

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 14, № 1, 2024



1

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

ОЛІДЕТРИМ® Д₃ ФОРТЕ 10 000

ЄДИНИЙ ВІТАМІН Д₃
З ДОЗУВАННЯМ 10 000 МО
НА РИНКУ УКРАЇНИ

НОВИНКА



Повна відповідність Консенсусу
українських експертів (2023) терапевтичного дозування
для пацієнтів груп ризику з дефіцитом вітаміну D



Швидке досягнення
оптимального рівня 25(OH)D



Упаковка розрахована на місяць лікування пацієнтів
груп ризику з дефіцитом вітаміну D та/або
на 15 тижнів профілактики у пацієнтів з низьким комплаєнсом



Може використовуватися в різних режимах дозування
(щоденно або 1-2 рази на тиждень)



Містить сафлорову олію
як розчинник

Григор'єва Н.В. та співавт. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів. Pain, joints, spine. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
P.S. ОЛІДЕТРИМ® Д₃ форте (OLIDETRIM D₃ forte): UA/20119/01/01 від 17.07.2023 до 17.07.2028. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками «Польфарма». Права на використання торгових марок належать «Польфарма». З інформацією про препарати ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного застосування. За додатковою інформацією про препарати ви можете звернутися до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, м. Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5-й поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, м. Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5-й поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87, e-mail: info.ukraine@polpharma.com

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

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

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 14, № 1, 2024

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 14, № 1, 2024

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_iliyna@ukr.net

Рекомендується до друку та до поширення через
мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут
геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
від 19.04.2024 р., протокол № 4

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,16
Зам. 2024-pjs-53. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
E-mail: pain.joints.spine@gmail.com
(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»

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.

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
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)

©ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2024
©Українська асоціація остеопорозу, 2024
©Заславський О.Ю., 2024

БІЛЬ.
СУГЛОБИ.
ХРЕБЕТ

PAIN.[®]
JOINTS.
SPINE

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 14, № 1, 2024

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" (19.04.2024, Protocol № 4)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 25414-15054ПП.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine
07.06.2022.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,16
Order 2024-pjs-53. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
E-mail: pain.joints.spine@gmail.com
(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
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", 2024
©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2024
©Zaslavsky O.Yu., 2024



АЛФЛУТОП

ВІЛЬНИЙ РУХ ЗА БУДЬ-ЯКИХ ОБСТАВИН



**СТИМУЛЮЄ
РЕГЕНЕРАЦІЮ**
хрящової тканини¹



СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ
міжхребцевих дисків²



Достовірно ЗМЕНШУЄ БІЛЬ
та підвищує фізичну активність³



БЕЗПЕЧНИЙ у пацієнтів з підвищеним
ризиком тромбоутворення³



ЄДИНИЙ риб'ячого походження, має найкраще
утримання ХС на гіалуроновій кислоті³

Склад: 1 мл розчину містить 0,1 мл біоактивного концентрату з рибної морської риби (суха речовина: хондроїтинсульфат, амінокислоти, цукри, міоїнозитолі, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до основного складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор); допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. Код АТХ M09A X. **Показання:** • Дегенеративно-ревматичні захворювання суглобів: остеоартроз різної локалізації (коксартроз, гонартроз, артроз дрібних суглобів); спонділоз. • Відновлювальний період після травм та оперативних втручань на суглобах. **Протипоказання:** протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** при одночасному застосуванні препарату Алфлутоп з місцевонаестезуючими препаратами, насамперед похідними параамінобензойної кислоти (новокаїн), слід пам'ятати про побічні дії останніх. Алфлутоп не слід змішувати з будь-якими розчинами в одному шприці. **Особливості застосування:** препарат може спричинити анафілактичні реакції. З обережністю призначати особам з обтяженим алергологічним анамнезом. Не призначати вагітним або в період годування груддю. Препарат не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Не призначати препарат дітям. **Побічні реакції:** рідко зміни в місці введення, у тому числі відчуття печіння в місці ін'єкції, почервоніння шкіри. **Спосіб застосування та доз:** дорослим Алфлутоп вводити глибоко внутрішньом'язово, по 1 мл 1 раз на добу, курсом 20 днів. При ураженні великих суглобів - внутрішньосуглобово по 1-2 мл з інтервалом 3 дні між ін'єкціями, курсом 5 ін'єкцій у кожен суглоб. Курс лікування можливо повторити через 3-6 місяців. **Термін придатності:** 3 роки. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. **Упаковка:** по 1 мл розчину у скляних ампулах, по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** КО «Біотехнос» А.Т. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності:** Румунія, 075100, м. Отопені-Ілфов, вул. Горулулі 3-5/Romania, 075100, Otopeni-Iltov, Gorumului Street 3-5. Р.П. № UA/6889/01/01 необмежений з 11.10.2017.

Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алфлутоп. Перед використанням обов'язково ознайомтеся з інструкцією. Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. (2016) «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures. Romanian Biotechnological Letters, 22(16): 12047-12053.

2. Орос М.М., Семеренко О.О., Павлик А.О. та інші. (2021) Ефективність застосування препарату Алфлутоп у вертеброневрології. Міжнародний неврологічний журнал. Том 17, № 4.

3. Рекалов Д.Г., Головач І.Ю., Костенко В.О. та інші. (2022) Фармакотерапія захворювань опорно-рухового апарату у пацієнтів з ризиком COVID-19-асоційованого тромбозапалення. Український ревматологічний журнал № 87 (1).



Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Іскра Н.І., Кузьмін В.Ю.
Принципи ризик-орієнтованого моделювання
дорожньо-транспортної травми
як медико-санітарного наслідку
надзвичайної ситуації техногенного
характеру в Україні 8

S.O. Guryev, V.A. Kushnir, N.I. Iskra, V.Yu. Kuzmin
Principles of risk-based modeling
of road traffic injury as a medical
and sanitary consequence
of a man-made emergency
in Ukraine..... 8

Герасименко С.І., Полулях М.В.,
Герасименко А.С., Бабко А.М.,
Панченко Л.М., Полулях Д.М., Качан Д.І.
Особливості реноваційних властивостей
кісткової тканини проксимального відділу
великогомілкової кістки у хворих
на ревматоїдний артрит з багатоплощинними
деформаціями колінного суглоба 15

S. Gerasymenko, M. Poluliah,
A. Gerasymenko, A. Babko,
L. Panchenko, D. Poluliah, D. Kachan
Particularities of the bone tissue
regenerative properties of the proximal
part of the tibia in patients
with rheumatoid arthritis
with multi-plane knee deformities 15

Стойка І.В., Яцишин Р.І., Дрогомерецька О.І.,
Попадинець І.Р., Бабенко О.І., Шаповал О.А.
Оцінка м'язової маси та функції
у хворих на ревматоїдний артрит 22

I. Stoika, R. Yatsyshyn, O. Drohomeretska,
I. Popadynets, O. Babenko, O. Shapoval
Comparison of methods for diagnosing sarcopenia
in patients with rheumatoid arthritis..... 22

Корж М.О., Яременко О.Б., Мусієнко А.С.,
Філіпенко В.А., Коляденко Д.І., Арутюнян З.А.,
Інюшина А.В., Добрянський Д.В., Курило Д.Ю.,
Сидорова А.О., Григор'єва Н.В.
Порівняння клінічної ефективності
й безпечності оригінального
і генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів
з остеоартритом колінних суглобів 28

M.O. Korzh, O.B. Iaremenko, A.S. Musiienko,
V.A. Filipenko, D.I. Koliadenko, Z.A. Arutiunian,
A.V. Iniushyna, D.V. Dobrianskiy, D.Yu. Kurylo,
A.O. Sydorova, N.V. Grygorieva
Comparison of clinical efficacy
and safety of original and generic
forms of etoricoxib in patients
with knee osteoarthritis..... 28

Рекалов Д.Г., Данюк І.О., Кулинич Р.Л.,
Тарасенко Т.М., Самофал Е.Ю., Костенко В.О.
Ефективність поєднаного застосування
пробіотика на основі бактерій роду *Bacillus*
із біоактивним концентратом морської риби
в лікуванні остеоартриту колінних суглобів .. 36

D.G. Rekalov, I.O. Daniuk, R.L. Kulinych,
T.M. Tarasenko, E.Yu. Samofal, V.O. Kostenko
Effectiveness of *Bacillus* genus
application in the treatment
of osteoarthritis by bioactive
fish concentrate 36

10 ГРН**

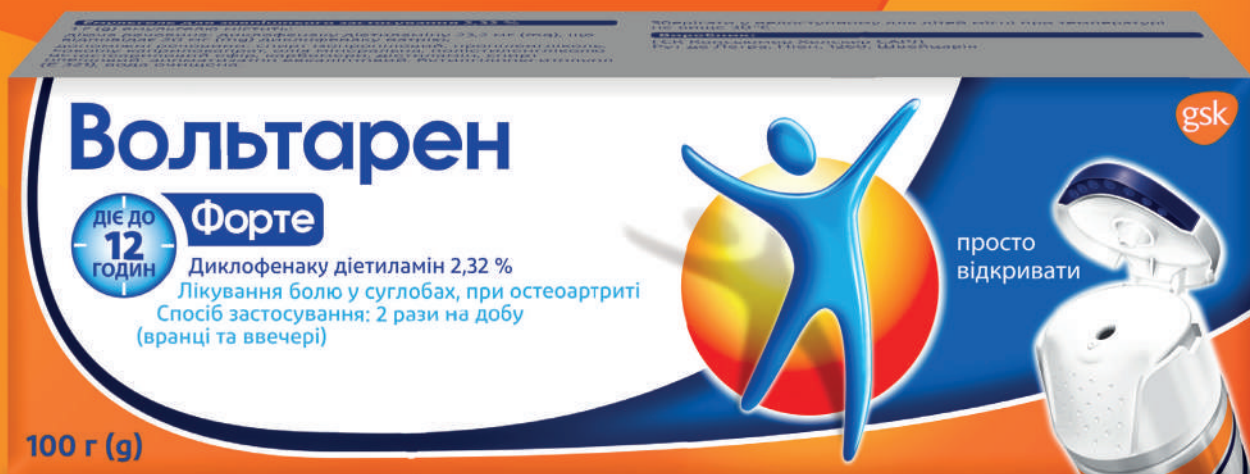
З КОЖНОЇ
УПАКОВКИ



Вольтарен

ДОПОМОГА ЦЕНТРУ
ПРОТЕЗУВАННЯ
superhumans Center

Сильно, швидко, точно
при болі в спині та суглобах*



*1) Князькова І. І. Терапевтичний потенціал диклофенаку при гострому больовому синдромі // І. І. Князькова // Ліки України. 2014; № 1. С. 37–42. 2) Хаген М. & Бейкер М. Поточне медичне дослідження та думка 2017;1473-4877. 3) Предел та ін. При застосуванні гелю з диклофенаком діетиламіну наступало швидке полегшення гострого болю через 1 год. Predel et al. BMC Захв. опорно-рух. апарату 2013; 14:250. 4) В місці нанесення диклофенак накопичується в шкірі, яка слугує резервуаром, звідки надходить у більш глибокі запалені тканини, такі як суглоби, зв'язки. Там він продовжує діяти і визначається в концентраціях, до 20 разів більших, ніж у плазмі. **З кожної проданої з 1 квітня по 31 травня 2024 року упаковки емульгелів Вольтарен буде перераховано 10 грн в благодійну організацію «Благодійний фонд «Суперлюди». Розрахунок здійснюватиметься за даними ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл» по роздрібному аудиту фармацевтичного ринку «Фармексплорер» на території України, за винятком тимчасово окупованих територій, у тому числі на території Донецької та Луганської областей, АР Крим щодо бренду Вольтарен в АТС класі третього рівня M02A. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб Вольтарен Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. ТОВ «ХАЛЕОН УКРАЇНА», 02152, м. Київ, пр-т П. Тичини, 1-В, тел.: (044) 585-51-87, e-mail: mystory.ua@haleon.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній «Халеон». ©2024 група компаній «Халеон» або їх ліцензіар. PM-UA-VOLT-24-00007. 03.2024

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дроботун О.В., Колотило Н.Н.,
Коноваленко В.Ф., Терновий Н.К.

Оцінка впливу даларгіну на рівень
вітаміну D та мелатоніну в сироватці крові
у хворих зі злоякісними пухлинами кісток
та поліморбідністю 43

O.V. Drobotun, N.N. Kolotilov,
V.F. Konovalenko, N.K. Ternovyy

Assessment of the dalargin effect on the level
of vitamin D and melatonin in blood serum
in patients with malignant bone tumors
and polymorbidity 43

Актуальна тема

Григор'єва Н.В., Тронько М.Д., Коваленко В.М.,
Комісаренко С.В., Татарчук Т.Ф., Дєдх Н.В.,
Великий М.М., Страфун С.С., Комісаренко Ю.І.,
Калашніков А.В., Орленко В.Л., Паньків В.І.,
Швець О.В., Гогунська І.В., Регеда С.І.

Діагностика, профілактика
та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих:
Консенсус українських експертів 49

Actual Topic

Grygorieva N.V., Tronko M.D., Kovalenko V.M.,
Komisarenko S.V., Tatarchuk T.F., Dedukh N.V.,
Veliky M.M., Strafun S.S., Komisarenko Y.I.,
Kalashnikov A.V., Orlenko V.L., Pankiv V.I.,
Shvets O.V., Gogunska I.V., Regeda S.I.

Diagnosis, prevention and treatment
of vitamin D deficiency in adults:
Ukrainian experts consensus statement 49

Огляди

Чернявський В.В., Байло А.Є., Онищук Л.О.,
Тіщенко В.В.

Критична оцінка сучасної ролі
хондропротекторів у лікуванні
остеоартриту 67

V.V. Cherniavskiy, A.E. Baylo, L.O. Onyshuk,
V.V. Tishchenko

Critical evaluation of the current
role of chondroprotectors
in management of osteoarthritis 67

Andrej Kováčik, Monika Kopečná, Iva Hrdinová,
Lukáš Opálka, Mila Boncheva Bettex,
Katerína Vávrová

Залежні від часу відмінності у впливі
олеїнової кислоти та олеїлового спирту
на бар'єр шкіри людини 76

Andrej Kováčik, Monika Kopečná, Iva Hrdinová,
Lukáš Opálka, Mila Boncheva Bettex,
Katerína Vávrová

Time-dependent differences in the effects
of oleic acid and oleyl alcohol
on the human skin barrier 76

Єгудіна Є.Д., Трипілка С.А.

Ревматоїдний артрит з початком
у літньому віці — особливості
клінічної картини та лікування
(систематичний огляд літератури) 86

Ye.D. Yehudina, S.A. Trypilka

Elderly-onset rheumatoid arthritis —
clinical findings and treatment
features (systematic literature
review) 86

Гур'єв С.О.¹, Кушнір В.А.^{1,2}, Іскра Н.І.³, Кузьмін В.Ю.³

¹Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна

²Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Принципи ризик-орієнтованого моделювання дорожньо-транспортної травми як медико-санітарного наслідку надзвичайної ситуації техногенного характеру в Україні

Резюме. Актуальність. Сучасні вимоги до надання медичної допомоги постраждалим унаслідок дорожньо-транспортних пригод (ДТП) потребують розробки стандартизованих підходів, з одного боку, та врахування локальних особливостей — з іншого. Одним з основних механізмів вирішення цієї проблеми є формування науково обґрунтованих клінічних протоколів та клінічних маршрутів надання медичної допомоги, для чого вкрай необхідним є створення моделі дорожньо-транспортної травми (ДТТ). **Мета** дослідження: сформувати модель ДТТ в Україні як медико-санітарного наслідку надзвичайної ситуації (НС) техногенного характеру в цілому як явища та на її основі — модель надання медичної допомоги постраждалим з ДТТ. **Матеріали та методи.** У порядку епідеміологічного експерименту було сформовано масив вивчення 1696 постраждалих унаслідок ДТП. При проведенні дослідження було застосовано методи натурного моделювання, незворотної рандомізації, формальної логіки, медичної статистики. Були визначені клінічні результативні ризики. Цифрові дані були оприлюднені в попередніх публікаціях. **Результати.** У статті наводяться фундаментальні принципи моделювання ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру в цілому та за основними типами адміністративно-територіальних утворень України. Ці моделі є підставою для формування локальних клінічних протоколів та маршрутів при наданні медичної допомоги постраждалим з ДТТ залежно від місцевих умов. Визначено принципи формування моделі ДТТ, а саме: принцип інтегрованості показників клінічного результативного ризику (КРР) за всіма ризик-створюючими факторами; принцип розподілу за моделями дослідження; принцип визначення тяжкості медико-санітарних наслідків ДТП як НС техногенного характеру. При цьому основним критерієм був ризик виникнення найтяжчого наслідку — смерті постраждалого. Визначено вплив ризик-створюючих факторів, що не формували КРР, які входили до складу інтегрального КРР. Доведено, що моделювання ДТТ є ефективним механізмом зниження тяжкості медико-санітарних наслідків ДТП. **Висновки.** Формування моделей ДТТ доцільно здійснювати за ієрархічним принципом. Впровадження принципу моделювання значно оптимізувало процес прийняття клініко-організаційних рішень у процесі надання медичної допомоги та дозволило знизити рівень летальності постраждалих на 8–11 %.

Ключові слова: дорожньо-транспортна пригода; дорожньо-транспортна травма; модель; надзвичайна ситуація; постраждалі

Вступ

Кількість транспортних засобів щороку збільшується в усьому світі, і Україна не є винятком. Одні із найтяжчих пошкоджень людина отримує внаслідок дорожньо-транспортних пригод (ДТП) [1–5]. При цьому результати десятиліття боротьби з дорожньо-

транспортним травматизмом, яке було проведено під егідою ООН у 2011–2020 роках, за попередніми даними, не призвели до суттєвого зниження травматизації населення внаслідок ДТП [6, 7].

