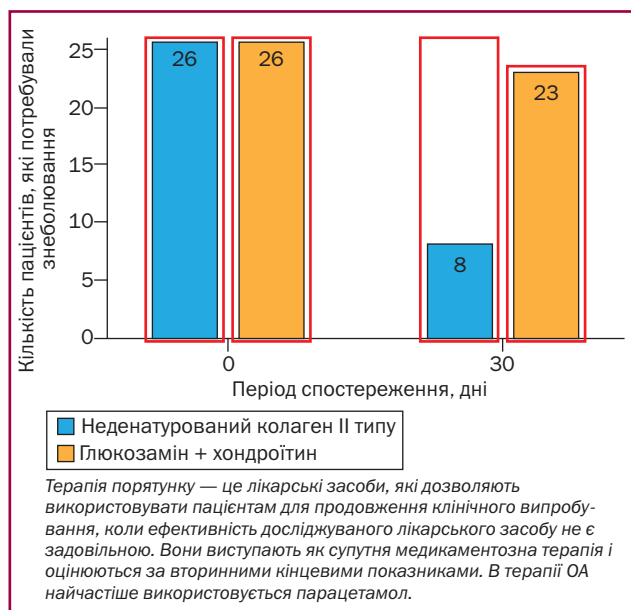


Рисунок 4. Кількість пацієнтів, які потребували знеболювання, у групі неденатурованого колагену II типу та групі глюкозамін + хондроїтин

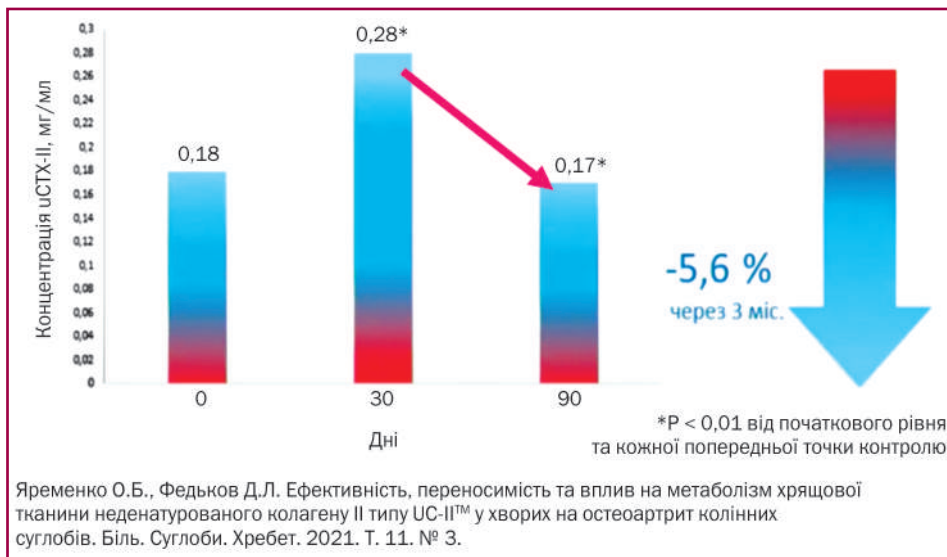


Рисунок 5. Динаміка рівня uCTX-II при прийомі колагену II типу. Вірогідне зниження рівня маркера деструкції хряща — uCTX-II на 5,6 % через 3 місяці