Сучасні вимоги до надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП потребують розробки стан-

дартизованих підходів, з одного боку, та врахування локальних особливостей — з іншого [8–12]. Усунення таких протиріч найбільш оптимальне при застосуванні методу моделювання для формування науково обґрунтованих клінічних протоколів та клінічних маршрутів надання медичної допомоги постраждалим.

Основними ризик-створюючими факторами, які впливають на формування будь-якої травми (модель травми), є клініко-епідеміологічні (вік, стать, участь у русі постраждалого), клініко-анатомічні (обсяг ураження, пошкоджена анатомо-функціональна ділянка, тяжкість пошкодження), а також медико-географічні та соціально-економічні [13–21].

Модель дорожньо-транспортної травми (ДТТ) є підставою для обґрунтування та розробки локальних клінічних протоколів надання медичної допомоги та клінічного маршруту постраждалого. Вищенаведене зумовило доцільність, необхідність та актуальність цього дослідження.

Мета дослідження: сформувати модель ДТТ в Україні як медико-соціального наслідку надзвичайної ситуації (НС) у цілому.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

Щороку в Україні фіксується близько 210 000 випадків ДТП, у результаті яких травмується до 45 000 людей та гине близько 4000–5000 осіб. Генеральна сукупність явища ДТТ є дуже великою, тому в порядку епідеміологічного експерименту натурного типу, з урахуванням закону великих чисел було сформовано масив вивчення 1696 постраждалих унаслідок ДТП. Усі постраждалі перебували на лікуванні у Київській та Чернівецькій лікарнях швидкої медичної допомоги та трьох районних лікарнях Київської області у 2020–2021 роках. Формування масиву дослідження відбувалося методом незворотної рандомізації із застосуванням технології випадкових чисел. Критерієм відбору постраждалих для включення у дослідження була наявність пошкоджень унаслідок ДТП.

Наведене вище дозволило сформувати модель натурного типу відповідно до закону великих чисел та провести дослідження у змішаному масиві, що забезпечило коректне проведення дослідження та отримання вірогідних результатів: обсяг дослідження перевищує обсяг необхідного та достатнього, бази дослідження мають типові риси, методологія та методика дослідження відповідають вимогам та критеріям доказової медицини.

Модель ДТТ було сформовано за ризик-орієнтованою методикою із визначенням та верифікацією клінічних результативних ризиків. Дані щодо таких ризиків наведено у наших попередніх публікаціях [13], також були верифіковані показники клінічного результативного ризику (КРР) за ризик-створюючою ознакою анатомо-функціональної ділянки (АФД), що була пошкоджена.

Для оцінки тяжкості пошкодження було застосовано шкалу New Index Severity Score (NISS).

Дослідження проведено в межах виконання дисертаційного дослідження на тему «Дорожньо-транспортна травма як медико-санітарний наслідок надзвичайної ситуації техногенного характеру», затверджену вченою радою ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (протокол засідання вченої ради № 6 від 15 грудня 2020 року) з дотриманням умов Гельсінської декларації та схвалено комісією з біоетики ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (протокол № 10 від 8 грудня 2020 року).

Методи дослідження

При проведенні дослідження було застосовано методи натурного моделювання, незворотної рандомізації, формальної логіки, медичної статистики, управління ризиками (Clinical Risk Management). Розрахунок клінічних результативних ризиків проводився за методикою, що передбачена концепцією Clinical Risk Management.

Для формування моделі ДТТ в Україні як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру в цілому використовувалися дані, які були оприлюднені в попередніх публікаціях [14, 15, 17–21].

Результати

Як зазначалося вище, за сучасних вимог до надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП існує потреба розробки стандартизованих підходів, з одного боку, та врахування локальних особливостей — з іншого. Тому формування інтегральної ризик-орієнтованої моделі виникнення та результату ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру відбувалося за такими принципами:

1. Принцип інтегрованості показників КРР за всіма ризик-створюючими факторами.
2. Принцип розподілу за моделями дослідження.
3. Принцип визначення тяжкості медико-санітарних наслідків ДТП як НС техногенного характеру, при цьому основним критерієм був ризик виникнення найтяжчого наслідку — смерті постраждалого.
4. Визначення впливу ризик-створюючих факторів, що не формували КРР, які входили до складу інтегрального КРР.

Під першим принципом «інтегрованості показників КРР за всіма ризик-створюючими факторами» у даному випадку слід розуміти визначення та оцінку КРР виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок ДТП за клініко-епідеміологічними та клініко-нозологічними ризик-створюючими факторами.

Під принципом «розподілу за моделями дослідження» у даному випадку варто розуміти, що крім загальної моделі було сформовано окремі моделі виникнення та наслідків ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру, залежно від властивостей моделей дослідження натурного типу. Це дає можливість більш ретельно представити основні принципи генези-

су ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру.

Під принципом «визначення тяжкості медико-санітарних наслідків ДТП як НС техногенного характеру» у даному випадку варто розуміти, що мається на увазі оцінка всіх ступенів тяжкості ДТТ за стандартизованими системами оцінки. Кінцевим критерієм оцінки був найтяжчий медико-санітарний наслідок — загибель постраждалого.

Під принципом «визначення впливу ризик-створюючих факторів, що не формували КРР» у даному випадку варто розуміти, що у формуванні моделі враховано інші ризик-створюючі фактори, які не мають впливу на виникнення ДТТ, але мають суттєвий вплив на кінцевий результат.

Формування моделей здійснювалося за ієрархічним принципом, а саме:

- генезис ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру;
- практична реалізація принципів генезису в клінічній організації надання медичної допомоги постраждалим з ДТТ;
- практична реалізація генезису та принципів ризик-орієнтованої клінічної організації в процесі надання медичної допомоги.

Ризик-орієнтована модель ДТТ як медико-санітарного наслідку НС у загальному масиві наведена на рис. 1. Ця модель ґрунтується, як було зазначено вище, на визначенні та оцінці клініко-епідеміологічних, клінічних та медико-географічних ризик-створюючих факторів, які впливають на виникнення ДТТ як меди-

ко-санітарної НС техногенного характеру, із застосуванням КРР, що пов'язані (крім медико-географічних умов) із зазначеними ризик-створюючими факторами. Причому визначено як безпосередній вплив клініко-епідеміологічних та клінічних факторів на виникнення ДТТ як такої, так і вплив рівня і якості надання медичної допомоги та частково медико-географічних факторів на наслідки самої травми у клінічному сенсі, що формалізується у вигляді КРР виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу. Таким чином, сформована схема являє собою циркулярну модель, що комплексно характеризує виникнення ДТТ як медико-санітарного наслідку НС як явища в цілому.

Ця модель є базовою для формування інших моделей, що викладені нижче, тобто займає перше місце у ієрархічному розподілі моделі (рис. 1).

Друге місце в ієрархічному розподілі моделі займає модель надання медичної допомоги постраждалим з ДТТ як наслідком НС техногенного характеру шляхом прийняття оптимального клініко-організаційного рішення. Ця модель наведена на рис. 2.

Модель ґрунтується на принципі двоконтурності та центрizmu, причому центром є прийняття оптимального клініко-організаційного рішення щодо надання медичної допомоги постраждалим з ДТТ. Таке рішення ґрунтується на результатах ризик-орієнтованої оцінки постраждалих. Метою такої оцінки є забезпечення належного рівня надання медичної допомоги постраждалим як механізму зниження тяжкості та мінімізації медико-санітарних наслідків НС. Зовнішній контур цієї моделі визначають ризик-створюючі фактори клі-

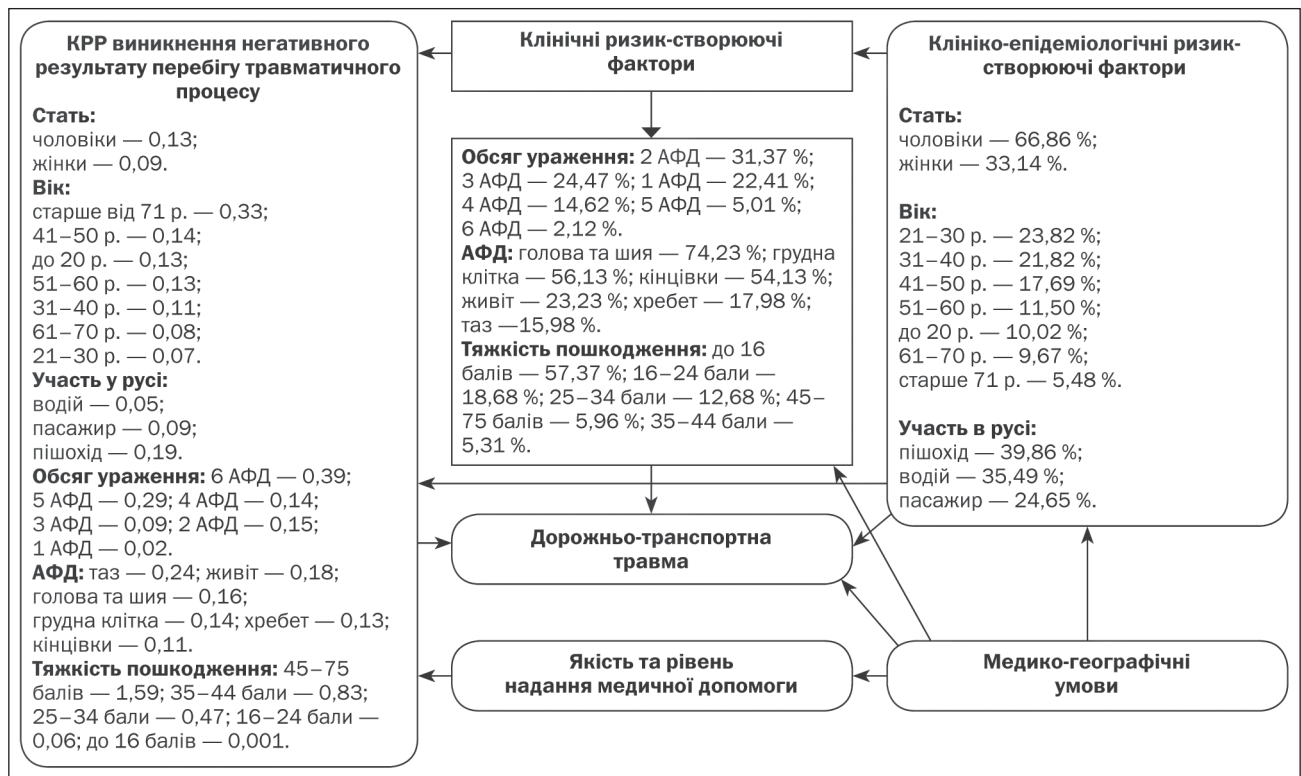


Рисунок 1. Інтегральна ризик-орієнтована модель дорожньо-транспортної травми як медико-санітарного наслідку надзвичайної ситуації в загальному масиві

нічного та клініко-епідеміологічного характеру. Вплив цих факторів формалізується методом визначення та оцінки КРР, що складають внутрішній контур моделі та забезпечують інтегральну оцінку ризиків виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу як фундаментальної та практичної підстави для формування та прийняття клініко-організаційного рішення.

Водночас у моделі враховано взаємний вплив якості та рівня надання медичної допомоги на прийняття клініко-організаційного рішення, маючи на увазі корегування такого ризику з метою оптимізації на підставі результатів реалізації цього рішення в процесі надання медичної допомоги постраждалим. У свою чергу, передбачено взаємний вплив клініко-організаційних рішень та інтегральних ризиків. Такий вплив є механізмом управління ризиками в процесі надання медичної допомоги постраждалим.

Ця модель займає друге місце в ієрархічному розподілі та є основою для моделювання реалізації клініко-організаційних рішень як механізму управління ризиками в процесі надання медичної допомоги постраждалим з ДТП з метою зниження та мінімізації медико-санітарних наслідків НС.

Протокольна схема, подана на рис. 3, має універсальний характер і може слугувати прикладом для формування конкретних локальних клінічних протоколів та клінічних маршрутів надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП. Безумовно, при формуванні локальних клінічних протоколів та клінічних

маршрутів надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП необхідно враховувати конкретні інфраструктурні та медико-географічні фактори.

Обговорення

Створення моделі ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру дозволяє розробляти ризик-орієнтовані клінічні протоколи надання медичної допомоги та клінічні маршрути постраждалого. Це можливо завдяки визначенню, верифікації та аналізу ризик-створюючих факторів і верифікації пов'язаних з цими факторами ризиків. Такий підхід є новим у світовій практиці досліджень ДТТ як цілісного явища, хоча окремі елементи такої методології дослідження існують у світових джерелах наукової інформації [1, 4, 6, 9], однак цілісної ризик-орієнтованої моделі ДТТ досі не було сформовано.

Особливістю моделі, що було сформовано на підставі проведених досліджень, є одночасне наведення ризик-створюючих факторів та їх питомої ваги в генезисі ДТТ та пов'язаних з ними ризик-створюючих факторів, що дозволяє наочно довести органічний зв'язок між ними. Такої моделі нами не було знайдено у відкритих і доступних огляду та аналізу джерелах наукової інформації.

Безумовною перевагою нашого дослідження є встановлення та опис ієрархічності моделей, що дозволяє ефективно використати такі моделі при формуванні клінічних протоколів і маршрутів. Так, моделлю другого рівня є модель надання медичної допомоги по-

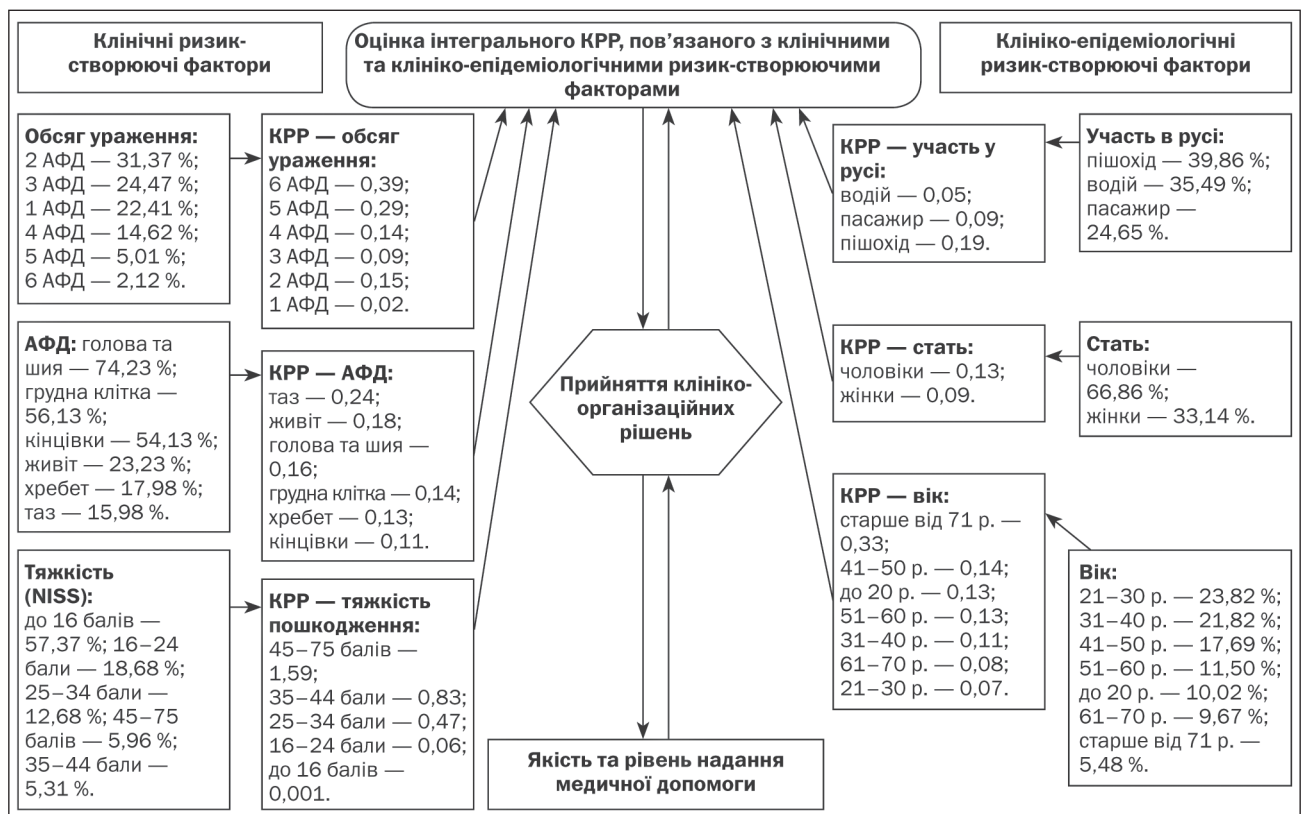


Рисунок 2. Модель надання медичної допомоги постраждалим з дорожньо-транспортною травмою як наслідком надзвичайної ситуації техногенного характеру шляхом прийняття оптимального клініко-організаційного рішення

страждалим з ДТТ як медико-санітарним наслідком НС техногенного характеру, що сформовано на підставі моделі вищого рівня, а саме моделі ДТТ як медико-санітарного наслідку НС техногенного характеру. Такий підхід дозволив не тільки визначити місце ризик-створюючих факторів та клінічних ризиків у процесі прийняття клініко-організаційного рішення щодо надання медичної допомоги постраждалим, але й став фундаментальною підставою для формування конкретних клінічних протоколів надання медичної допомоги та клінічних маршрутів постраждалих з ДТТ, для чого наведено як приклад ризик-орієнтовану уніфіковану протокольну схему надання медичної допомоги постраждалим унаслідок ДТП. Така схема дозволяє вносити корективи залежно від локальних умов та факторів і формувати локальні протокольні документи.