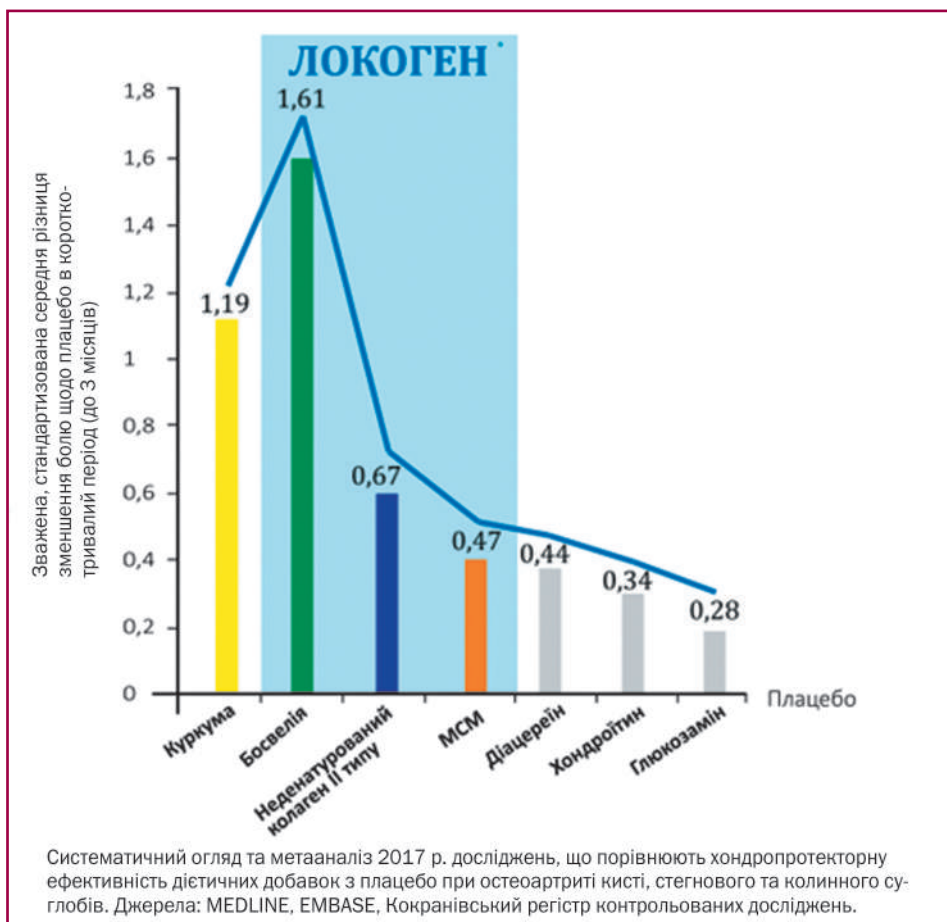


Рисунок 6. Неденатурований колаген II типу, босвелія та MSM швидше зменшують біль та скутість, ніж глюкозамін та хондроїтин

ну — у хрящі чи зв'язках. При одночасному пошкодженні і хряща, і зв'язок суглобів чи хребта доцільно призначати Пемово плюс по 1 таблетці на добу курсами 2–3 місяці декілька разів на рік. Пемово плюс рекомендований з 12 років.

і їх поєднань) є ефективним і сучасним інструментом в арсеналі лікарів-травматологів, ревматологів, сімейних лікарів для збереження й відновлення здоров'я суглобів, тривалого поліпшення їх функцій для більш якісного і повноцінного життя пацієнтів. ■

При загостренні остеоартрозу хондропротектори слід призначати з нестероїдними протизапальними препаратами, які мають швидку знеболюючу і протизапальну дію. На сьогодні одним з таких препаратів є Мажезик-Сановель, який містить 100 мг флурбіпрофену. Флурбіпрофен зменшує біль вже через 30 хв, оскільки за потужністю знеболювання 100 мг флурбіпрофену прирівнюються до 20 мг морфіну, але без звикання і побічних дій, властивих морфіну. Механізм дії флурбіпрофену полягає в тому, що він, блокуючи циклооксигеназу-2, додатково збільшує рівень бета-ендорфіну в спинному мозку, тим самим різко перериває проходження больової імпульсації від місця запалення до больових аналізаторів у центральній нервовій системі. Мажезик-Сановель швидко знімає набряк і запалення, ефективна протизапальна дія флурбіпрофену (Мажезику) виявляється вже на 2-гу добу, що в 3,5 рази швидше, наприклад, від дії диклофенаку. Але у флурбіпрофену є ще одна важлива особливість: на відміну від переважної більшості НПЗП флурбіпрофен (Мажезик-Сановель) не порушує синтез колагену в хрящах і зв'язках, а також сприяє зміцненню кісткової тканини, загоєнню переломів. Рекомендована доза прийому препарату Мажезик-Сановель — по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 5–10 днів.

Використання хондропротекторів нового покоління Локогену, Пемово, Пемово плюс (неденатурованих колагенів I і II типів

Калашніков А.В., Літун Ю.М., Ставінський Ю.О.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Результати одновиросткового ендопротезування колінного суглоба

Резюме. Актуальність. Серед методів хірургічного лікування ранніх стадій медіального гонартрозу все частіше використовується одновиросткове ендопротезування колінного суглоба (ОЕКС). Збільшення кількості ОЕКС медіального відділу підтверджується даними різних національних реєстрів. **Мета дослідження:** вивчити функціональні результати ОЕКС та проаналізувати ускладнення на різних етапах післяопераційного періоду. **Матеріали та методи.** Вивчено результати оперативного лікування 29 пацієнтів у період з 2016 по 2021 р. Оцінку функції колінного суглоба та якості життя пацієнтів проводили з використанням шкал опитувальників Knee Scoring System (KSS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) до операції та через 3, 6, 9, 12, 18 міс. після її виконання. Оцінку функціонального стану пацієнтів за KSS та WOMAC вираховували у відсотках від максимально можливої суми балів за кожною шкалою. **Результати.** Поліпшення якості життя та функціонального стану зареєстровано в період від 3 до 18 міс., отримано поліпшення показників KSS (79,4 %, $p = 0,03$), WOMAC (27,1 %, $p = 0,02$) порівняно зі станом до оперативного втручання (32,3 та 73,6 % відповідно). Відзначена негативна кореляція між індексом маси тіла й функціональним результатом ($R = -0,7$; $p = 0,03$). У післяопераційному періоді виявлено ускладнення у 3 пацієнтів, з яких одному хворому виконано ревізійне оперативне втручання, а двом проводили консервативне лікування. **Висновки.** ОЕКС дозволяє досягти поліпшення якості життя та функціонального стану вже на ранніх термінах (від 3 до 18 місяців) після операції. Удосконалення операційної техніки, аналіз помилок та регулярне виконання хірургом операцій ОЕКС дозволять поліпшити результати та мінімізувати кількість ускладнень. Одновиросткове ендопротезування є операцією вибору для пацієнтів з ізольованим ураженням лише одного з відділів колінного суглоба, яка дозволяє зберегти досить високий рівень фізичної активності.

Ключові слова: остеoarтроз колінного суглоба; одновиросткове ендопротезування

Вступ

Остеoarтроз колінного суглоба (ОА КС) посідає провідну позицію за частотою виникнення серед усіх уражень суглобів. За тяжкістю перебігу захворювання перебуває на другому місці після коксартрозу [1, 2]. Остеoarтроз колінного суглоба (гонартроз) відмічають у кожної п'ятої людини на планеті. Схильність до розвитку цієї недуги особливо мають особи віком старше від 40 років, і, як зазначається при цьому, у жінок захворюваність майже в 2 рази вища, ніж у чоловіків. За статистикою, у світі гонартроз відмічають у 7–22 % осіб [3, 4].

Перший досвід часткової артропластики колінного суглоба припадає на початок 1970-х років. Надалі якість імплантатів та хірургічна техніка поліпшувалися, що дозволило досягти результатів, порівнянних з результатами тотального ендопротезування. Деякі автори розглядають одновиросткове ендопротезування колінного суглоба (ОЕКС) як альтернативний метод

порівняно з тотальним ендопротезуванням колінного суглоба або коригуючою остеотомією [5].

За даними австралійського реєстру, частка одновиросткового ендопротезування у структурі всіх ендопротезувань колінного суглоба у 2018 р. становила 9,3 %. За період з 2003 до 2018 р. відзначена тенденція до деякого зниження частоти виконання ОЕКС, а потім до підвищення (за останні три роки на 5 % щорічно). Загалом частота ОЕКС неухильно зростає. Велике зацікавлення хірургів-ортопедів ОЕКС підтверджується даними реєстрів інших країн. Так, за даними шведського реєстру ендопротезування, у 2018 р. частка ОЕКС становила 8,3 % від тотальних ендопротезувань колінного суглоба, при цьому також відмічена тенденція до збільшення кількості виконаних ОЕКС з кожним роком [6, 7].

Збільшення частоти ізольованих ушкоджень медіального відділу колінного суглоба, удосконалення методів діагностики, інструментарію та методик ім-

лантації дозволяють застосовувати малоінвазивне оперативне лікування, власне яким є ОЕКС [8].

Мета дослідження: оцінити ранні функціональні результати ОЕКС та проаналізувати ускладнення на різних етапах післяопераційного періоду.

Матеріали та методи

Популяція

Ретроспективно проведено аналіз оперативного лікування 29 пацієнтів з гонартрозом II–III стадії із субкомпенсованими клініко-функціональними проявами, які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2016 по 2021 р. та яким проводили ОЕКС. У дослідження увійшли 8 чоловіків (27,6 %) та 21 жінка (72,4 %), середній вік становив 63,8 року (від 39 до 77 років), медіана індексу маси тіла (ІМТ) — 31,9 кг/м² (інтерквартильний інтервал від 27,6 до 45,2).

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (протокол № 3 від 17.03.2020 р). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- остеоартрит колінного суглоба II–III ст. за класифікацією Kellgren — Lawgense з переважним ураженням медіального відділу;
- виражене витончення суглобового хряща у медіальному відділі;
- задовільний стан латерального відділу колінного суглоба (неушкоджений меніск та повна товщина суглобового хряща);
- інтактність передньої та задньої хрестоподібної зв'язки, а також усього зв'язкового апарату;
- інтактність суглобової поверхні заднього відділу великогомілкової кістки;
- можливість повного розгинання колінного суглоба чи згинальна контрактура трохи більше ніж 10°, варусна деформація не більше ніж 10°.

Критерії виключення з дослідження:

- тотальне дегенеративно-дистрофічне ураження всіх відділів колінного суглоба;
- одночасне ураження внутрішніх та зовнішніх відділів;
- виражена контрактура;
- нестабільність зв'язкового апарату колінного суглоба;
- виражений пателофеморальний артроз;
- активний інфекційний процес чи можливість латентної інфекції;
- відсутність активного розгинання в колінному суглобі (неспроможність розгинального апарату чи дисфункція м'язів);
- хронічні супутні захворювання у стадії декомпенсації.

Методи обстеження

Перед операцією всім пацієнтам виконували загальноклінічні обстеження, рентгенологічне дослідження та магнітно-резонансну томографію (МРТ), а також проводили оцінку функції колінного суглоба з використанням таких шкал-опитувальників: Knee Scoring System (KSS) та Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC). Оцінку функціонального стану пацієнтів за KSS та WOMAC вираховували у відсотках від максимально можливої суми балів за кожною шкалою. Надалі оцінку проводили через 3, 6, 9, 12 та 18 міс. після операції. Максимальний термін спостереження становив 24 міс. (3 випадки). Основні антропометричні показники (зріст, маса тіла) вимірювали за допомогою рутинних методів та обчислювали індекс маси тіла за загальноприйнятою формулою.

дження та магнітно-резонансну томографію (МРТ), а також проводили оцінку функції колінного суглоба з використанням таких шкал-опитувальників: Knee Scoring System (KSS) та Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC). Оцінку функціонального стану пацієнтів за KSS та WOMAC вираховували у відсотках від максимально можливої суми балів за кожною шкалою. Надалі оцінку проводили через 3, 6, 9, 12 та 18 міс. після операції. Максимальний термін спостереження становив 24 міс. (3 випадки). Основні антропометричні показники (зріст, маса тіла) вимірювали за допомогою рутинних методів та обчислювали індекс маси тіла за загальноприйнятою формулою.