Аналіз проведеного дослідження дозволив визначити таке: сильною стороною цього дослідження є ризик-орієнтований характер самого дослідження, а також верифікація та оцінка впливу клініко-епідеміологічних, клініко-нозологічних та клінічних ризик-створюючих факторів ДТТ. До слабкої сторони дослідження варто віднести певну умовність отриманих результатів, що пов'язано з особливостями методології натурного моделювання. Це обумовлює, у свою чергу, необхідність корекції та адаптації моделі до кожного об'єкта застосування, але вищевикладене має об'єктивний характер.

Впровадження зазначених моделей та створених на їх основі локальних протоколів надання медичної до-

помоги й клінічних маршрутів постраждалих з ДТТ дозволило знизити летальність постраждалих на 8–11 % шляхом насамперед оптимізації клінічної організації процесу надання медичної допомоги.

Обмеження дослідження. Критерієм виключення цього дослідження була рейкова травма та травма внаслідок ДТП за участю двоколісного транспорту з наступних міркувань: особливого характеру та генезу виникнення пошкоджень (це потребує окремих досліджень) та незначного обсягу такої травми в загальному масиві — до 2 %. Певними недоліками нашого дослідження є обмеженість характеру моделі та обмеженість ознак і критеріїв аналізу. Це обумовлено об'єктивними факторами, усунення яких перебуває поза межами компетенції авторів, однак це не впливає на повноту та вірогідність результатів нашого дослідження.

Висновки

Моделювання ДТП як медико-санітарного наслідку НС є ефективним механізмом зниження тяжкості цих медико-санітарних наслідків шляхом створення та формування науково обґрунтованих клінічних протоколів та клінічних маршрутів. Модель ДТТ як медико-санітарного наслідку НС повинна висвітлювати як ризик-створюючі фактори, так і клінічні результативні ризики та їх органічний зв'язок. Формування моделей ДТТ повинно здійснюватися за ієрархічним принципом, причому базова модель є основою для формування моделі надання медичної допомоги постраждалим.

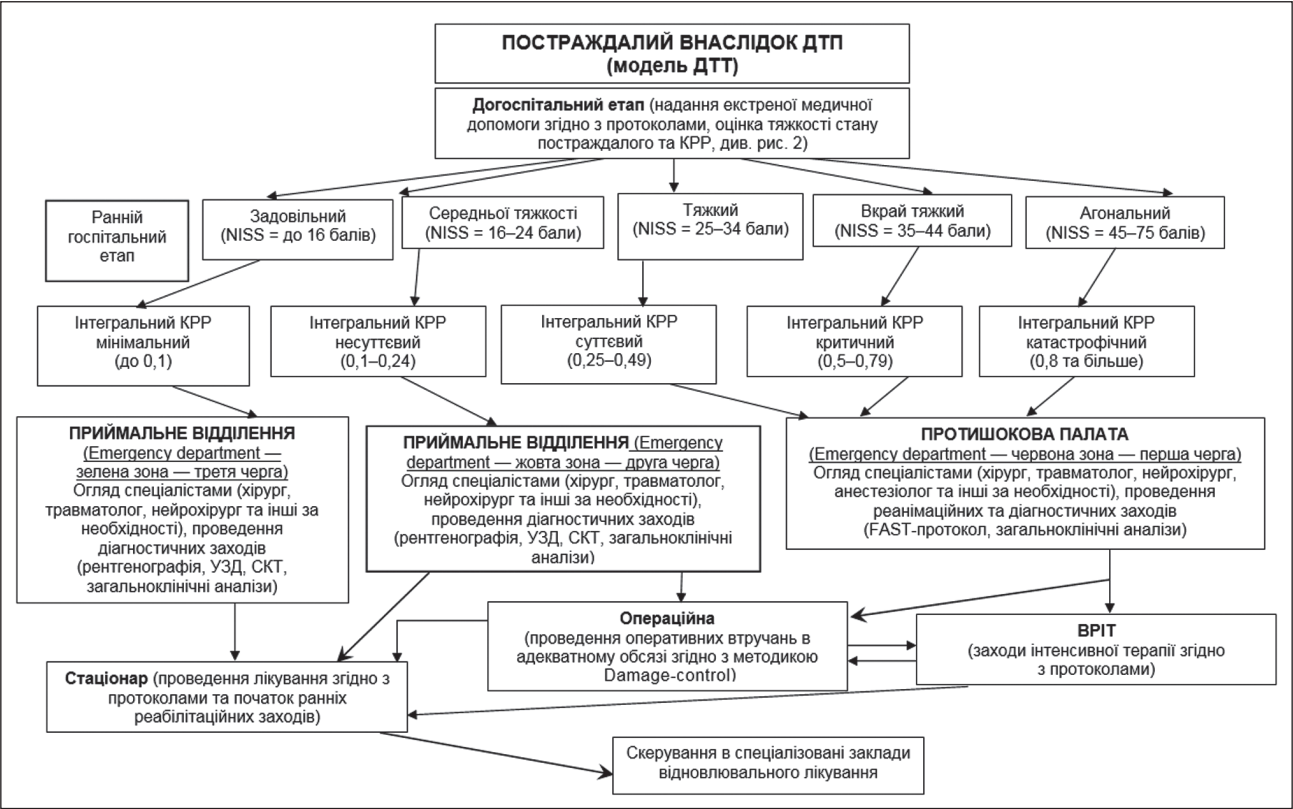


Рисунок 3. Ризик-орієнтована уніфікована протокольна схема надання медичної допомоги постраждалим внаслідок дорожньо-транспортних пригод

Впровадження принципу моделювання значно оптимізувало процес прийняття клініко-організаційних рішень у процесі надання медичної допомоги та дозволило знизити рівень летальності постраждалих на 8–11 %.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Гур'єв С.О. — концепція та дизайн дослідження; Кушнір В.А. — збір і обробка матеріалів, написання тексту; Іскра Н.І. — обробка матеріалів; Кузьмін В.Ю. — збір даних, аналіз інформації.

Список літератури

1. Razzak JA, Bhatti J, Wright K, Nyirenda M, Tahir MR, Hyder AA. Improvement in trauma care for road traffic injuries: an assessment of the effect on mortality in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2022 Jul 23;400(10348):329–336. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00887-X. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779549.
2. Road accidents in Ukraine: how many people are injured and killed on the roads. Available from: <https://www.slovoidilo.ua/2021/07/21/infografika/suspilstvo/dtp-ukrayini-skillky-lyudej-travmuyetsya-hyne-dorohax>. Accessed: January 09, 2023. (in Ukrainian).
3. Bachani AM, Peden M, Gururaj G, et al. Road Traffic Injuries. In: Mock CN, Nugent R, Kobusingye O, et al., editors. *Injury Prevention and Environmental Health*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Oct 27. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525212/>; doi: 10.1596/978-1-4648-0522-6_ch3.
4. Borowy I. Road traffic injuries: social change and development. *Med Hist*. 2013 Jan;57(1):108–38. doi: 10.1017/mdh.2012.83. PMID: 23393405; PMCID: PMC3566732.
5. Patel A, Krebs E, Andrade L et al. The epidemiology of road traffic injury hotspots in Kigali, Rwanda from police data. *BMC Public Health*. 2016;16:697. doi: 10.1186/s12889-016-3359-4.
6. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C et al. Morbidity and mortality from road injuries: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev*. 2020 Oct;26 (Suppl 1):i46–i56. doi: 10.1136/injuryprev–2019–043302. Epub 2020 Jan 8. Erratum in: *Inj Prev*. 2020 Sep 28; PMID: 31915274; PMCID: PMC7571357.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Center for Injury Prevention and Control. Road Traffic Injuries and Deaths — A Global Problem. Available from: <https://www.cdc.gov/injury/features/global-road-safety/index.html>.
8. Hyder AA, Hoe C, Hajar M, Peden M. The political and social contexts of global road safety: challenges for the next decade. *Lancet*. 2022 Jul 9;400(10346):127–36. doi: 10.1016/S0140–6736(22)00917–5. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779552.
9. Shahsavari S, Mohammadi A, Mostafaei S, et al. Analysis of injuries and deaths from road traffic accidents in Iran: bivariate regression approach. *BMC Emerg Med*. 2022 Jul 18;22(1):130. doi: 10.1186/s12873-022-00686-6.
10. European Commission; Directorate-General for Mobility and Transport. Road safety in the EU: fatalities below pre-pandemic levels but progress remains too slow. Available from: https://transport.ec.europa.eu/news-events/news/road-safety-eu-fatalities-below-pre-pandemic-levels-progress-remains-too-slow-2023-02-21_en.
11. Seresirikachorn K, Singhanetr P, Soonthornworasiri N, Amornpetchsathaporn A, Theeramunkong T. Characteristics of road traffic mortality and distribution of healthcare resources in Thailand. *Sci Rep*. 2022 Nov 24;12(1):20255. doi: 10.1038/s41598-022-24811-4.
12. Zhang S, Xiao X, Wang J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of road traffic crashes related thoracic traumas: analysis of 5095 hospitalized chest injury patients. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Aug 4;16(1):220. doi: 10.1186/s13019-021-01599-4.
13. Guryev S, Kusnir V, Soloviov O. Clinico-anatomical characteristic of the traffic trauma in the megapolis environment. The fourth report: estimation of clinical risks. *Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023;90(2):24–28. doi: 10.26779/2786-832X.2023.2.24. (in Ukrainian).
14. Al-Balbissi AH. Role of gender in road accidents. *Traffic Inj Prev*. 2003 Mar;4(1):64–73. doi: 10.1080/15389580309857.
15. Guryev SO, Kushnir VA, Solovyov OS. Clinico-anatomical characteristic of the traffic trauma in the megapolis environment. Second report: anatomical verification of injuries. *Klin khir*. 2022 Dec. 30;89(11–12):28–33. doi: 10.26779/2522–1396.2022.11–12.28. (in Ukrainian).
16. Guryev SO, Kushnir VA. Clinic-anatomical characteristic of the traffic-transport trauma in the megapolis environment. First communication: the damage volume. *Klin khir*. 2022 Oct. 23;89(9–10):29–33. doi: 10.26779/2522–1396.2022.9–10.29. (in Ukrainian).
17. Melnychenko OI, Grysuk JuS, Garanskyj OV, Chechet AM. Road traffic accidents in Kyiv and their consequences. Project management, system analysis and logistics. Technical series. 2011;(8):234–238. (in Ukrainian).
18. Guryev S, Kushnir V, Kushnir H. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report one: clinical and epidemiological characteristics. *EM [Internet]*. 2023 Oct. 20 [cited 2024 Feb. 25];19(5):370–7. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1613>. (in Ukrainian).
19. Guryev S, Kushnir V, Soloviov O, Kushnir G. Traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine. Report two: comparative characteristics of clinical and epidemiological signs (gender and age). *EM [Internet]*. 2023 Dec. 14 [cited 2024 Feb. 25];19(7):465–74. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1629>. (in Ukrainian).
20. Guryev SO, Kushnir VA, Soloviov OS, Iskra NI. Clinico-anatomical characteristic of the traffic-transport

trauma in the megapolic environment. The third report: severity of injury. *Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023 Feb. 20;90(1): 50–56. doi: 10.26779/2786–832X.2023.1.50. (in Ukrainian).

21. Guryev S, Kusnir V, Soloviov O. Clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in the conditions of a metropolis. *Trauma*. 2023;24(1):14–19. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.926. (in Ukrainian).

21. Guryev S, Kusnir V, Soloviov O. Clinico-anatomical characteristic of the traffic trauma in the megapolis environment. The fourth report: estimation of clinical risks. *Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023;90(2):24–28. doi: 10.26779/2786-832X.2023.2.24. (in Ukrainian).

Отримано/Received 03.03.2024

Рецензовано/Revised 24.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

S.O. Guryev, MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Deputy director for research State Institution “Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

V.A. Kushnir, MD, PhD (Medicine), Head of the pre-medical training department Institute of Public Administration and Research on Civil Protection, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

N.I. Iskra, MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Training Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5976-3625>

V.Yu. Kuzmin, MD, PhD (Medicine), docent of the Department of Disaster Medicine and Military Training Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8247-0097>

Conflict of interest and financial support. The authors declare that there is no conflict of interest or financial support in obtaining the results and writing this article.

Authors' contribution. Guryev S.O. — research concept and design; Kushnir V.A. — collection and processing of materials, writing the text; Iskra N.I. — processing of materials; Kuzmin V.Yu. — data collection, information analysis.

S.O. Guryev¹, V.A. Kushnir^{1,2}, N.I. Iskra³, V.Yu. Kuzmin³

¹State Institution “Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²Institute of Public Administration and Research on Civil Protection, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Principles of risk-based modeling of road traffic injury as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency in Ukraine

Abstract. Background. The provision of modern medical care to victims of road accidents requires the development of standardized approaches. One of the main mechanisms for solving this problem is the formation of scientifically sound clinical protocols and clinical routes for providing medical care, which is essential to creating a model of traffic injury. The **purpose** of the study was to form a model of traffic trauma in Ukraine as a health-sanitary consequence of an emergency of a man-made nature as a whole and on its basis — a model of providing medical assistance to victims of traffic trauma. **Materials and methods.** An array of studies of 1696 victims as a result of a traffic accident was formed. Methods of full modeling, insoluble randomization, formal logic, and medical statistics were applied. Clinical effective risks were identified. **Results.** Fundamental principles of modeling road trauma as a health-sanitary

consequence of an emergency of a man-made nature as a whole and according to the main types of administrative-territorial entities of Ukraine were presented. The main criterion was the risk of the most serious consequence—the death of the victim, as well as determining the impact of risk-forming factors that did not form clinical-results risk. It has been proven that modeling traffic injury is an effective mechanism for reducing the severity of the medical consequences of road accidents. **Conclusions.** It is advisable to carry out the formation of models of traffic injury on a hierarchical principle. The principle of modeling significantly optimized making clinical and organizational decisions in the process of providing medical care and allowed to reduce the mortality rate of the victims by 8–11 %.

Keywords: traffic accident; traffic injury; model; emergency; victims

Герасименко С.І., Полулях М.В., Герасименко А.С., Бабко А.М., Панченко Л.М.,
Полулях Д.М., Качан Д.І.

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

Особливості реноваційних властивостей кісткової тканини проксимального відділу великогомілкової кістки у хворих на ревматоїдний артрит з багатоплощинними деформаціями колінного суглоба

Резюме. Актуальність. За тяжкістю ураження суглобів ревматоїдний артрит (РА) не має собі рівних серед захворювань опорно-рухової системи. Ураження колінних суглобів у хворих на РА відмічається у 65–70 % випадків і є найбільш поширеною причиною втрати працездатності. **Мета:** вивчити показники остеогенної активності стромальних (мезенхімальних) стовбурових клітин кісткової тканини суглобових кінців колінного суглоба хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА за наявності багатоплощинних деформацій. **Матеріали та методи.** Матеріалом були зразки спонгіозної кістки переднього та заднього відділів плато проксимального відділу великогомілкової кістки і спонгіозна тканина з глибини 1 і 3 см від суглобової поверхні, а саме з проксимального епіметафізу великогомілкової кістки, видалені під час ендопротезування колінних суглобів хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА та у хворих на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій. За допомогою методики клонування колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОФ) кісткової тканини обстежено 38 хворих, з них 9 хворих на РА та 29 — на первинний гонартроз з ураженням колінного суглоба за наявності багатоплощинних деформацій. **Результати.** Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ спонгіози переднього відділу плато великогомілкової кістки була у 2,3 раза нижча порівняно з цим показником у задньому відділі ($p < 0,05$). Встановлено, що характеристики спонгіозної тканини за кількістю ядровмісних клітин та вмістом КУОФ в 1 см³ з глибини у 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на РА були майже у 3 рази вищі порівняно з показниками хворих на первинний гонартроз ($p < 0,05$). **Висновки.** Зміни реноваційних процесів кісткової тканини хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА та хворих на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій мають односпрямований характер, але вираженість їх більша у хворих на РА. На глибині 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки умови для вторинної фіксації ніжки ендопротеза колінного суглоба значно кращі, за однакових інших умов, тому «виживаність» ендопротеза з подовженою ніжкою буде більшою.

Ключові слова: ревматоїдний артрит; колінний суглоб; згинальна контрактура; колонієутворюючі одиниці фібробластів; стромальні (мезенхімальні) стовбурові клітини; тотальне ендопротезування

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) на сучасному етапі розвитку медицини розглядається як хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням суглобів за типом симетричного ерозивно-деструктивного панартрититу [1].

За тяжкістю ураження суглобів РА не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи.

Ураження колінних суглобів відмічаються у 65–70 % випадків і є найбільш поширеною причиною втрати працездатності. Внаслідок цього хворі також позбавляються можливості самообслуговування та стають тяжкими інвалідами [2, 3]. Так, після 5 років тривалості захворювання до 50 % хворих стають непрацездатними [4]. Ураження колінних суглобів є поширеною причиною втрати працездатності, оскільки захворювання

супроводжується деформаціями та контрактурами з розвитком дискордантних положень нижніх кінцівок, які призводять до часткової або повної втрати функції опори та ходьби [5, 6].

Для РА, наприклад, характерно формування артрогенних контрактур у суглобах, що розвиваються внаслідок структурних змін у суглобових кінцях кісток та/або в капсульно-зв'язковому апараті через гострий або хронічний запальний процес [7, 8]. Запальний процес у суглобі призводить до формування внутрішньосуглобових спайок, фіброзних розростань та рубцевих змін капсули суглоба [9]. Останніми роками методом вибору ортопедичного лікування хворих на гонартроз, за даними багатьох авторів, є ендопротезування суглобів [10, 11]. Аналіз літературних джерел свідчить про певні проблеми, які виникають після таких операцій [12–14]. Тривалість функціонування протеза залежить у першу чергу від відповідності елементів ендопротеза анатомічній будові суглоба, що при РА не супроводжується значною адаптаційною перебудовою кістки та м'яких тканин при навантаженні й рухах та наявністю періартикулярного остеопорозу [15, 16].