Техніка хірургічного втручання

Першим етапом усім пацієнтам була виконана діагностична артроскопія колінного суглоба, щоб переконатися в інтактності латеральних відділів та зв'язкового апарату. Окрім того, у випадках ушкодження латерального меніска травматичного чи дегенеративного генезу проводили його резекцію. На кожну операцію додатково був заготовлений комплект тотального ендопротеза колінного суглоба на випадок виявлення протипоказань до виконання ОЕКС. Для імплантації використовувався малоінвазивний вигнутий медіальний доступ від верхнього полюса надколінка довжиною 9–11 см. Здійснювали навігацію та обробку під компоненти ендопротеза великогомілкової та стегнової кісток. На тибіальному плато після опилу візуалізувалася інтактність суглобової поверхні заднього відділу великогомілкової кістки, що вказувало на спроможність передньої хрестоподібної зв'язки та правильність вибору типу операції. Після перевірки рухів та стабільності суглоба на примірювальних компонентах за стандартною методикою здійснювалася імплантація ендопротеза. Перед ушиванням виконували локальне інфільтраційне знеболювання. Дренаж не встановлювали.

У післяопераційному періоді всі пацієнти отримували антикоагулянти у профілактичних дозах протягом 3 тижнів, компресійний трикотаж/еластичне бинтування нижніх кінцівок протягом 3–4 тижнів після оперативного лікування. Рентгенографію виконували наступного дня після операції та у віддаленому періоді.

Статистичний аналіз

Для статистичної обробки використовували стандартні статистичні пакети MS Excel, Statistica 10.0. Під час проведення статистичної обробки результатів дослідження для визначення розподілу на нормальність використовували критерій Колмогорова — Смірнова. Для порівняльного аналізу кількісних показників дослідження використовували непараметричні критерії: ранговий критерій знаків Вілкоксона, ранговий критерій Манна — Уїтні (порівняльний аналіз до і після операції). Для встановлення зв'язку між ІМТ та функціональними результатами використовували ранговий

коефіцієнт кореляції Спірмена (R). Для опису якісних ознак використовували відносні (%) та абсолютні частоти. Статистично значущими вважали відмінності з критерієм $p < 0,05$.

Результати

Функціональний стан колінного суглоба пацієнтів до операції за шкалою KSS становив 32,3 % (інтерквартильний діапазон від 22,8 до 38,4), за шкалою WOMAC — 73,6 % (інтерквартильний діапазон від 63,6 до 78,8), що відповідало незадовільним результатам.

При подальшому аналізі показників шкал через 3, 6, 9, 12 та 18 міс. після операції функціональні результати клінічно та статистично вірогідно поліпшувалися. Найкращі результати були отримані через 18 міс. після операції і становили 79,4 % ($p = 0,03$) за шкалою KSS та 27,1 % ($p = 0,02$) за шкалою WOMAC. Динаміка ранніх функціональних результатів (від 3 до 18 міс.) на різних термінах після операції наведена в табл. 1.

Також виявлено взаємозв'язок незадовільних результатів з ІМТ, що має враховуватися при виборі тактики лікування. При дослідженні залежності нами отримано статистично значущу кореляцію між ІМТ та функціональними результатами ($p = 0,03$). Негативне значення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ($R = -0,7$) свідчить про те, що чим більші медіанні значення ІМТ, тим гірше досягаються функціональні результати пацієнтів (R, %) через 12 міс. після операції. Найкращих функціональних результатів вдалося досягти у пацієнтів з найменшим ІМТ.

У післяопераційному періоді ми отримали ускладнення у трьох пацієнтів. З них одному хворому виконано ревізійне оперативне втручання, а двом іншим проводилося консервативне лікування.

Клінічний приклад

Пацієнт Х., 37 років. *Діагноз:* деформуючий остеоартрит лівого колінного суглоба 3-ї ст. Асептичний некроз медіального виростка лівої стегнової кістки. Контрактура лівого колінного суглоба. Больовий синдром (рис. 1А-В).

Пацієнт скаржився на періодичний біль у лівому колінному суглобі з наростанням інтенсивності за останні 6 міс., незначне обмеження рухів.

Проведено одновиросткове ендопротезування лівого колінного суглоба (рис. 1Е). Через 6 міс. пацієнт пересувається без додаткової опори, відмічає відсутність больових відчуттів. Рухи в колінному суглобі 5/0/165°. Результат лікування відмінний (KSS — 90).

Обговорення

Тенденція до поліпшення клінічних і функціональних результатів та показників шкал у наших пацієнтів спостерігалася через 3 міс. після операції. Вже починаючи з 3-місячного періоду після операції пацієнти відзначили поліпшення якості життя та збільшення рухової активності. Аналогічні результати подали у своєму дослідженні N. Fisher та співавт. Вони зазначили, що 93 % пацієнтів повернулися до своїх звичайних фізичних та спортивних навантажень після виконання ОЕКС [2].

Надалі за всіма шкалами відзначено збільшення позитивної динаміки. Найкращі результати було отримано через 18 міс. після оперативного лікування, які становили 79,4 і 27,1 % за шкалами KSS та WOMAC відповідно, зі статистично значущими відмінностями порівняно з показниками до оперативного лікування.

На сьогодні все більше вчених у своїх дослідженнях демонструють, що адекватний підбір пацієнтів і вчасно виконане оперативне лікування дозволяють досягти добрих результатів порівняно з результатами після тотального ендопротезування колінного суглоба, при цьому ОЕКС дозволяє зберегти пропріоцепцію та нормальну кінематику здорового суглоба [5]. У нашому дослідженні було підтверджено вищевказані залежності.

До переваг ОЕКС над тотальним ендопротезуванням колінного суглоба можна віднести: менший об'єм резекції кісткової тканини, меншу операційну травму, більш ранню реабілітацію, досягнення більшої амплітуди рухів у суглобі, збереження пропріоцепції та нормальної кінематики колінного суглоба. Однак, за даними останніх досліджень, результати заміни одновиросткового ендопротеза на тотальний не такі оптимістичні, як вважали раніше. На функціональні результати впливають модель імплантата, причина ревізії, величина кісткового дефекту та особливості хірургічної техніки [5, 9]. D.S. Casper та співавт. вважають, що у пацієнтів з медіальним гонартрозом після ОЕКС функціональні результати кращі, ніж після тотального ендопротезування колінного суглоба [10].

Безперечною перевагою ОЕКС можна вважати те, що після успішно виконаного та правильно позиціонованого одновиросткового ендопротеза колінний суглоб загалом і його зв'язковий апарат зокрема протягом багатьох років продовжують функціонувати аналогічно здоровому суглобу [6].

До недоліків ОЕКС низка авторів відносять неможливість застосування при ураженні декількох відділів колінного суглоба, а також при нестабільності

Таблиця 1. Функціональні результати до та після ендопротезування

Шкала	До операції (n = 29)	3 міс. (n = 24)	6 міс. (n = 22)	9 міс. (n = 18)	12 міс. (n = 16)	18 міс. (n = 13)	p
KSS, %	32,3 (22,8–38,4)	56,6 (49,1–62,1)	64,4 (57,8–67,3)	70,2 (64,2–77,1)	78,7 (69,8–82,9)	79,4 (73,6–84,3)	0,03
WOMAC, %	73,6 (63,6–78,8)	43,6 (39,1–47,2)	37,7 (34,1–39,8)	34,8 (31,4–37,9)	28,3 (25,3–31,2)	27,1 (24,8–30,6)	0,02

Примітки: KSS — Knee Scoring System, WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.

зв'язкового апарату, вираженій контрактурі або кутовій деформації в колінному суглобі, пателофеморальному артрозі 3–4-ї ст., ревматоїдному або специфічному артритах [11–13].

У дослідженні М.Н. Song та співавт. повідомляють про ранні ускладнення після виконання ОЕКС. У 4 пацієнтів зі 100 відзначалася дислокація меніскового вкладиша ендопротеза — вирішенням проблеми ста-

ла заміна вкладишів ендопротеза на вкладиші більшої товщини [14]. У нашому дослідженні також було виявлено один випадок дислокації вкладиша, який потребував ревізійного втручання з наступною його заміною.

Варто зазначити, що у роботах інших учених наведені дані про те, що значна частка ускладнень після ОЕКС проявляють себе у перші 5–7 років. Здебільшого