Мета: вивчення показників остеогенної активності стромальних (мезенхімальних) стовбурових клітин кісткового мозку (ССК КМ) суглобових кінців колінного суглоба у хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА та первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій для поліпшення результатів ендопротезування колінного суглоба та запобігання ранній нестабільності компонентів ендопротеза.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження були зразки спонгіозної кістки переднього та заднього відділів плато проксимального відділу великогомілкової кістки та спонгіозна тканина з глибини 1 і 3 см проксимального епіметафізу великогомілкової кістки об'ємом 1 см³, видані під час ендопротезування колінних суглобів хворих, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Виконання дослідження затверджено комітетом з біоетики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Обстежені пацієнти надали письмову добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, що занесено до первинної документації.

Дослідження виконані в лабораторії імунології (свідоцтво про атестацію № ПТ-167/23 від 11.05.2023 р., видане ДП «Укрметртест-стандарт») ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Клонування стромальних (мезенхімальних) стовбурових клітин проводили за методикою О.Я. Фріденштейна [17] у модифікації В.С. Астахової [18], забарвлювали колонії за Романовським — Гімзе. Для підрахунку колоній використовували мікроскоп Olympus BX-51.

За допомогою методики клонування колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф) кісткового мозку обстежено 38 хворих з 3-ю та 4-ю стадією остеоартрозу колінного суглоба за Kellgren-Lawrence, з них

9 хворих на РА та 29 — на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій. Середній вік обстежених пацієнтів з РА становив 49,14 ± 6,37 року, з гонартрозом — 63,26 ± 1,55 року.

Досліджено 150 зразків спонгіозної кістки проксимального епіметафізу великогомілкової кістки, з них 36 зразків хворих на РА і 114 зразків КМ від пацієнтів з гонартрозом. Вирощено загалом 167 культур ССК, 44 і 123 культури ССК відповідно. Зразки спонгіозної кістки обох груп пацієнтів, у культурах яких виявлене бактеріально-грибкове проростання, у статистичну обробку включені не були.

Клонування проводили без зміни культурального середовища 199 за стандартних умов протягом 14 діб у чашках Петрі при 37 °С у газовій суміші з 5% вмістом СО₂ в атмосферному повітрі з використанням летально опромінених клітин КМ кроля як фідера.

Остеогенну активність стромальних стовбурових клітин кісткової тканини оцінювали за такими показниками: загальною кількістю ядровмісних клітин та кількістю стовбурових стромальних клітин — колонієутворюючих одиниць фібробластів в 1 см³ та ефективністю їх клонування серед 10⁵ ядровмісних клітин. За колонію приймали скупчення стромальних фібробластів — остеогенних клітин-попередників кісткової тканини, що вирости у чашці Петрі протягом 14 діб культивування.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKУОф = \frac{K}{N} \times 10^5,$$

де К — кількість колоній, що вирости у чашці Петрі, × 10⁵; N — кількість клітин, яка посаджена у чашку Петрі.

Кількість КУОф в 1 см³ визначали за формулою:

$$Кількість\ КУОф\ в\ 1\ см^3 = \frac{K \times n}{N \times V},$$

де К — кількість колоній, що вирости у чашці; n — кількість клітин, вимитих зі зразка спонгіозної кістки; N — кількість клітин, які посаджені; V — об'єм зразка спонгіозної кістки.

Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли критерієм Шапіро — Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи параметричної (t-критерій Стюдента) та непараметричної статистики (U-критерій Манна — Уїтні). Порівняння категоріальних змінних проводилось з використанням двостороннього точного критерію Фішера або Chi²-тесту. Зв'язки показників оцінювались за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± S). Відмінності показників вважали вірогідними при значеннях p < 0,05 [19].

Результати

Результати дослідження остеогенної активності ССК переднього та заднього відділів плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА наведені в табл. 1.

Як засвідчили результати проведених досліджень, загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ спонгіози переднього відділу плато великогомілкової кістки була у 2,3 рази нижчою порівняно з цим показником у задньому відділі. Але щодо функціональних показників (кількості КУОф в 1 см³ спонгіози та ефективності клонування КУОф серед 10⁵ ядровмісних клітин спонгіозної кістки), то вони були у 2 рази і у понад 15 разів відповідно вищими у передньому відділі порівняно з відповідними показниками для заднього відділу плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА. Відмінність була вірогідною (p < 0,05) між переднім і заднім відділами за показником ефективності клонування.

Подібна тенденція простежувалась при дослідженні показників остеогенної активності в передньому і задньому відділах плато великогомілкової кістки хворих на первинний гонартроз. Загальна кількість ядровміс-

них клітин в одиниці об'єму спонгіозної тканини переднього відділу була у понад 2 рази нижчою за величину цього показника у задньому відділі плато (табл. 2).

Щодо параметра показника кількості КУОф в одиниці об'єму спонгіозної тканини та ефективності клонування КУОф, то вони були у 1,8 рази і у понад 7 разів відповідно вищими у передньому відділі порівняно з показниками в задньому відділі плато великогомілкової кістки хворих на первинний гонартроз. Відмінність була вірогідною (p < 0,05) між переднім і заднім відділами за показником ефективності клонування.

Загальна кількість ядровмісних клітин (табл. 3), кількість КУОф в одиниці об'єму та ефективність їх клонування була у понад 3, 16 і 6 разів відповідно вищою з глибини 3 см від суглобової поверхні великогомілкової кістки порівняно з цими показниками з глибини 1 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА. Відмінність була вірогідною (p < 0,05) за загальною кількістю ядровмісних клітин в 1 см³ і ефективністю клонування між показниками з глибини 3 і 1 см. Отже, як свідчать проведені дослідження, на глибині 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу

Таблиця 1. Показники остеогенної активності ССК переднього і заднього відділів плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА

Місце вилучення матеріалу — плато великогомілкової кістки	Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ × 10 ⁷ (α = 0,05)	Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10 ⁴ (α = 0,05)	Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткової тканини
Передній відділ	0,287 ± 0,083 n = 14	0,00045 ± 0,00013 n = 14	0,130 ± 0,045 n = 14
Задній відділ	0,658 ± 0,293 n = 13	0,00021 ± 0,00021 n = 13	0,0085 ± 0,0085* n = 13

Примітки: * — відмінність є статистично значущою (p < 0,05) між переднім і заднім відділами; n — кількість культур стромальних фібробластів кісткової тканини.

Таблиця 2. Показники остеогенної активності ССК КМ переднього і заднього відділів плато великогомілкової кістки хворих на первинний гонартроз

Місце вилучення матеріалу — плато великогомілкової кістки	Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ × 10 ⁷ (α = 0,05)	Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10 ⁴ (α = 0,05)	Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткової тканини
Передній відділ	0,182 ± 0,023 n = 41	0,00043 ± 0,00011 n = 41	0,127 ± 0,031 n = 41
Задній відділ	0,408 ± 0,101 n = 42	0,00023 ± 0,00010 n = 42	0,016 ± 0,002* n = 42

Примітки: * — відмінність є статистично значущою (p < 0,05) між переднім і заднім відділами; n — кількість культур стромальних фібробластів кісткової тканини.

Таблиця 3. Показники остеогенної активності ССК на глибині 1 і 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА

Місце вилучення матеріалу — проксимальний епіметафіз великогомілкової кістки на глибині	Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ × 10 ⁷	Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10 ⁴ (α = 0,05)	Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткової тканини
1 см від суглобової поверхні	0,143 ± 0,025 n = 8	0,000145 ± 0,00006 n = 8	0,106 ± 0,043 n = 8
3 см від суглобової поверхні	0,461 ± 0,066* n = 9	0,00234 ± 0,00067 n = 9	0,614 ± 0,191* n = 9

Примітки: * — відмінність є статистично значущою (p < 0,05) між показниками з глибини 1 і 3 см; n — кількість культур стромальних фібробластів кісткової тканини.

великогомілкової кістки умови для вторинної фіксації ніжки ендопротеза колінного суглоба значно кращі. Можна припустити, що за однакових інших умов «виживаність» ендопротеза з подовженою ніжкою буде більшою.

Щодо досліджуваних показників остеогенної активності кісткової тканини хворих на первинний гонартроз прослідковується подібна тенденція, але відмінності показників ще більш виражені залежно від глибини вилучення спонгіози (табл. 4). Кількість остеогенних клітин-попередників в одиниці об'єму спонгіози з глибини 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на первинний гонартроз була в 7 разів вищою, а ефективність їх клонування — у понад 11 разів вищою ($p < 0,05$).

Слід зауважити, що характеристики спонгіозної тканини за кількістю ядровмісних клітин та вмістом КУОф в 1 см³ з глибини 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на РА були майже у 3 рази вищими порівняно з показниками хворих на первинний гонартроз ($p < 0,05$).

Обговорення

Значне місце у структурі метаболічних остеопатій посідає вторинний остеопороз. Дані численних наукових робіт вказують на високу частоту розвитку остеопорозу у хворих на РА. Вірогідно встановлено, що РА супроводжується розвитком остеопорозу, натомість до цього часу дискутується питання, чи власне РА може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), чи прогресуюча рарефікація кісток є наслідком застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) та імунодепресантів [20]. На сучасному етапі визнана проблема остеопорозу при ревматичних захворюваннях, при цьому РА виділено як самостійний фактор виникнення порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини. Втрата кісткової маси залишається найбільш прогнозованою, найчастішим і потенційно найтяжчим ускладненням лікування ГКС у хворих на РА, і, незважаючи на високу дієвість, їх застосування обмежується через частий розвиток небажаних ефектів, серед яких особливе місце посідає ГКС-індукований остеопороз [21]. При ендопротезуванні суглобів низька МЩКТ є фактором ризику, що впливає на остеointegraцію імплантата, довговічність

стабільності та розвиток ускладнень [22]. Багатьма авторами описано застосування додаткових конструкцій при ендопротезуванні колінного суглоба з метою запобігання післяопераційним ускладненням, зокрема нестабільності тибіального компонента [23]. Розроблені нами у попередніх дослідженнях твердотільні 3D-моделі колінного суглоба дозволили визначити напруження на задніх відділах суглобових поверхонь кісток, що зчленують колінний суглоб, і провести статистичні паралелі з показниками гістоморфометрії. Було встановлено, що найбільше навантаження припадає на задні структури колінного суглоба за згинальної контрактури. З метою підтвердження біомеханічних і морфологічних даних вважали за доцільне порівняння реноваційних властивостей кісткової тканини переднього і заднього відділів плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА та на первинний гонартроз у відповідних ділянках.

У попередньому нашому дослідженні ми визначили показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин спонгіозної кістки з різних ділянок колінного суглоба у хворих на РА за наявності фронтальних деформацій. Було доведено, що ефективність клонування ССК із латерального виростка великогомілкової кістки в 1,3 раза менша за латеральний стегнової, а в медіальному — в 3,27 раза менше за медіальний виросток стегнової кістки, що, на нашу думку, є причиною розвитку осьових деформацій. За допомогою коефіцієнта канонічної кореляції (між двома повними множинами культуральних і морфометричних показників) продемонстровано, що в однотипних ділянках при вальгусній та варусній деформаціях вони не відрізняються ($p > 0,05$), за винятком медіального виростка великогомілкової кістки, де виявлена вірогідна різниця ($p = 0,0002$) між ними. За величиною: при вальгусній деформації зв'язок помітний — високий; при варусній — високий — дуже високий. Зниження показників кількості КУОф в одиниці об'єму і ефективності клонування ССК латеральних виростків стегнової та великогомілкової кісток хворих на РА можна пояснити перерозподілом навантаження на латеральні відділи колінного суглоба за вальгусної деформації і, відповідно, у медіальних виростках стегнової та великогомілкової кісток за варусної деформації, значним пригніченням темпів перебудови кісткової тканини на фоні персистуючого хронічного автоімунного запален-

Таблиця 4. Показники остеогенної активності ССК КМ на глибині 1 і 3 см від суглобової поверхні проксимального відділу великогомілкової кістки хворих на первинний гонартроз

Місце вилучення матеріалу — проксимальний епіметафіз великогомілкової кістки на глибині	Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ × 10 ⁷ (α = 0,05)	Кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози × 10 ⁴ (α = 0,05)	Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткової тканини (α = 0,05)
1 см від суглобової поверхні	0,168 ± 0,013 n = 21	0,00011 ± 0,00003 n = 21	0,059 ± 0,018 n = 21
3 см від суглобової поверхні	0,149 ± 0,020 n = 19	0,00077 ± 0,00019 n = 19	0,681 ± 0,170 n = 19

Примітки: * — відмінність є статистично значущою ($p < 0,05$) між показниками з глибини 1 і 3 см від суглобової поверхні; n — кількість культур стромальних фібробластів кісткової тканини.

ня при фронтальних деформаціях колінного суглоба [24]. Проте за результатами проведеного нами біомеханічного дослідження колінного суглоба у хворих на РА встановлено, що для цієї групи пацієнтів характерне формування багатоплощинних деформацій, тобто не лише у фронтальній, а й у сагітальній площині [25].

Перевагою цього дослідження є визначення показників остеогенної активності ССК спонгіозної кістки саме в умовах багатоплощинної деформації колінного суглоба у хворих на РА та первинний гонартроз. При багатоплощинних деформаціях виявлені суттєві відмінності показників остеогенної активності стовбурових стромальних (мезенхімальних) клітин передніх і задніх відділів плато проксимального відділу великогомілкової кістки. Недоліками проведеного дослідження, на нашу думку, є певні вікові відмінності, які в основній та порівняльній групах становили в середньому 14 років. Так, наприклад, досліджені показники остеогенної активності стромальних (мезенхімальних) стовбурових клітин були однотипними у хворих на РА, середній вік яких становив $49,14 \pm 6,37$ року, і у хворих на первинний гонартроз віком $63,26 \pm 1,55$ року, що, у свою чергу, ще раз підтверджує агресивність, швидке прогресування вторинного остеоартрозу колінного суглоба та ранню інвалідизацію хворих на РА.

Відомо, що значну роль у «виживаності» штучного суглоба відіграє, крім іншого, стан і якість кісткової тканини у місцях майбутнього розташування компонентів ендопротеза. Необхідно враховувати і щільність кісткової тканини, яка суттєво знижена у пацієнтів із РА через імуносупресивний вплив тривалого вживання стероїдів, і погіршення її якісних характеристик через наявність вогнищ ревматоїдної грануляційної тканини серед спонгіозної тканини кісток, що може мати значний вплив на ймовірний подальший розвиток ускладнень після тотального ендопротезування колінного суглоба. Саме ці аспекти спонукали нас до дослідження показників остеогенної активності ССК проксимального епіметафізу великогомілкової кістки на глибині 1 і 3 см від суглобової поверхні, де буде розташована ніжка ендопротеза.

При порівнянні досліджуваних показників остеогенної активності ССК привертає увагу односпрямованість процесів у кістковій тканині хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА та хворих на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій. Але вираженість цих реакцій більша у хворих на РА. Як приклад: зниження майже у 2 рази ефективності клонування ССК задніх відділів плато проксимального відділу великогомілкової кістки за ревматоїдного артриту. Саме це, ймовірно, і є проявом неухильного і необоротного руйнування кісткової системи аутоімунним системним запальним процесом за умов РА. Персистуюче хронічне запалення поглиблює порушення темпів перебудови кісткової тканини, суттєво пригнічуючи реноваційні процеси. Слід зауважити, що середній вік пацієнтів з РА на 14 років менше, ніж хворих на первинний гонартроз, у яких можуть прослідковуватись і вікові зміни стану кісткової тканини.

Проведені дослідження доповнюють об'єктивну оцінку структурно-функціонального стану кісток (*in situ*), що з'являють колінний суглоб, хворих на РА в місцях майбутнього розташування компонентів ендопротеза.

Висновки

Виявлені вірогідні відмінності показників остеогенної активності ССК кісткової тканини передніх та задніх відділів плато, а також з глибини 1 та 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки в обох групах хворих. Зміни реноваційних процесів кісткової тканини хворих на вторинний гонартроз на ґрунті РА та хворих на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій мають односпрямований характер, але вираженість їх більша у хворих на РА. На глибині 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки умови для вторинної фіксації ніжки ендопротеза колінного суглоба значно кращі, за однакових інших умов, тому «виживаність» ендопротеза з подовженою ніжкою буде більшою.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Внесок авторів. Герасименко С.І., Бабко А.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; Панченко Л.М. — обробка матеріалу, аналіз даних і результатів, написання тексту; Полулях Д.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту, статистична обробка; Качан Д.І. — відбір пацієнтів, збір матеріалу, аналіз даних літератури, написання тексту.

Список літератури

1. Watson RS, Gouze E, Levings PP, Bush ML, Kay JD, Jorgensen MS, et al. Gene delivery of TGF- β 1 induces arthrofibrosis and chondrometaplasia of synovium in vivo. *Lab Invest.* 2010 Nov;90(11):1615-27. doi: 10.1038/labinvest.2010.145. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20697373; PMCID: PMC3724510.
2. Ouyang X, Ghani A, Mehal WZ. Inflammation biology in fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jul;1832(7):979-88. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.03.020. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23562491.
3. Canovas F, Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018 Feb;104(1S):S41-S46. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29183821.
4. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Feb;23(2):171-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.008. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25450853.
5. Herman MJ, Martinek MA, Abzug JM. Complications of tibial eminence and diaphyseal fractures in chil-

dren: prevention and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Nov;22(11):730-41. doi: 10.5435/JAAOS-22-11-730. PMID: 25344598.