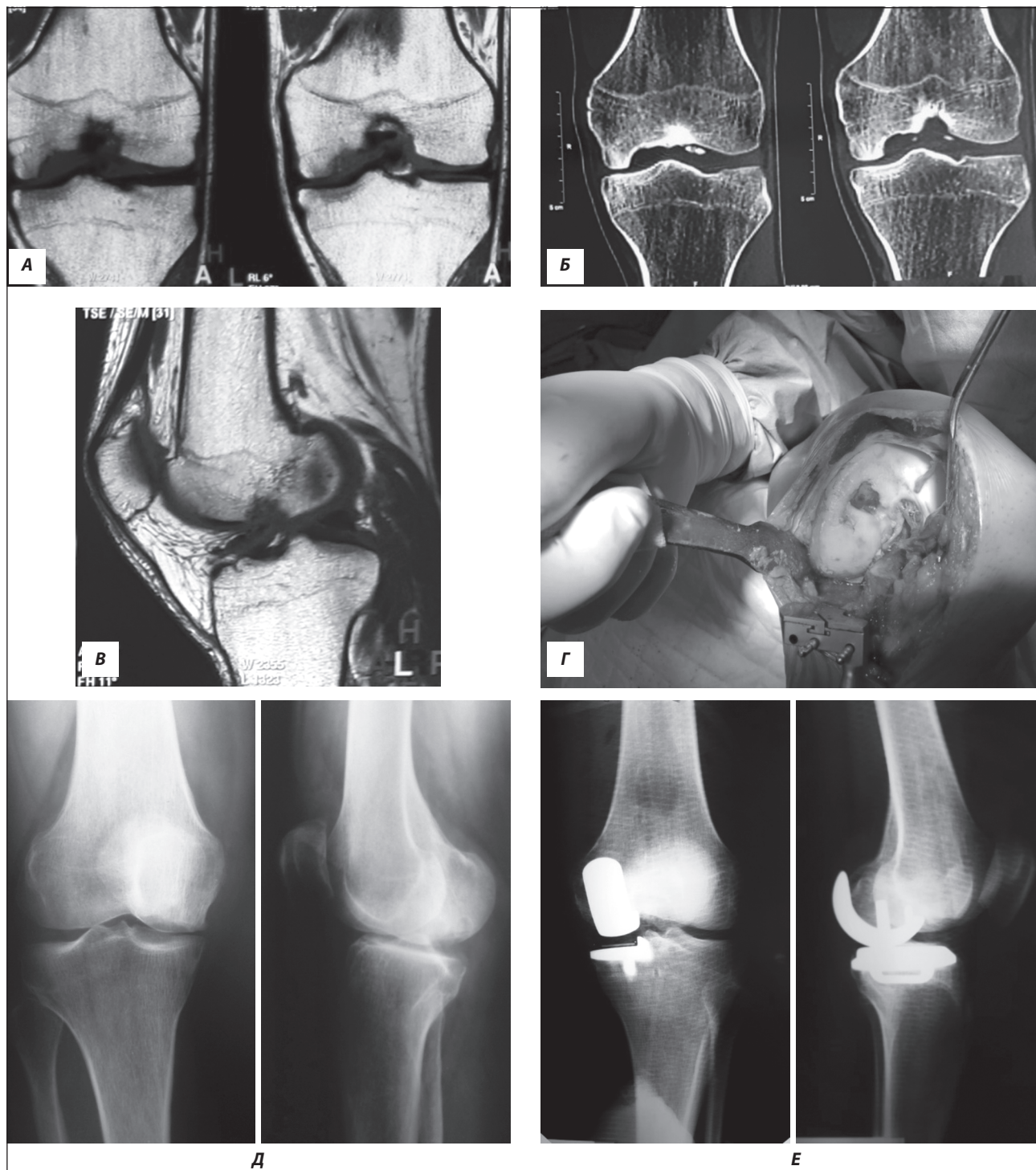


Рисунок 1. МРТ (А), КТ колінного суглоба (Б — пряма проєкція, В — бокова проєкція), інтраопераційне фото (Г) дефекту медіального виростка стегнової кістки та рентгенографія (пряма та бокова проєкції, Д — до оперативного лікування, Е — після операції) нижньої кінцівки після одновиросткового ендопротезування

ця частка корелює із помилками у визначенні показань для цієї методики хірургічного лікування, а також із відносно невеликою кількістю виконуваних операцій ОЕКС порівняно з числом тотальних ендопротезувань колінного суглоба [15].

К.Т. Kim та співавт. повідомляють про 10-річне виживання та задовільні результати ОЕКС у пацієнтів молодше 60-річного віку [16]. Це пояснюється тим, що такі пацієнти здатні раніше відновитися після операції, при цьому вони ведуть більш активний спосіб життя. У дослідженні D.A. Crawford та співавт. не отримали відмінностей у даних після ОЕКС в осіб з високою та низькою фізичною активністю [8].

На термін експлуатації та виживання ендопротеза значний вплив справляє зношення його компонентів, на це вказує W. Harris у своєму дослідженні [17]. З кожним роком відбувається вдосконалення та модифікація типів імплантатів, які здатні витримати більшу кількість циклів тертя. На думку В.В. Kendrick та співавт., поліетиленовий вкладиш, який використовується в ендопротезі Oxford, має багаторічну зносостійкість. У своєму дослідженні вони показали, що товщина поліетиленового вкладиша зменшилася в середньому на 0,4мм за 20 років [18], що може бути сприятливою прогностичною ознакою й дозволяє зменшити кількість ревізій ОЕКС.

Обмеження дослідження. Обмеженням цього дослідження є мала вибірка хворих та відносно незначний період спостереження. Перспективою дослідження є подальше спостереження за пацієнтами з метою оцінки віддалених результатів їх лікування та уточнення показань до оперативного втручання.

Висновки

Одновиристкове ендопротезування колінного суглоба дозволяє досягти поліпшення якості життя та функціонального стану хворих з гонартрозом вже на ранніх термінах (від 3 до 18 місяців) після операції. Воно є операцією вибору для пацієнтів з ізолюваним ураженням лише одного з відділів колінного суглоба, дозволяючи зберегти досить високий рівень фізичної активності. Кращі результати відзначені у пацієнтів зі збереженою віссю нижньої кінцівки та нормальною масою тіла.

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

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *Калашніков А.В.* — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; *Літун Ю.М.* — збір та обробка матеріалу, аналіз даних дослідження, написання тексту; *Ставінський Ю.О.* — збір та аналіз даних літературних джерел, відбір пацієнтів, проведення статистичних досліджень.

Список літератури

1. Cao Z., Mai X., Wang J., Feng E., Huang Y. Unicompartmental knee arthroplasty vs high tibial osteotomy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-anal-

ysis. *J. Arthroplasty.* 2018. 33(3). 952-959. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.025.

2. Fisher N., Agarwal M., Reuben S.F., Johnson D.S., Turner P.G. Sporting and physical activity following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty. *Knee.* 2016. 13. 296-300. doi: 10.1016/j.knee.2006.03.004.