6. Dell'Isola A, Smith SL, Andersen MS, Steultjens M. Knee internal contact force in a varus malaligned phenotype in knee osteoarthritis (KOA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):2007-2013. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.010. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882753.

7. George JM. Valgus Deformity Correction in Total Knee Replacement: An Overview [Internet]. *Knee Surgery — Reconstruction and Replacement*. IntechOpen; 2020. Available from: doi: 10.5772/intechopen.89739.

8. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol*. 2009 Sep;10(3):111-8. doi: 10.1007/s10195-009-0054-6. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19582368; PMCID: PMC2744731.

9. Formby PM, Donohue MA, Cannova CJ, Caulfield JP. Hydraulic distension of the knee: a novel treatment for arthrofibrosis after total knee replacement (case series). *ANZ J Surg*. 2016 Jun;86(6):480-2. doi: 10.1111/ans.13540. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071912.

10. Khatri K, Bansal D, Rajpal K. Management of Flexion Contracture in Total Knee Arthroplasty [Internet]. *Knee Surgery — Reconstruction and Replacement*. IntechOpen; 2020. Available from: doi: 10.5772/intechopen.90417.

11. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol*. 2009 Sep;10(3):111-8. doi: 10.1007/s10195-009-0054-6. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19582368; PMCID: PMC2744731.

12. Kukin IA, Kirpichjov IV, Maslov LB, Vihrev SV. Particularities of the strength characteristics of spongy bone in diseases of the hip joint. *Fundamental research*. 2013;(7):328-33.

13. Ipach I, Mittag F, Lahrman J, Kunze B, Kluba T. Arthrofibrosis after TKA — Influence factors on the absolute flexion and gain in flexion after manipulation under anaesthesia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Aug 12;12:184. doi: 10.1186/1471-2474-12-184. PMID: 21838865; PMCID: PMC3175211.

14. Kalson NS, Borthwick LA, Mann DA, Deehan DJ, Lewis P, Mann C, et al. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. *Bone Joint J*. 2016 Nov;98-B(11):1479-1488. doi: 10.1302/0301-620X.98B10.37957. PMID: 27803223.

15. Babko AM, Herasymenko AS. The Mechanism of Contracture Formation in the Hip and Knee Joints in Early Stages of Rheumatoid Arthritis (Natural Experiment). *Visn.*

ortopedii travmatologii ta protezuвання. 2019;(4):57-65. doi: 10.37647/0132-2486-2019-103-4-53-61.

16. Deshmukh AJ, Rathod PA, Moses MJ, Snir N, Marwin SE, Dayan AJ. Does a non-stemmed constrained condylar prosthesis predispose to early failure of primary total knee arthroplasty? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct;24(10):3194-3199. doi: 10.1007/s00167-014-3494-3. Epub 2015 Jan 1. PMID: 25552405.

17. Фриденштейн А, Лалыкина К. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. Москва, 1973. 223.

18. Астахова В. Остеогенні клітини-попередники кісткового мозку людини. Тунік Л., редактор. Київ: Фенікс, 2000. 175 с.

19. Фетісов В. Прикладні пакети статистичної обробки. Лаборатор. практикум. 2010. 27.

20. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and ankylosing spondylitis: problems rather than solutions? *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 13;21(1):239. doi: 10.1186/s13075-019-2014-8. PMID: 31722720; PMCID: PMC6854713.

21. Даньків Л.В. Оцінка стану мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит. ВНД. 01, квітень 2016. (1).

22. Xiao PL, Hsu CJ, Ma YG, Liu D, Peng R, Xu XH, et al. Prevalence and treatment rate of osteoporosis in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2022 Jan 14;17(1):16. doi: 10.1007/s11657-021-01055-9. PMID: 35029750.

23. Pasquier GJM, Hutten D, Common H, Migaud H, Putman S. Extraction of total knee arthroplasty intramedullary stem extensions. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Feb;106(1S):S135-S147. doi: 10.1016/j.otsr.2019.05.025. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31812635.

24. Панченко Л., Автомеєнко Є., Бабко А., Герасименко С., Герасименко А., Полішко В. Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку у хворих на ревматоїдний артрит за наявності фронтальних деформацій колінного суглоба. Ортопедія, травматологія і протезування. 2018. (1). 41-46. doi: 10.15674/0030-59872018141-46.

25. Gerasymenko S.I., Babko A.M., Gerasymenko A.S., Kachan D.I. Mathematical model of knee joint degenerative dystrophic changes formation in its flexion contracture at late stages of rheumatoid arthritis. *Pain. Joints. Spine*;13(2):93-100. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.371.

Отримано/Received 01.03.2024

Рецензовано/Revised 24.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

Gerasymenko S.I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6378-1196>

Poluliah M.V., MD, PhD, DSc, Professor, Main Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1698-8952>

Gerasymenko A.S., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4895-499X>

Babko A.M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5919-5429>

Panchenko L.M., PhD, Head of the Immunology Laboratory, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8436-1206>

Poluliah D.M., PhD, Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8895-6917>

Kachan D.I., graduate student of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4515-986X>

S. Gerasymenko, M. Poluliah, A. Gerasymenko, A. Babko, L. Panchenko, D. Poluliah, D. Kachan
State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Particularities of the bone tissue regenerative properties of the proximal part of the tibia in patients with rheumatoid arthritis with multi-plane knee deformities

Abstract. Background. Rheumatoid arthritis (RA) has no equal among the musculoskeletal system diseases in terms of the severity of joint damage. Knee joint damage was noted in 65–70 % of RA patients and it is the most common cause of disability. The **purpose** was to study the indices of osteogenic activity of stromal (mesenchymal) stem cells (MSCs) of the articular bone ends of the knee joint in patients with secondary knee osteoarthritis (KOA) due to RA in the presence of multi-plane deformations. **Materials and methods.** The studied material was samples of cancellous bone of the anterior and posterior parts of the plateau of the proximal part of the tibia and spongiosa from a depth of 1 cm and 3 cm from the articular surface, namely from the proximal epimetaphysis of the tibia, removed during knee arthroplasty of patients with secondary KOA due to RA and in patients with primary KOA in the presence of multi-plane deformations. Using the method of cloning colony-forming units of fibroblasts (CSF) of bone tissues, 38 patients were examined, including 9 patients with RA and 29 patients with primary KOA with damage to the knee joint in the presence of multi-plane deformations. **Results.** The total number of nucle-

ated cells in 1 cm³ of spongiosa of the front part of the tibial plateau was 2.3 times lower compared to the parameter of this index in the posterior part ($p < 0.05$). The characteristics of spongy tissue in terms of the number of nucleated cells and the content of CSF in 1 cm³ from a depth of 3 cm from the articular surface of the proximal epimetaphysis of the tibia of patients with RA were almost 3 times higher compared to the indices of patients with primary KOA ($p < 0.05$). **Conclusions.** Changes in the renovation processes of bone tissue in patients with secondary KOA due to RA and in patients with primary KOA in the presence of multi-plane deformations are unidirectional, but their expressiveness is greater in patients with RA. At a depth of 3 cm from the articular surface of the proximal epimetaphysis of the tibia, the conditions for secondary fixation of the leg of the knee joint replacement are much better, all other conditions being equal, so the "survival" of the endoprosthesis with an elongated leg will be greater.

Keywords: rheumatoid arthritis; knee joint; flexion contracture; fibroblast colony-forming units; stem stromal cells; total arthroplasty

Стойка І.В., Яцишин Р.І., Дрогомерецька О.І., Попадинець І.Р., Бабенко О.І., Шаповал О.А.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Оцінка м'язової маси та функції у хворих на ревматоїдний артрит

Резюме. Актуальність. Саркопенія у хворих на ревматоїдний артрит (РА) виникає у зв'язку з хронічним запальним процесом, гормональною терапією та обмеженням фізичної активності через больовий синдром. Для пацієнтів з РА важливо зберегти м'язову масу та функцію, щоб зменшити ризик інвалідності та поліпшити якість життя. **Метою** роботи була оцінка м'язової маси та функції у хворих на РА з порівнянням методів визначення маси скелетних м'язів, рекомендованих EWCSOP2. **Матеріали та методи.** Усього обстежено 44 особи, з яких 32 хворі на РА та 12 практично здорових осіб контрольної групи. У дослідженні використані наступні методи: опитувальник SARC-F, визначення апендикулярної маси скелетних м'язів за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), відсотків м'язової та жирової тканини за допомогою біоімпедансометрії, визначення площі поперечного перерізу поперекового м'яза за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), тести на фізичну працездатність. Пацієнтів з РА було розділено на 3 групи: група А (11 осіб) — проведено анкетування (SARC-F), оцінку сили скелетних м'язів та визначення маси м'язів за допомогою ДРА; група В (11 пацієнтів) — опитування (SARC-F), оцінку сили скелетних м'язів та визначення маси м'язів за допомогою біоімпедансометрії; група С (10 пацієнтів) — анкетування (SARC-F), оцінку сили скелетних м'язів і визначення маси м'язів за допомогою КТ. **Результати.** Усі показники функціональних тестів та методів оцінки м'язової маси були вірогідно гіршими у хворих на РА порівняно з контрольною групою. У 50 % хворих на РА діагностована саркопенія, 6 випадків у групі А (середнє значення апендикулярної знежиреної маси становило у них 15,7 кг, у контрольній групі — 21 кг), 5 у групі В (середні показники частки м'язової маси становили 21,2 % порівняно з 29,3 % у групі контролю) та 5 у групі С (середні показники частки м'язової маси становили 49,46 %, у групі контролю — 58,32 %). **Висновки.** Кожен з методів оцінки маси скелетних м'язів довів свою спроможність в діагностиці саркопенії. Підвищення ефективності діагностики саркопенії у хворих на РА дозволить як удосконалити відповідь на лікування основного захворювання, так і поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит; м'язова сила; м'язова маса; саркопенія; біоімпедансометрія; двофотонна рентгенівська абсорбціометрія; комп'ютерна томографія

Вступ

Саркопенія — прогресуюче та генералізоване захворювання скелетних м'язів, яке пов'язане з підвищеною ймовірністю несприятливих наслідків, включно з падіннями, переломами та смертністю [1, 2]. Це захворювання рідко діагностують і лікують у повсякденній клінічній практиці, оскільки воно потребує додаткових методів діагностики. З метою підвищення обізнаності про саркопенію та поліпшення ефективності лікування цього захворювання European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWCSOP2) оновили підходи до його діагностики. Згідно з оновленими рекомендаціями EWCSOP2, для встановлення діагнозу «саркопенія» потрібно керуватися алгоритмом «Виявити — оцінити — підтвердити — тяжкість» (Find —

Assess — Confirm — Severity (F-A-C-S), де F — виявити збільшений ризик саркопенії за допомогою опитувальника SARC-F; A — оцінити м'язову силу за допомогою динамометра та тесту «встати зі стільця», С — підтвердити наявність захворювання одним з інструментальних методів (двофотонною рентгенівською абсорбціометрією (ДРА), біоімпедансним аналізом, комп'ютерною томографією (КТ) чи магнітно-резонансною томографією (МРТ)), S — встановити тяжкість саркопенії за допомогою тестів, які дозволяють оцінити функцію м'язів (швидкість ходи, SPPB-тест, тест «3-метровий», тест «400 метрів») [1, 2].

На сьогодні точні молекулярні механізми саркопенії ще не повністю зрозумілі, проте відомо, що цей процес пов'язаний зі змінами в різних молекулярних шляхах.

Один з ключових молекулярних механізмів саркопенії пов'язаний з дисбалансом між синтезом білків та їх катаболізмом у м'язах, що вірогідно зростає з віком і призводить до прогресуючої втрати м'язової маси [3, 4].

Ревматоїдний артрит (РА) — це системне запальне захворювання, яке уражає суглоби та може бути причиною м'язової слабкості та саркопенії. Частота останньої у хворих на РА в Україні, згідно з даними досліджень науковців [5], коливається від 40 до 50 %, що свідчить про доцільність вивчення цього захворювання в майбутньому. Оскільки саркопенія призводить до погіршення якості життя, підвищення травматизації та летальних випадків, актуальним є впровадження в лікувальний процес алгоритмів діагностики, методів лікування та профілактики цього захворювання [6].

При РА саркопенія може бути спричинена низкою факторів, зокрема запальним процесом, болем та зниженням фізичної активності. Для пацієнтів з РА важливо зберігати м'язову масу та функцію, щоб зменшити ризик виникнення інвалідності та поліпшити якість життя [7–9].

Вивченням проблематики саркопенії у світі опікується ціла низка наукових організацій, зокрема Європейське товариство фахівців у галузі клінічного харчування й метаболізму, Європейська робоча група з питань саркопенії в осіб літнього віку, Азійська робоча група з питань саркопенії (AWGS), Міжнародна робоча група з питань саркопенії (International Working Group on Sarcopenia), Товариство з питань саркопенії, кахексії та метаболічних розладів (Society of sarcopenia, cachexia and wasting disorders, SCWD) та Фонд Національних інститутів здоров'я (FNIH), які об'єдналися та створили «Глобальну лідерську ініціативу щодо питань саркопенії» (Global Leadership Initiative on Sarcopenia) для розробки єдиного міжнародного консенсусу щодо визначення та діагностики саркопенії [10]. У цьому дослідженні ми вирішили використати методи, рекомендовані EWCSOP2, та порівняти їх для визначення маси скелетних м'язів у хворих з РА.

Мета роботи: оцінити м'язову масу та функцію і порівняти параметри інструментальних методів визначення маси скелетних м'язів, рекомендованих EWCSOP2 у хворих на РА.

Матеріали та методи

В одноцентровому дослідженні обстежено 44 особи, з яких 32 хворі на РА та 12 практично здорових осіб контрольної групи. Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схваленням Комісії з питань етики КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (протокол № 2/7 від 31.01.2023 року). Усі обстежені добровільно підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження було включено 32 хворі на РА, серопозитивний варіант (РФ+, АЦЦП+), активність II–III ст., Rtg-стадія II–III, ФНС II–III, віком 40–60 років, зі скаргами на зниження м'язової сили, останнє визначалось динамометром (< 27 кг для чоловіків і < 16 кг для жінок). Для аналізу хворих було розділено

на 3 групи. Для кожної групи було використано алгоритм діагностики саркопенії «Виявити — оцінити — підтвердити — тяжкість» (опитувальник SARC-F), динамометрію, тести на фізичну активність та один додатковий метод діагностики саркопенії:

1) група А (11 пацієнтів) — проведено оцінку сили скелетних м'язів та визначення маси м'язів за допомогою ДРА. Визначені такі показники: апендикулярна знежирена маса (кг) та індекс апендикулярної знежиреної маси (кг/м²);

2) група Б (11 хворих) — проведено оцінку складу тіла з визначенням відсотка м'язової та жирової маси за допомогою методу біоімпедансометрії;

3) група В (10 осіб) — проведено оцінку сили скелетних м'язів та визначення маси м'язів за допомогою КТ. Відносний вміст м'язової та жирової тканин вимірювався в одиницях Хаусфілда на КТ-зрізах.

У дослідженні використані такі рекомендовані EWCSOP2 методи діагностики саркопенії: опитувальник SARC-F, визначення апендикулярної маси скелетних м'язів за допомогою ДРА, біоімпедансометрія, визначення площі поперечного перерізу поперекового м'яза за допомогою КТ, тести на фізичну працездатність, динамометрія.

Функціональні тести, використані в цьому дослідженні, наведені нижче [2, 11]:

1. Тест підйому зі стільця. Цей тест дозволяє оцінити здатність пацієнта підніматися зі стільця без допомоги. Пацієнт сідає на стілець, потім встає на нижні кінцівки та повертається на місце. Тест повторюється 5 разів, а час, необхідний для виконання тесту, фіксується.

2. Тест на визначення швидкості ходьби (використовується для оцінки фізичної працездатності та стану м'язів). Тест дозволяє виміряти відстань, яку може пройти пацієнт за 6 хвилин; час, необхідний для виконання тесту, фіксується.

3. SPPB (short physical performance battery — коротка оцінка фізичної працездатності) — тест, який використовується для оцінки фізичної активності, включає три складових компоненти: баланс, ходьбу та вставання зі стільця. Кожен елемент оцінюється за шкалою 0–4 бали. Межове значення тесту — ≤ 8 балів [12].

Інструментальні методи діагностики, які використовувались в цьому дослідженні:

1) визначення апендикулярної маси скелетних м'язів за допомогою ДРА (межові значення < 20 кг у чоловіків та < 15 кг у жінок) [13];

2) визначення масової частки м'язів та жирової тканини за допомогою біоімпедансометрії [14, 15];

3) визначення площі поперечного перерізу поперекового м'яза за допомогою КТ [16];

4) динамометрія, межові значення якої були у чоловіків < 27 кг та < 16 кг у жінок [17].

Статистичні методи: систематизація даних, отриманих в ході НДР, виконана за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel; обробка та аналіз результатів досліджень здійснювались за допомогою програми IBM SPSS Statistic 26. Відмінності вважались значущими за умови $p < 0,05$.

Результати

Середній показник балів у хворих на РА згідно з опитувальником SARC-F становив $5,4 \pm 0,7$ бала, тоді як у групі здорових осіб він був вірогідно нижчим і становив $3,7 \pm 0,5$ бала. Результати тестів на фізичну активність (згідно з рекомендаціями EWCSOP2), а саме тесту підйому із стільця, тесту на визначення швидкості та тесту SPPB, у хворих на РА та обстежених контрольної групи наведені в табл. 1.

Вимірювання сили м'язів за допомогою динамометрії продемонструвало, що середній показник у групі хворих з РА становив $23,1 \pm 4,4$ кг, тоді як у групі здорових осіб він був вірогідно вищим і дорівнював $28,0 \pm 2,2$ кг.

При оцінці м'язової маси в обстежених за допомогою інструментальних методів дослідження, рекомендованих EWCSOP2, визначено, що в групі А рівень апендикулярної знежиреної маси був вірогідно нижчим порівняно з показниками практично здорових осіб ($p < 0,005$). Також у хворих з РА встановлено вірогідно нижчий індекс апендикулярної знежиреної маси порівняно з показниками контрольної групи (табл. 2).

Масова частка жирової тканини у групі Б, обстежених за допомогою біоімпедансометрії, у хворих з РА становила $37,9 \pm 3,7$ %, що відповідало високому та дуже високому рівню ожиріння, порівняно з групою здорових осіб — $28,3 \pm 3,9$ %. Масова частка скелетних м'язів у хворих на РА становила $21,2 \pm 1,7$ %, тоді як у групі здорових осіб вона була вірогідно вищою ($p < 0,005$) (табл. 3).

Відсоткове співвідношення м'язової тканини в групі С, у якій проводили обстеження з використанням КТ, демонструвало знижені показники у хворих на РА порівняно з показниками контрольної групи, тоді як показники вмісту жирової тканини вірогідно не відрізнялись між групами (табл. 4).

Загалом у 50 % хворих на РА було діагностовано саркопенію. Згідно з отриманими результатами обстеження, в групі А діагностовано 6 випадків (54,5 %) саркопенії, у групі Б — 5 (45,5 %), у групі В — 5 випадків (50 %).

Обговорення

Саркопенія призводить до підвищення рівня смертності, особливо в осіб літнього віку, через падіння, переломи та їх ускладнення [18]. Якщо визначення саркопенії спочатку призначалося як нозологія для людей старшого та літнього віку, то на сьогодні активно впроваджується поняття вторинної саркопенії, яка асоційована із супутніми захворюваннями. Часто саркопенія йде поруч з автоімунними захворюваннями, які характеризуються тривалим запальним процесом [19, 20]. Виділяють первинну та вторинну форми саркопенії. Первинна саркопенія — це вікова, дегенеративна втрата м'язової маси, вторинна саркопенія є наслідком прогресування основного захворювання, на фоні якого відбуваються дегенеративні зміни м'язової системи [6].

Європейська робоча група із саркопенії виділила таку стадійність саркопенії: імовірна саркопенія, саркопенія та тяжка саркопенія. В основі цього поділу лежать

Таблиця 1. Оцінка фізичної активності в групі хворих та здорових осіб

Показники	Досліджувана група	Контрольна група	p
Тест підйому зі стільця, с	$17,00 \pm 1,25$	$13,70 \pm 0,64$	$< 0,005$
Тест на визначення швидкості, м/с	$9,34 \pm 1,78$	$7,35 \pm 1,10$	$< 0,005$
Тест SPPB, бали	$9,40 \pm 1,02$	$7,00 \pm 0,43$	$< 0,001$

Таблиця 2. Показники ДРА у групі А та здорових осіб

Показники	Досліджувана група	Контрольна група	p
Апендикулярна знежирена маса, кг	$15,7 \pm 5,9$	$21,0 \pm 3,5$	$< 0,005$
Індекс апендикулярної знежиреної маси, кг/м ²	$6,1 \pm 2,3$	$7,9 \pm 1,6$	$< 0,001$

Таблиця 3. Показники біоімпедансометрії у групі Б та здорових осіб, %

Показники	Досліджувана група	Контрольна група	p
Жирова тканина	$37,9 \pm 3,7$	$28,3 \pm 3,9$	$< 0,005$
М'язова тканина	$21,2 \pm 1,7$	$29,3 \pm 1,6$	$< 0,005$

Таблиця 4. Показники комп'ютерної томографії у групі В та здорових осіб

Показники	Досліджувана група	Контрольна група	p
Жирова тканина, %	$8,72 \pm 3,50$	$8,2 \pm 3,5$	$= 0,4$
М'язова тканина, %	$49,46 \pm 3,50$	$58,32 \pm 1,60$	$< 0,001$

такі чинники: м'язова сила, м'язова маса та фізична активність [2]. Імовірна саркопенія визначається за наявності низької м'язової сили, яка вимірюється за допомогою динамометрії. Саркопенія встановлюється за наявності зниження м'язової сили та м'язової маси, визначених за допомогою інструментальних методів обстеження, як-от ДРА, біоімпендансометрія, КТ тощо. За наявності низької сили, маси та фізичної активності можна встановити діагноз тяжкої саркопенії [1, 2].

В оглядах досліджень відзначається вищий рівень саркопенії у поєднанні з ревматоїдним артритом, ніж у групах здорових осіб. Наприклад, у дослідженні CHIKARA, у якому брали участь 100 пацієнтів з РА, зниження маси, сили та функції м'язів було наявне у 28 % обстежуваних [21].

У дослідженні D. Reina та співавт. включено 89 пацієнтів, які хворіють на РА та мали II та III ступені активності. Їх порівнювали з групою контрольних осіб такого ж віку, які не мали ревматичних захворювань. Саркопенію діагностовано в досліджуваній групі у 44 та у 19 % у групі здорових осіб ($p < 0,001$) [22].

S.C. Doğan та співавт. в оригінальному дослідженні порівнювали показники виявлення саркопенії у пацієнтів з РА та у контрольній групі. Основними параметрами, які брали до уваги, були індекс маси тіла, індекс скелетної маси, рівень С-реактивного протеїну, активність захворювання за шкалою DAS28 та склад тіла (за допомогою ДРА). У висновках цього дослідження вказано, що саркопенія була більш частою в групі хворих на РА ($p < 0,004$). Щодо ДРА відмічено, що майже кожен другий пацієнт з РА мав втрату м'язової маси, а в контрольній групі це було виявлено лише в 10 % [8].

У дослідження В.В. Поворознюка та співавт. при вивченні саркопенії у хворих на РА включили 461 жінку, серед яких була 71 пацієнтка з РА та 390 осіб контрольної групи. Дослідження показало, що у групі хворих осіб частота саркопенії становила 49 %. Основним методом інструментальної діагностики була ДРА, середнє значення апендикулярної знежиреної маси становило 15,07 кг, що вірогідно нижче, ніж у контрольній групі. Тотожні показники вказані в нашому дослідженні, у якому середнє значення апендикулярної знежиреної маси було 15,7 кг, що також вірогідно нижче, ніж у групі контрольних осіб [5].

У дослідженні M. Tada та співавт. діагностували саркопенію за допомогою ультразвукового обстеження, порівнюючи отримані результати з біоімпендансометрією. Середні показники масової частки м'язів при проведенні біоімпендансометрії у хворих на РА становили $18,9 \pm 3,4$, що вказувало на наявність саркопенії. Порівнюючи з отриманими показниками нашого дослідження, можна відмітити подібні показники щодо зниження масової частки м'язової тканини ($21,2 \pm 1,7$ %) та деякого підвищення відсотка жирової тканини ($37,9 \pm 3,7$ %) [23].

У перехресне дослідження M. Toghi та співавт. включено 388 жінок з діагностованим РА та проведено оцінку м'язової сили, маси та швидкості ходьби. Поширеність саркопенії становила 37,1 % [24].

Аналізуючи закордонну літературу, було відмічено актуальність дослідження саркопенії у хворих на РА, оскільки поширеність саркопенії в інших популяціях становила від 35 до 45 %. Отримані результати нашого дослідження вказують на тотожні показники поширеності та доцільність імплементації алгоритму діагностики саркопенії у щоденну лікарську практику.

Обмеження дослідження. Це дослідження мало низку обмежень, зокрема невеликі групи досліджуваних. Для отримання більш вірогідних результатів необхідне проведення обстежень більшої вибірки пацієнтів. У цьому дослідженні не враховували стадію саркопенії, а тільки її наявність. Також доцільно було б розділити хворих фенотипово, а саме остеосаркопенія, саркопенічне ожиріння та остеосаркопенічне ожиріння [25], що буде предметом подальших наших досліджень.

Висновки

Усі показники функціональних тестів та методів оцінки м'язової маси були вірогідно гіршими у хворих на РА порівняно з контрольною групою. Кожен з методів оцінки маси скелетних м'язів довів свою спроможність у діагностиці саркопенії. Нами продемонстровано високу частоту саркопенії (50 %) у хворих на РА, що підтверджує необхідність у додатковій діагностиці задля виявлення зниження м'язової сили, функції та маси. Підвищення обізнаності щодо саркопенії та її діагностування у хворих на РА дозволить як удосконалити відповідь на лікування основного захворювання, так і поліпшити якість життя пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Наукова робота виконувалась в рамках наукової тематики згідно з планом науково-дослідної роботи «Імунологічні, біохімічні та метаболічні порушення при патології внутрішніх органів: диференційовані підходи до лікування та медичної реабілітації хворих» кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка ІФНМУ.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Стойка І.В. — аналіз отриманих даних, написання та корекція тексту, відбір пацієнтів; Яцишин Р.І. — концепція та дизайн дослідження; Дрогомерецька О.І., Шаповал О.А. — збір та обробка матеріалу; Попадинець І.Р. — статистична обробка; Бабенко О.І. — аналіз даних літературних джерел.

Список літератури

1. Dzerovych N. Європейські рекомендації 2019 року щодо діагностики саркопенії. Біль. Суглоби. Хребет. 2019. 9(4). 257-261. doi: 10.22141/2224-1507.9.4.2019.191925.
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People

- 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1. 48(1). 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1. 48(4). 601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
3. Pascual-Fernández J., Fernández-Montero A., Córdova-Martínez A., Pastor D., Martínez-Rodríguez A., Roche E. Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Nov 22. 21(22). 8844. doi: 10.3390/ijms21228844. PMID: 33266508; PMCID: PMC7700275.
4. Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P., Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018 Aug 10. 73(9). 1199-1204. doi: 10.1093/gerona/glx245. PMID: 29300839.
5. Povoroznyuk V.V., Dzerovych N.I., Ivanyk O.S., Karasevska T.A. Sarcopenia and Rheumatoid Arthritis. *Pain, Joints, Spine*. 2019. 9(2). 83-89. doi: 10.22141/2224-1507.9.2.2019.172120.
6. Povoroznyuk V., Binkley N., Dzerovych N., Povoroznyuk R. *Sarkopeniya [Sarcopenia]*. Kyiv, 2016. 180 p. (in Ukrainian).
7. Krajewska-Włodarczyk M. [Sarcopenia in rheumatoid arthritis]. *Wiad Lek.* 2016. 69(3 pt 2). 542-547. Polish. PMID: 27717942.
8. Doğan S.C., Hizmetli S., Hayta E., Kaptanoğlu E., Erselcan T., Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2015 Jun. 2(2). 57-61. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0038. Epub 2015 Mar 31. PMID: 27708927; PMCID: PMC5047263.
9. Moschou D., Krikelis M., Georgakopoulos C., Mole E., Chronopoulos E., Tournis S., et al. Sarcopenia in Rheumatoid arthritis. A narrative review. *J. Frailty Sarcopenia Falls*. 2023 Mar 1. 8(1). 44-52. doi: 10.22540/JFSF-08-044. PMID: 36873824; PMCID: PMC9975974.
10. Dzhus M.B., Kulyk M.S., Karasevska T.A. et al. Sarcopenia and Rheumatic Diseases: Is There Any Connection. *Pain, Joints, Spine*. 2022. 12(4). 201-210. doi: 10.22141/pjs.12.4.2022.349.
11. Cawthon P.M. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J. Clin. Densitom.* 2015 Oct-Dec. 18(4). 467-71. doi: 10.1016/j.jocd.2015.05.063. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071168.
12. Welch S.A., Ward R.E., Beauchamp M.K., Leveille S.G., Trivison T., Bean J.F. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021 Aug. 22(8). 1646-1651. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.038. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33191134; PMCID: PMC8113335.
13. Carvalho G.D., Bonfiglioli K., Caparbo V.F., Takayama L., Pereira R.M.R., Domiciano D.S. Changes to Body Composition in Women with Long-Standing Established Rheumatoid Arthritis: Differences by Level of Disease Activity. *J. Clin. Densitom.* 2020 Oct-Dec. 23(4). 639-646. doi: 10.1016/j.jocd.2019.06.002. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31285112.
14. Gonzalez M.C., Heymsfield S.B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr. 8(2). 187-189. doi: 10.1002/jcsm.12159. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28145079; PMCID: PMC5377383.
15. Gonzalez M.C., Barbosa-Silva T.G., Heymsfield S.B. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018 Sep. 21(5). 366-374. doi: 10.1097/MCO.0000000000000496. PMID: 29957677.
16. Lortie J., Gage G., Rush B., Heymsfield S.B., Szczytutowicz T.P., Kuchnia A.J. The effect of computed tomography parameters on sarcopenia and myosteatosis assessment: a scoping review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec. 13(6). 2807-2819. doi: 10.1002/jcsm.13068. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36065509; PMCID: PMC9745495.
17. Dodds R.M., Syddall H.E., Cooper R., Benzeval M., Deary I.J., Dennison E.M., et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014 Dec 4. 9(12). e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637. PMID: 25474696; PMCID: PMC4256164.
18. Batsis J.A., Mackenzie T.A., Barre L.K., Lopez-Jimenez F., Bartels S.J. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014 Sep. 68(9). 1001-7. doi: 10.1038/ejcn.2014.117. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24961545.
19. Bennett J.L., Pratt A.G., Dodds R., Sayer A.A., Isaacs J.D. Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2023 Apr. 19(4). 239-251. doi: 10.1038/s41584-023-00921-9. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36801919.
20. An H.J., Tizaoui K., Terrazzino S., Cargnin S., Lee K.H., Nam S.W., et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 7. 21(16). 5678. doi: 10.3390/ijms21165678. PMID: 32784808; PMCID: PMC7461030.
21. Tada M., Yamada Y., Mandai K., Hidaka N. Matrix metalloprotease 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis — results from the CHIKARA study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018 Nov. 21(11). 1962-1969. doi: 10.1111/1756-185X.13335. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187662.
22. Reina D., Gómez-Vaquero C., Díaz-Torné C., Solé J.M.N.; Rheumatology Service. Hospital Moisès Broggi. Assessment of nutritional status by dual X-Ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb. 98(6). e14361. doi: 10.1097/MD.00000000000014361. PMID: 30732168; PMCID: PMC6380876.
23. Tada M., Yamada Y., Mandai K., Hidaka N. Screening for sarcopenia and obesity by measuring thigh muscle and fat thickness by ultrasound in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2021 Jun. 7(2). 81-87. doi: 10.1016/j.afos.2021.06.002. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34278004; PMCID: PMC8261725.
24. Torii M., Hashimoto M., Hanai A., Fujii T., Furu M., Ito H., et al. Prevalence and factors associ-

ated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2019 Jul. 29(4). 589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30092163.

25. Yatsyshyn R., Stoika I. Phenotypes of secondary sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Annals*

of the Rheumatic Diseases. 2018. 77. 1351. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2305.

Отримано/Received 20.11.2023

Рецензовано/Revised 23.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

I. Stoika, MD, PhD student, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6221-9345>

R. Yatsyshyn, MD, PhD, Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Internal Medicine № 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1262-5609>

O. Drohomiretska, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9393-1434>

I. Popadynets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-3398>

O. Babenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9924-5870>

O. Shapoval, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4562-2412>

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 study was carried out within the framework of the scientific topic in accordance with the plan of the research work "Immunological, biochemical and metabolic disorders in the pathology of internal organs: differentiated approaches to the treatment and medical rehabilitation of patients" of the Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye.M. Neiko of the IFNMU.

Authors' contribution. I. Stoika — analysis of the obtained data, writing and proofreading of the text, selection of patients; R. Yatsyshyn — research concept and design; O. Drohomiretska, O. Shapoval — collection and processing of material; I. Popadynets — statistical processing; O. Babenko — analysis of literary sources.

I. Stoika, R. Yatsyshyn, O. Drohomiretska, I. Popadynets, O. Babenko, O. Shapoval
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Comparison of methods for diagnosing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis

Abstract. Background. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA) occurs in connection with the chronic inflammatory process, hormonal therapy, and limitation of physical activity due to pain syndrome. For RA patients, it is important to preserve muscle mass and function to reduce the risk of disability and improve quality of life. The research *purposed* to assess muscle mass and function in RA patients with a comparison of methods for determining skeletal muscle mass recommended by EWCSOP2.

Materials and methods. A total of 44 persons were examined, 32 were patients with RA, and 12 ones were healthy persons (the control group). The following methods were used in the study: the SARC-F questionnaire, the determination of the appendicular mass of skeletal muscles using dual-photon X-ray absorptiometry (DXA), the percentage of muscle and fat tissue using bioimpedancemetry, the determination of the cross-sectional area of the lumbar muscle using computer tomography (CT), physical performance tests. Patients with RA were divided into 3 groups: group A (11 persons) — questionnaire (SARC-F), assessment of skeletal muscle strength and determination of muscle mass using DXA was performed; group B (11 patients) — questionnaire (SARC-F), as-

essment of skeletal muscle strength and determination of muscle mass using bioimpedancemetry; group C (10 persons) — questionnaire (SARC-F), assessment of skeletal muscle strength and determination of muscle mass using CT. **Results.** All indices of physical performance tests and instrumental methods of assessing muscle mass were significantly worse in patients with RA compared to the control group. Sarcopenia was diagnosed in 50 % of patients with RA, 6 cases in group A (the average value of appendicular lean mass was 15.7 kg in them, in the control group — 21 kg), 5 in group B (the average values of the proportion of muscle mass were 21.2 compared to 29.3 % in the control group) and 5 in group C (the average percentage of muscle mass was 49.46 %, in the control group 58.32 %). **Conclusions.** Each of the methods of assessing the mass of skeletal muscles has proven its ability in the diagnosis of sarcopenia. Improving the efficiency of diagnosing sarcopenia in patients with RA will improve the response to the treatment of the underlying disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; muscle strength; muscle mass; sarcopenia; bioimpedancemetry; two-photon X-ray absorptiometry; computed tomography

Корж М.О.¹, Яременко О.Б.², Мусієнко А.С.³, Філіпенко В.А.¹, Коляденко Д.І.², Арутюнян З.А.¹, Інюшина А.В.³, Добрянський Д.В.², Курило Д.Ю.³, Сидорова А.О.², Григор'єва Н.В.³

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів

Резюме. Актуальність. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одним з важливих класів лікарських засобів для лікування остеоартриту (ОА). Незважаючи на існуючі дослідження щодо біоеквівалентності оригінальних і генеричних препаратів НПЗП, порівняльні дослідження щодо їх клінічної ефективності й безпечності обмежені. **Мета** дослідження — порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з ОА колінних суглобів (КС). **Матеріали та методи.** У відкритому порівняльному рандомізованому мультицентровому дослідженні обстежено 150 хворих з ОА КС: група I — 50 осіб, які отримували оригінальний еторикоксиб (60 мг/д протягом 10 діб), групи II і III — по 50 осіб, які отримували генеричні форми еторикоксибу (60 мг/д протягом 10 діб). Ефективність лікування оцінювали за допомогою чотирискладової візуально-аналогової шкали (ВАШ), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) та індексу Лекена до початку терапії і на 10-ту добу. Переносимість і безпечність оцінювали, контролюючи небажані явища і побічні реакції на підставі клініко-лабораторних показників. **Результати.** Використання оригінального і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА КС призводило до позитивної динаміки больового синдрому і функціональної активності, при цьому динаміка показників за ВАШ була найбільшою за умови використання оригінального еторикоксибу (група I: –50,0 [35,4–60,0] %, група II: –29,1 [16,7–55,0] % і III: –28,6 [14,3–33,3] %). Найбільш виражена позитивна динаміка больового синдрому на тлі прийому оригінального еторикоксибу порівняно з генеричними формами еторикоксибу зареєстрована в підгрупі хворих з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм). Використання усіх форм досліджуваних засобів було безпечним, не призводило до серйозних клінічних побічних ефектів і клінічно значущих змін лабораторних показників крові. Найвищі показники задоволеності проведеним лікуванням з боку пацієнтів і лікарів отримано на тлі прийому оригінального еторикоксибу. **Висновки.** Використання оригінального еторикоксибу у хворих з ОА КС, особливо за наявності вираженого больового синдрому (ВАШ > 60 мм), є найбільш виправданим і безпечним.

Ключові слова: остеоартрит; нестероїдні протизапальні препарати; інгібітори ЦОГ-2; еторикоксиб; ефективність; безпека

Вступ

Остеоартрит (ОА) — хронічне захворювання, що супроводжується дегенеративними змінами суглобового хряща і подальшим залученням субхондральної кістки й періартикулярних структур, що призводять до погіршення якості життя хворих та їх інвалідизації [1, 2]. Зі збільшенням тривалості життя населення планети про-

тягом останніх років очікується, що поширеність і захворюваність на ОА будуть лише зростати, адже в усьому світі число випадків ОА зросло з 247,51 млн у 1990 році до 527,81 млн у 2019 році [3]. З огляду на велику соціальну й економічну значущість цього захворювання використання ефективних стратегій його профілактики та лікування є вкрай важливим.

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професорка, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal_ng@ukr.net; тел.: +380 (44) 355-60-60

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal_ng@ukr.net; tel.: +380 (44) 355-60-60

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

Згідно із сучасними рекомендаціями міжнародних товариств, терапія ОА повинна бути комплексною та включати немедикаментозні підходи, фармакологічні методи лікування і, за потреби, хірургічні процедури [4–6]. Серед медикаментозних засобів лікування ОА використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) відіграє важливу роль як у купіруванні болю й запалення, так і в поліпшенні функціонального стану і якості життя хворих. У США [7] і Європі [8] понад половині хворих з ОА призначають НПЗП. Ефект симптоматичного зменшення больового синдрому, який забезпечують НПЗП, пов'язаний з їхньою здатністю знижувати концентрацію прозапальних простагландинів у синовіальній рідині, крові й центральній нервовій системі шляхом пригнічення синтезу ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Інгібітори ЦОГ-2 є підкласом НПЗП [9], які були створені з метою підвищення шлунково-кишкової безпеки НПЗП [10].

Еторикоксиб є селективним до ЦОГ-2 НПЗП із вищим співвідношенням селективності щодо ЦОГ-1/ЦОГ-2, ніж інші селективні НПЗП (наприклад, рофекоксиб, вальдекоксиб або целекоксиб) [11], з ним пов'язаний менший ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з традиційними НПЗП [12, 13]. На сьогодні ефективність і безпечність еторикоксибу підтверджена в понад 100 клінічних дослідженнях, а молекула зареєстрована більше ніж у 112 країнах світу. Завдяки потужному знеболювальному ефекту еторикоксибу з впливом на центральні й периферичні механізми формування болю й можливості індивідуального підбору дози залежно від патології останніми роками еторикоксиб широко використовується в клінічній практиці.

На сьогодні еторикоксиб на фармацевтичному ринку існує у вигляді як оригінального препарату Аркоксія®, так і низки генеричних засобів. Незважаючи на наявність досліджень біоеквівалентності генеричних форм еторикоксибу щодо оригінального засобу [14–18], проведених здебільшого на здорових добровольцях, досліджень щодо порівняння клінічної ефективності й безпечності нами в літературних джерелах не знайдено.

Метою дослідження стало порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального та генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з ОА колінних суглобів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося за обмеженою програмою як відкрите порівняльне рандомізоване мультицентрове й було виконане на таких клінічних базах:

1. Відділ патології суглобів; відділення ортопедичної артрології та ендопротезування ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

2. Відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, відділення вікової патології опорно-

но-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

3. Кафедра внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дослідження проведено відповідно до вимог, що висуваються Державним фармакологічним центром МОЗ України до обмежених клінічних досліджень, відповідно до умов Гельсінської декларації та було схвалене комісіями з питань етики зазначених установ.

Критерії включення в дослідження: жінки й чоловіки віком 40–79 років з ОА колінного суглоба (одно- чи обох), що встановлений відповідно до критеріїв Американської асоціації ревматологів (рентгенологічна стадія 2–3 за класифікацією Келгрена — Лоуренса); помірний або сильний біль у цільовому колінному суглобі за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ ≥ 40 мм), для втамування якого є потреба в щоденному застосуванні НПЗП, наявна підписана інформована згода і здатність пацієнта до ефективної співпраці.

Критерії виключення: вагітні та жінки в період лактації, наявність в анамнезі фіброміалгії чи регіонарних больових синдромів, викликаних корінцевою компресією на рівні поперекового відділу хребта з радикулопатією, або інші помірні або виражені болі, що могли б ускладнити оцінку лікарем або самооцінку пацієнтом болю, пов'язаного з ОА; внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів у досліджуваній колінний суглоб протягом 12 тижнів або гіалуринової кислоти протягом 30 днів, що передували рандомізації; будь-який інший стан, який, на думку лікаря-дослідника, створить для пацієнта підвищений ризик для здоров'я.

Пацієнти, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення, були включені в дослідження й випадковим чином розподілені на три групи. Загалом обстежено 150 хворих з ОА: до групи I увійшли 50 осіб, які отримували оригінальний еторикоксиб (Аркоксія®, виробництва Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди) 60 мг/д 1 раз на добу протягом 10 діб, до групи II і III увійшли по 50 осіб, які 1 раз на добу протягом 10 діб отримували генеричні препарати еторикоксибу (вітчизняного та індійського виробництва) в дозі 60 мг/д. Розподіл пацієнтів у групи проводили послідовно методом простої рандомізації (1–2–3).

До початку лікування всім пацієнтам проводили загальноклінічне й ортопедичне обстеження, антропометричні виміри (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла), оцінку вираженості больового синдрому в цільовому колінному суглобі, функціонального стану колінних суглобів, а також лабораторне дослідження сироватки крові.

Виразеність больового синдрому оцінювали за допомогою чотирискладової ВАШ і субшкали болю Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), скутість — за відповідною субшкалою анкети WOMAC, функціональний стан цільового колінного суглоба — за субшкалою повсякденної ак-

тивності WOMAC, індексом Лекена перед початком терапії та на 10-ту добу лікування.

Оцінку переносимості й безпечності вивчали методом контролю небажаних явищ і побічних реакцій на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів пацієнта й об'єктивних даних, отриманих дослідником при обстеженні. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, також виконували біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза).

Первинними критеріями оцінки були показники динаміки за ВАШ і клініко-лабораторні показники безпеки на тлі використання досліджуваних препаратів. Вторинними критеріями оцінки були показники динаміки за анкетами WOMAC і Лекена. Аналіз проводили як у загальних групах, так і в окремих підгрупах залежно від вираженості болю в цільовому колінному суглобі (помірний біль (ВАШ 40–59 мм) і виражений біль (ВАШ 60–100 мм)).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0 (Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897). Дані наводили залежно від характеру їх розподілу: при нормальному (за критерієм Шапіро — Вілка) — у вигляді середнього значення і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при відмінному від нормального — у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [LQ–UQ]. Відмінності між показниками трьох незалежних вибірок оціню-

вали за допомогою однофакторного аналізу ANOVA і Kruskal-Wallis. Порівняння показників у динаміці для пов'язаних вибірок у разі розподілу вибірки, відмінного від нормального, здійснювали за допомогою парного тесту Wilcoxon. Також розраховували динаміку показників на тлі лікування і подавали її у вигляді відсотків. Відмінності показників вважали вірогідними за умови $p < 0,05$.

Результати

Аналіз демографічних і антропометричних показників обстежених продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо віку й основних антропометричних показників (табл. 1).

Оцінка показників ВАШ у хворих з ОА колінних суглобів на тлі 10-добового використання різних препаратів еторикоксибу виявила їх позитивну динаміку в усіх досліджуваних групах (табл. 2). Проте динаміка загального показника ВАШ (первинний критерій оцінки) була найбільш вираженою в групі I (Me: –50,0 [35,4–60,0] %) і вірогідно відрізнялась від показників групи II (–29,1 [16,7–55,0] %) і III (–28,6 [14,3–33,3] %, $p < 0,01$). Подібна динаміка реєструвалась у підгрупах хворих з помірним і вираженим больовим синдромом у цільовому колінному суглобі (рис. 1).

Також нами встановлено вірогідне поліпшення загального показника анкети WOMAC та окремих

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Показники	Усі хворі	Група I	Група II	Група III
Вік, роки	62,5 ± 10,6	63,0 ± 10,9	60,4 ± 11,0	64,0 ± 9,9
Чоловіки/жінки, %	33/67	34/66	32/68	34/68
Зріст, м	1,62 ± 0,07	1,65 ± 0,08	1,61 ± 0,07	1,59 ± 0,05
Маса тіла, кг	74,5 ± 10,8	76,0 ± 11,9	71,6 ± 11,0	75,9 ± 9,8
Індекс маси тіла, кг/м²	28,7 ± 4,5	27,9 ± 4,0	28,2 ± 4,5	30,0 ± 5,0

Таблиця 2. Алгофункціональні показники хворих до і після лікування препаратами еторикоксибу

Показники		Група I	Група II	Група III
ВАШ, мм	До лікування	68,0 [60,0–70,0]	62,0 [60,0–70,0]	70,0 [60,0–70,0]
	Після лікування	30,0 [25,0–42,0]	45,0 [29,0–55,0]	50,0 [39,0–60,0]
WOMAC, загальний рахунок, бали	До лікування	58,3 [49,2–61,7]	53,5 [49,2–59,2]	53,5 [47,9–60,5]
	Після лікування	44,3 [35,8–50,0]	44,9 [33,0–50,0]	45,4 [31,9–51,3]
WOMAC, підшкала болю, бали	До лікування	56,0 [47,4–66,0]	50,6 [43,2–56,0]	51,4 [44,0–60,0]
	Після лікування	40,0 [34,0–48,4]	42,0 [29,6–48,0]	44,0 [27,6–54,0]
WOMAC, підшкала скутості, бали	До лікування	56,5 [55,0–68,0]	55,0 [45,5–61,0]	55,0 [48,0–65,0]
	Після лікування	45,0 [35,0–53,5]	45,0 [30,0–50,0]	45,0 [34,0–55,0]
WOMAC, підшкала фізичної працездатності, бали	До лікування	58,8 [49,5–61,2]	55,0 [50,0–60,0]	54,7 [47,1–59,6]
	Після лікування	43,8 [35,3–50,6]	46,9 [29,2–49,4]	45,9 [28,5–52,4]
Індекс Лекена, бали	До лікування	17,0 [15,0–19,0]	16,0 [12,0–15,0]	17,0 [13,0–18,0]
	Після лікування	14,0 [12,0–15,0]	13,0 [10,0–14,0]	14,0 [12,0–15,0]

її складових у всіх групах на 10-ту добу лікування (табл. 2). Загальна динаміка показника (Me) анкети WOMAC після проведеного лікування становила $-23,4$ [14,9–43,2] % у групі I, $-15,2$ [11,1–42,0] % у групі II і $-14,2$ [9,3–25,4] % у групі III і була найбільш вираженою у хворих групи I порівняно з показниками обстежених групи II і III ($H = 8,1$; $p = 0,02$).

При аналізі показників підшкали болю (питання 1–5) анкети WOMAC незалежно від вираженості больового синдрому в цільовому колінному суглобі встановлено подібні відмінності ($H = 10,7$; $p = 0,005$). Проте при аналізі загального показника анкети WOMAC та її окремих складових залежно від вираженості больового синдрому в цільовому суглобі (помірний чи виражений) нами встановлено, що в пацієнтів з помірним больовим синдромом статистично значущих відмінностей між групами не досягнуто. Вірогідні відмінності динаміки показників між групами встановлено саме в осіб з вираженим больовим синдромом (вихідні показники ВАШ 60–100 мм) для загального показника анкети WOMAC ($H = 10,0$; $p = 0,007$), підшкали болю ($H = 15,3$; $p = 0,0005$), підшкали скрутності ($H = 9,0$; $p = 0,01$) і підшкали фізичної працездатності ($H = 7,1$; $p = 0,03$). Найбільш виражена позитивна динаміка була виявлена для медіани підшкали болю (питання 1–5) анкети WOMAC у групі хворих з вираженим больовим синдромом у колінному суглобі (ВАШ 60–100 мм), які отримували оригінальний еторикоксиб (рис. 2).

При аналізі показників анкети Лекена нами не отримано вірогідних відмінностей між групами через 10 діб терапії, при цьому використання всіх досліджуваних препаратів не приводило до вірогідних змін показників анкети Лекена під впливом лікування.

Серед пацієнтів з помірним болем (ВАШ 40–59 мм) після завершення курсу лікування в 77,3 % хворих групи I, 40,0 % обстежених групи II і 36,8 % осіб групи III зареєстровано зменшення рівня болю до слабого (ВАШ < 40 мм), тоді як у 22,7 % осіб групи I, 60,0 % обстежених групи II і 63,2 % хворих групи III вираженість болю в цільовому суглобі залишалась помірною (ВАШ 40–59 мм). У хворих з вихідним вираженим

рівнем болю (ВАШ ≥ 60 мм) після завершення курсу лікування слабкий рівень болю (ВАШ < 40 мм) зареєстровано у 52,4 % осіб групи I, 25 % хворих групи II і 16,7 % обстежених групи III (рис. 3). У 38,1 % осіб групи I, 68,8 % хворих групи II і 70,8 % обстежених групи III реєстрували помірний рівень болю (ВАШ 40–59 мм).

Аналіз показників переносимості не виявив вірогідних відмінностей у групах. Протягом дослідження не було підтверджено серйозних побічних реакцій, які призводили до припинення участі хворого в дослідженні, та інших негативних наслідків. У 4 % пацієнтів груп I і II і 6 % обстежених групи III реєстрували побічні реакції, що проявлялись у скаргах з боку ШКТ (послаблення випорожнень, печія, біль у животі, сухість у роті) та серцево-судинної системи (серцебиття, погіршення перебігу артеріальної гіпертензії). Частота цих побічних ефектів не відрізнялась між групами, вони були легкими і не призводили до припинення чи змін у прийомі досліджуваних препаратів.

Аналіз показників біохімічного дослідження сироватки крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза) до лікування і після завершення курсу лікування не виявив вірогідних відмінностей між групами.

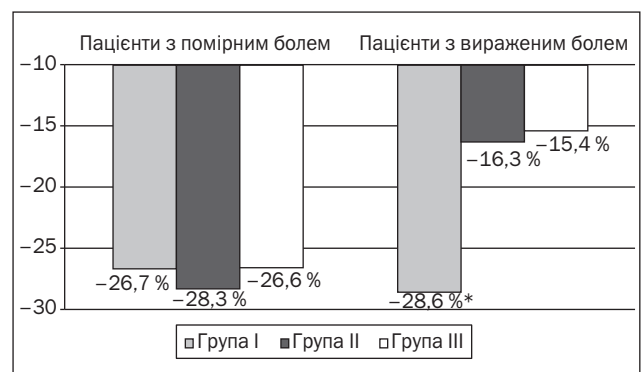


Рисунок 2. Динаміка больового синдрому в цільовому колінному суглобі (WOMAC, підшкала 1–5) залежно від його інтенсивності у хворих після лікування препаратами еторикоксибу

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками групи II і III, оцінка проведена за допомогою тесту Kruskal-Wallis.