3. Nettrour J.F., Ellis R.T., Hansen B.J., Keeney J.A. High failure rates for unicompartmental knee arthroplasty in morbidly obese patients: A two-year minimum follow-up study. *J. Arthroplasty.* 2020. 35(4). 989-996. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.003.

4. Hansen E.N., Ong K.L., Lau E., Kurtz S.M., Lonner J.H. Unicompartmental knee arthroplasty has fewer complications but higher revision rates than total knee arthroplasty in a study of large united states databases. *J. Arthroplasty.* 2019. 34(8). 1617-1625. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.004.

5. Friesenbichler B., Item-Glatthorn J.F., Wellauer V., von Knoch F., Casartelli N.C., Maffiuletti N.A. Short-term functional advantages after medial unicompartmental versus total knee arthroplasty. *Knee.* 2018. 25(4). 638-643. doi: 10.1016/j.knee.2018.04.009.

6. Walker T., Hetto P., Bruckner T., Gotterbarm T., Merle C., Panzram B. et al. Minimally invasive Oxford unicompartmental knee arthroplasty ensures excellent functional outcome and high survivorship in the long term. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2019. 27(5). 1658-1664. doi: 10.1007/s00167-018-5299-2.

7. Ollivier M., Jacquet C., Lucet A., Parratte S., Argenson J.N. Long-term results of medial unicompartmental knee arthroplasty for knee avascular necrosis. *J. Arthroplasty.* 2019. 34(3). 465-468. doi: 10.1016/j.arth.2018.11.010.

8. Crawford D.A., Adams J.B., Lombardi A.V. Jr., Berend K.R. Activity level does not affect survivorship of unicompartmental knee arthroplasty at 5-year minimum follow-up. *J. Arthroplasty.* 2019. 34(7). 1364-1368. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.038.

9. Siman H., Kamath A.F., Carrillo N., Harmesen W.S., Pagnano M.W., Sierra R.J. Unicompartmental knee arthroplasty vs total knee arthroplasty for medial compartment arthritis in patients older than 75 years: comparable reoperation, revision, and complication rates. *J. Arthroplasty.* 2017. 32(6). 1792-1797. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.020.

10. Casper D.S., Fleischman A.N., Papas P.V., Grossman J., Scuderi G.R., Lonner J.H. Unicompartmental knee arthroplasty provides significantly greater improvement in function than total knee arthroplasty despite equivalent satisfaction for isolated medial compartment osteoarthritis. *J. Arthroplasty.* 2019. 34(8). 1611-1616. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.005.

11. Vasso M., Antoniadis A., Helmy N. Update on unicompartmental knee arthroplasty: Current indications and failure modes. *EFORT Open Rev.* 2018. 3(8). 442-448. doi: 10.1302/2058-5241.3.170060.

12. Kim Y.J., Kim B.H., Yoo S.H., Kang S.W., Kwack C.H., Song M.H. Mid-term results of oxford medial unicompartmental knee arthroplasty in young asian patients less than 60 years of age: a minimum 5-year follow-

up. *Knee Surg. Relat. Res.* 2017. 29. 122-128. doi: 10.5792/ksrr.16.045.

13. Xu T., Lao Y., Wang J., Liu F., Xiao L., Tong P. Mid-term results of Oxford phase-3 medial unicompartmental knee arthroplasty for medial arthritis in Chinese patients. *ANZ J. Surg.* 2017. 87(4). 287-290. doi: 10.1111/ans.13764.

14. Song M.H., Kim B.H., Ahn S.J., Yoo S.H., Lee M.S. Early complications after minimally invasive mobile-bearing medial unicompartmental knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2009. 24(8). 1281-1284. doi: 10.1016/j.arth.2009.07.012.

15. Murray D.W., Liddle A.D., Dodd C.A., Pandit H. Unicompartmental knee arthroplasty: is the glass half full or half empty? *Bone Joint J.* 2015. 97-B (10 Suppl. A). 3-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B10.36542. Erratum in: *Bone Joint J.* 2015. 97-B(12). 1732.

16. Kim K.T., Lee S., Lee J.S., Kang M.S., Koo K.H. Long-term clinical results of unicompartmental knee arthroplasty in patients younger than 60 years of age: minimum 10-year followup. *Knee Surg. Relat. Res.* 2018. 30(1). 28-33. doi: 10.5792/ksrr.17.025.

17. Harris W.H. Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001. (393). 66-70. doi: 10.1097/00003086-200112000-00007.

18. Kendrick B.J., Simpson D.J., Kaptein B.L., Valstar E.R., Gill H.S., Murray D.W., Price A.J. Polyethylene wear of mobile-bearing unicompartmental knee replacement at 20 years. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2011. 93(4). 470-475. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.25605.

Отримано/Received 19.12.2022

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2023 ■

Information about authors

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: orgitoua@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

Y.M. Litun, PhD, Senior Research Fellow at the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: litun_yurii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7397-5381>

Y.O. Stavinskyi, PhD, Senior Research Fellow at the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: i.am.stavinskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1848-1127>

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. A.V. Kalashnikov — research concept and design, analysis of the obtained data; Y.M. Litun — collection and processing of material, analysis of research data, writing the text; Y.O. Stavinskyi — collection and analysis of data from literary sources, selection of patients, conducting statistical studies.

A.V. Kalashnikov, Y.M. Litun, Y.O. Stavinskyi

State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Results of unicondylar knee arthroplasty

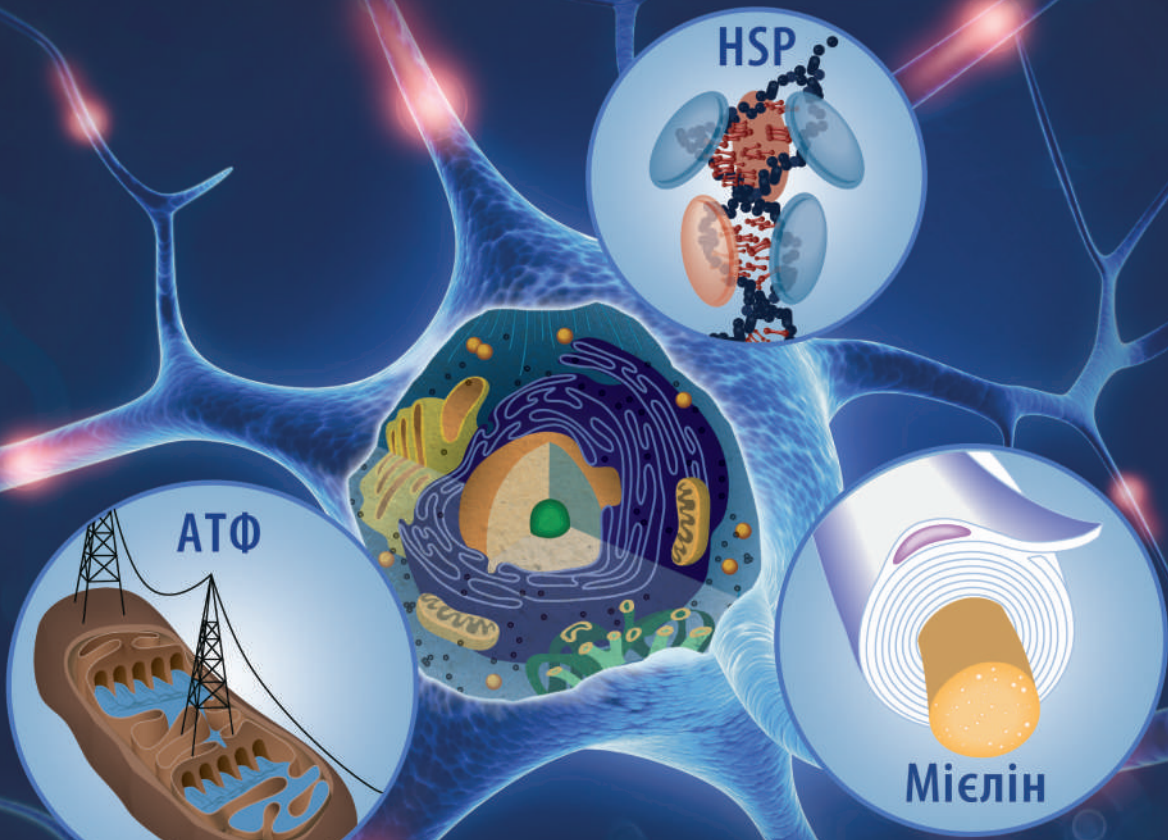
Abstract. Background. Partial knee replacement (PKR) becomes a more and more frequent method among the other methods of surgical treatment of early stages of medial knee osteoarthritis. The relevance and increasing number of PKR are confirmed by data from various national registers. **The purpose** of the research was to study the early functional results of PKR and to analyze the complications at various stages of the postoperative period. The assessment of the patient's functional state according to the KSS and WOMAC was calculated as a percentage of the maximum possible sum of points for each of the scales. **Material and methods.** The results of 29 PKR during the period from 2016 to 2021 were analyzed. Assessment of knee function and quality of life of patients was performed according to the questionnaires Knee Scoring System (KSS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), which were used preoperatively and then

in 3, 6, 9, 12, 18 months after surgery. **Results.** The most significant improvement in quality of life and values of the functional results were observed in 3 and 18 months after surgery. After replacement it was established the best functional outcome scales of KSS (79.4 %, $p = 0.03$); WOMAC (27.1 %, $p = 0.02$) compared with the functional results before surgery (32.3 and 73.6 %, respectively). A negative correlation was revealed between body mass index and functional outcome ($R = -0.7$, $p = 0.02$). **Conclusions.** PKR allowed us to achieve an improvement in the quality of life and functional results already in the early postoperative period (from 3 to 18 months after the operation). The improvement of the operating technique and the analysis of errors will improve the results of PKR and minimize the number of complications.

Keywords: gonarthrosis; knee osteoarthritis; partial knee replacement

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку змброніа великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.
Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на видц нервової діяльності шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочних руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гілопілідемічна, глутаротропна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-містичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі Ретта та Мартина-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій аланії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцелфаліти або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулострофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулострофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UK/7516/01/01 від 17.01.2018

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрій хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунорегресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ - клітин, особливо рівня ІL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попередує розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плацент. **Форміоциклітико.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періоофорит, салпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Гострі інфекції,** наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажано моніторит імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. **Клінічні випробування** не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігались. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °С. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °С до +8 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не вивчена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах №10 у картонній коробці з полімерною шарнірною вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm