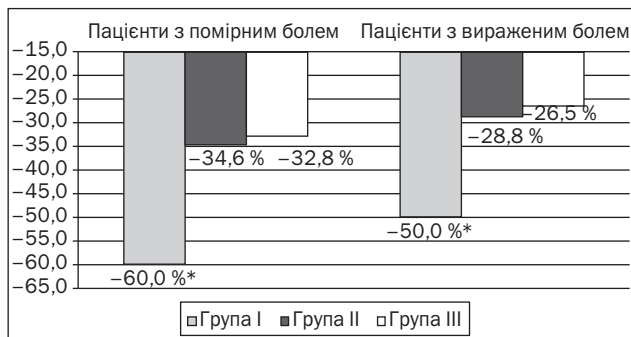


Рисунок 1. Динаміка больового синдрому в цільовому колінному суглобі (ВАШ) залежно від його інтенсивності у хворих після лікування препаратами еторикоксибу

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками групи II і III, оцінка проведена за допомогою тесту Kruskal-Wallis.

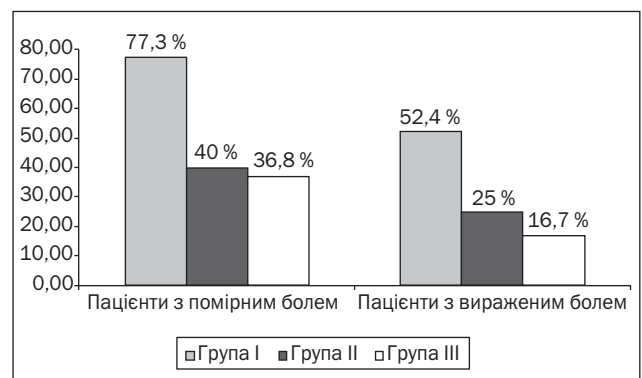


Рисунок 3. Частка пацієнтів, у яких відбулося зниження болю до рівня слабого (ВАШ < 40 мм) через 10 днів лікування

Показники задоволеності результатами лікування при використанні різних препаратів еторикоксибу були найкращими при використанні оригінального еторикоксибу. Оцінки 4 і 5 найбільш часто реєструвались у групі I як серед пацієнтів (83 %), так і серед лікарів (98 %), дещо нижчим був результат в осіб групи II (72 і 77 % відповідно) і найнижчим — у групі III (57 і 77 % відповідно) (табл. 3).

Обговорення

На сьогодні існує велика кількість міжнародних і національних рекомендацій щодо лікування ОА, які дають лікарям змогу обрати ефективну стратегію лікування, максимізуючи користь для пацієнтів і мінімізуючи можливі побічні ефекти. Так, Міжнародне товариство з вивчення остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International (OARSI)) у рекомендаціях щодо нехірургічного лікування ОА колінного і кульшового суглоба, а також поліостеоартриту відзначає ефективність використання неселективних НПЗП, бажано в поєднанні з інгібіторами протонної помпи, або селективних інгібіторів ЦОГ-2 з більш сприятливим профілем безпеки для верхніх відділів ШКТ [4]. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation у настанові щодо лікування ОА кисті, тазостегнового й колінного суглобів відзначають, що пероральні НПЗП у максимально низькій дозі є препаратами вибору незалежно від анатомічної локалізації. Хоча ця настанова не розглядає відносні переваги різних НПЗП, є докази того, що певні препарати можуть мати більш сприятливі профілі безпеки, ніж інші [5]. Робоча група ESCO наполягає (94 % підтримки) на застосуванні пероральних НПЗП (селективних або неселективних) як другого етапу терапії з перервами або протягом більш тривалих циклів. Вибір щодо застосування пероральних НПЗП повинен враховувати профіль ризику кожного пацієнта індивідуально [6].

У наймасштабнішому метааналізі, що включав 76 рандомізованих клінічних досліджень із загальною кількістю учасників 58 451, було проведено оцінку ефективності й безпечності різних НПЗП у лікуванні вторинного болю внаслідок ОА колінного і тазостегнового суглобів. За результатами проведеного дослідження виявлено, що диклофенак у дозі 150 мг/добу й еторикосиб у дозі 60 мг/добу є найбільш ефективними лікарськими засобами для зменшення бо-

льового синдрому в даних пацієнтів. Було зафіксовано, що пацієнти, які приймали еторикосиб у дозі 60 мг/добу, мали менший ризик припинення лікування через побічні події — 1,67 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,31–2,13) для диклофенаку і 1,02 (95% ДІ 0,62–1,68) для еторикоксибу. Еторикосиб у дозі 60 мг/добу також зменшував ризик серйозних побічних ефектів у пацієнтів порівняно з диклофенаком у дозі 150 мг/добу, хоча оцінки ефекту залишаються менш точними [19].

Лікування еторикоксибом виявилось ефективним для пацієнтів, старших за 75 років, із хронічним болем унаслідок ОА, які не відповідали належним чином на попереднє лікування НПЗП або іншими анальгетиками. Показники болю і втрати працездатності, виміряні за індексом WOMAC, були вірогідно нижчими після лікування. Зокрема, еторикосиб продемонстрував значне поліпшення функції суглоба під час ходьби і виконання повсякденної роботи. Показники опитувальника якості життя SF-36 поліпшилися для 7 з 11 пунктів після лікування. Результати дослідження свідчать про ефективність препарату в управлінні симптомами і поліпшенні якості життя в пацієнтів літнього віку з ОА [20].

Метою дослідження Р. Moss і співавт. було дослідити, чи 14-денний прийом селективного інгібітору ЦОГ-2 еторикоксибу (60 мг/добу) змінить самооцінку інтенсивності та якості болю, а також фізичні показники гіпералгезії та функції в осіб з ОА колінного суглоба. Спостерігалось поліпшення показників субшкали болю WOMAC на 30,7 %, а індекс механічної гіпералгезії колінного суглоба поліпшився на 32,6 %, тоді як значення для групи плацебо демонстрували негативні тенденції. Як самооцінка, так і фізичні тести функції поліпшилися: функція WOMAC — на 28,4 %, час сидючи, стоячи і час ходьби — на 13 %, біль під час рухових завдань — на 12,4–32,6 % [21].

За результатами метааналізу, проведеного S.Y. Jung і співавт., встановлено, що найкращий вплив на зменшення інтенсивності больового синдрому при ОА колінного суглоба за шкалою WOMAC (субшкала болю) чинить еторикосиб, потім целекоксиб і ацеклофенак у групі пацієнтів з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм). А в групі пацієнтів з мінімальним або помірним больовим синдромом найкращий результат показало використання трамадолу, целекоксибу і диклофенаку [22].

Таблиця 3. Показники задоволеності пацієнтів і лікарів результатами лікування препаратами еторикоксибу (5-бальна шкала Лікєрта), %

Бали	Оцінювання пацієнтом			Оцінювання лікарем		
	Група I	Група II	Група III	Група I	Група II	Група III
2	2,13	4,26	2,13	0	2,13	2,13
3	14,89	23,40	40,43	2,13	21,28	21,28
4	36,17	53,19	36,17	38,30	48,94	59,57
5	46,81	19,15	21,28	59,57	27,66	17,02

Отже, вибір фармакотерапії в пацієнтів з ОА повинен ґрунтуватися як на клінічній ефективності препарату, так і на профілі його безпеки, особливо в людей похилого віку. У випадку високого ризику шлунково-кишкових ускладнень або занепокоєння щодо гепатотоксичності як НПЗП першого ряду слід розглядати коксиби, включно з еторикоксибом.

Таким чином, проведені на сьогодні рандомізовані дослідження й метааналізи підтверджують високу клінічну ефективність саме оригінального еторикоксибу. Проте на фармацевтичному ринку на сьогодні еторикоксиб представлений як оригінальними, так і генеричними препаратами. Незважаючи на проведені дослідження щодо біоеквівалентності генеричних форм еторикоксибу, дані щодо їх клінічної ефективності обмежені.

Дане дослідження вперше порівняло клінічну ефективність і показники безпеки оригінального еторикоксибу і деяких його генеричних препаратів, зареєстрованих в Україні. Отримані результати засвідчили більшу клінічну ефективність оригінального еторикоксибу, незважаючи на позитивну динаміку показників больового синдрому і функціонального стану при використанні всіх препаратів еторикоксибу при 10-денному курсі лікування у хворих на ОА.

Сильними сторонами дослідження є його новизна (вперше проведене клінічне дослідження щодо порівняння ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА), дизайн (мультицентрове, рандомізоване) і достатня кількість хворих (150 осіб). Слабкими сторонами дослідження є переважне включення жінок у число обстежених і його дизайн (відкрите порівняльне). Вищезазначене є підставою для подальших досліджень з оцінкою ефективності й безпечності інших генеричних форм препаратів у лікуванні хворих з ОА, зокрема при різній інтенсивності больового синдрому і різній локалізації ОА.

Висновки

Використання як оригінального, так і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА колінного суглоба приводило до позитивної динаміки больового синдрому і функціональної активності хворих на тлі 10-добового лікування, при цьому динаміка показників була найбільшою за умови використання оригінального еторикоксибу. Найбільш виражена позитивна динаміка больового синдрому на тлі прийому оригінального еторикоксибу порівняно з генеричними формами еторикоксибу зареєстрована в підгрупі хворих з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм).

10-добове використання всіх форм досліджуваних засобів було безпечним, не призводило до серйозних клінічних побічних ефектів і змін лабораторних показників крові.

Оцінка задоволеності проведеним лікуванням з боку пацієнтів і лікарів на тлі прийому препаратів еторикоксибу продемонструвала найвищі показники за умови використання оригінального еторикоксибу Аркоксія®.

Конфлікт інтересів та інформація про фінансування. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості.

Внесок авторів. Корж М.О., Яременко О.Б., Філіпенко В.А. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Григор'єва Н.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз даних, написання статті; Мусієнко А.С. — збір матеріалів, аналіз даних і написання статті; Коляденко Д.І., Арутюнян З.А., Інюшина А.В., Добрянський Д.В., Курило Д.Ю., Сидорова А.О. — збір матеріалів.

Список літератури

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults — United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Feb 23;50(7):120-5. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Mar 2;50(8):149. PMID: 11393491.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9. PMID: 31034380.
- Long H, Liu Q, Yin H et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35233975; PMCID: PMC9543105.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 May;73(5):764. PMID: 31908149.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31126594.
- Gore M, Tai KS, Sadosky A, Leslie D, Stacey BR. Use and costs of prescription medications and alternative treatments in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in community-based settings. *Pain Pract.* 2012 Sep;12(7):550-60. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00532.x. Epub 2012 Feb 5. PMID: 22304678.
- Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):937-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket463. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24489012.

9. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci.* 1997 Jan;18(1):30-4. doi: 10.1016/s0165-6147(96)01017-6. PMID: 9114728.
10. Donnelly MT, Hawkey CJ. Review article: COX-II inhibitors — a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(2):227-236. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.154330000.x.
11. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs.* 2002;62(18):2637-51; discussion 2652-3. doi: 10.2165/00003495-200262180-00006. PMID: 12466002.
12. Yang M, Wang HT, Zhao M, Meng WB, Ou JQ, He JH, Zou B, Lei PG. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592. PMID: 26448006; PMCID: PMC4616749.
13. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. PMID: 29320568; PMCID: PMC5761870.
14. Meulman J, Davañço MG, Vianna DRB et al. Etoricoxib Coated Tablets: Bioequivalence Assessment between Two Formulations Administered under Fasting Conditions. *Pharmaceutics.* 2023;15(11):2569. doi: 10.3390/pharmaceutics15112569.
15. Suyatna FD, Setiawati E, Saraswati LQ et al. Bioequivalence Study of Two Etoricoxib 90 mg Film-Coated Tablet Formulations. *Bioequivalence Bioavailab. Int. J.* 2022;6:1-5.
16. Harikrishnan N, Tan KL, Yee KM, Shukri ASA, Reddy NR, Leong CW. Pharmacokinetics and bioequivalence of generic etoricoxib in healthy volunteers. *Generics Biosimilars Initiat. J.* 2021;10:113-118. doi: 10.5639/gabij.2021.1003.013.
17. Tjandrawinata RR, Setiawati A, Nofiarny D, Susanto LW, Setiawati E. Pharmacokinetic equivalence study of nonsteroidal anti-inflammatory drug etoricoxib. *Clin Pharmacol.* 2018 Apr 6;10:43-51. doi: 10.2147/CPAA.S161024. PMID: 29670410; PMCID: PMC5896653.
18. Najib ON, Hassan R, Alwadi B, Idkaidek NM, Najib NM. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Etoricoxib 120mg Tablets (Etoricoxib-SAJA & ARCOXIA®) — in Healthy Human Volunteers. *Modern Clinical Medicine Research.* April 2017;1(1). doi: 10.22606/mcmr.2017.11002.
19. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321. PMID: 34642179; PMCID: PMC8506236.
20. Huang WN, Tso TK. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):87-94. doi: 10.17305/bjbm.2017.2214. PMID: 28954205; PMCID: PMC5826680.
21. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1781-1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28778815.
22. Jung SY, Jang EJ, Nam SW et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29429391.

Отримано/Received 22.02.2024

Рецензовано/Revised 23.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

M.O. Korzh, doctor of medical sciences, professor, adviser to the directorate of the institute, State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

O.B. Iarenko, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

A.S. Musienko, MD, PhD, Senior Research Fellow of 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>

V.A. Filipenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Joint Pathology; State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5698-2726>

D.I. Koliadenko, MD, PhD in medicine, assistant of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Z.A. Arutunian, Doctor of Philosophy, Orthopedic Traumatologist, Department of Orthopedic Arthrology and Endoprosthetics; State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5918-0905>

A.V. Iniusyna, Junior Researcher of 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/0009-0005-0435-7343>

D.V. Dobrianskiy, MD, PhD, assistant professor of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

D.Yu. Kurylo, Junior Researcher of 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/0009-0005-8075-2644>

A.O. Sydorova, MD, assistant of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9451-4114>

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice President of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

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. Korzh M.O., Iarenko O.B., Filipenko V.A. — research concept and design, editing the text; Grygorieva N.V. — research concept and design, analysis of the data, writing the article; Musienko A.S. — collection of materials, analysis of the data, writing the article; Koliadenko D.I., Arutunian Z.A., Iniusyna A.V., Dobrianskiy D.V., Kurylo D.Yu., Sydorova A.O. — collection of materials.

M.O. Korzh¹, O.B. Iaremenko², A.S. Musiienko³, V.A. Filipenko¹, D.I. Koliadenko², Z.A. Arutiunian¹, A.V. Iniushyna³, D.V. Dobrianskiy², D.Yu. Kurylo³, A.O. Sydorova², N.V. Grygorieva³

¹SU "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Comparison of clinical efficacy and safety of original and generic forms of etoricoxib in patients with knee osteoarthritis

Abstract. Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important drug class for the treatment of osteoarthritis (OA). Despite existing studies on the bioequivalence of original and generic NSAIDs, comparative studies related to their clinical efficacy and safety are limited. The **purpose** of the study was to compare the clinical efficacy and safety of the original and generic forms of etoricoxib in patients with knee OA. **Materials and methods.** In an open, comparative, randomized, multicenter study, 150 patients with knee OA were examined: group I — 50 persons who received the original etoricoxib (60 mg/d for 10 days), groups II and III — 50 subjects each who received generic etoricoxib (60 mg/d for 10 days). The effectiveness of the treatment was evaluated using the four-component visual analog scale (VAS), the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), and the Lequesne index before the start of therapy and on the 10th day. Assessment of tolerability and safety was studied by controlling adverse events based on clinical and laboratory indicators. **Results.** The use of the original and

generic forms of etoricoxib in patients with knee OA led to positive dynamics of pain syndrome and functional activity, while the dynamics of indices were the greatest in the case of using the original etoricoxib (VAS: group I — 50.0 [35.4–60.0] %, group II — 29.1 [16.7–55.0] % and III — 28.6 [14.3–33.3] %). The most pronounced positive dynamics of the pain syndrome against the background of taking the original etoricoxib compared to the generic forms was registered in the subgroup of patients with severe knee pain (VAS > 60 mm). The use of all forms of etoricoxib was safe and did not lead to serious clinical side effects or clinically significant changes in laboratory blood parameters. The highest rates of satisfaction with the treatment by patients and physicians were observed in the case of the original etoricoxib use. **Conclusions.** The use of the original etoricoxib in patients with knee OA, especially in the presence of severe pain syndrome (VAS > 60 mm) is the most justified and safe.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 inhibitors; etoricoxib; efficiency; safety

Рекалов Д.Г.¹, Данюк І.О.², Кулинич Р.Л.², Тарасенко Т.М.³, Самофал Е.Ю.³, Костенко В.О.⁴

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

³Клініка ревматології професора Рекалова, м. Дніпро, Україна

⁴Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ефективність поєднаного застосування пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* із біоактивним концентратом морської риби в лікуванні остеоартриту колінних суглобів

Резюме. Актуальність. Актуальним залишається вивчення впливу мікробіоти кишечника на патогенетичні ланки розвитку остеоартриту (ОА), а також дослідження ефективності застосування пробіотиків у лікуванні даного захворювання. **Мета:** дослідити ефективність пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* у лікуванні ОА біоактивним концентратом морської риби. **Матеріали та методи.** У роботі взяли участь 38 осіб, хворих на ОА II стадії. Як структурно-модифікуючий препарат усім хворим призначали препарат біоактивного концентрату дрібної морської риби (протягом 21 доби, через добу по 2,0 мл внутрішньом'язово, усього 10 ін'єкцій). Двадцять хворих (основна група) додатково протягом 21 доби отримували пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) у вигляді пероральної суспензії щодня протягом усього періоду лікування. Клінічну ефективність оцінювали згідно з опитувальником Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), який хворі заповнювали до початку дослідження і через 3, 7, 14 і 21 добу лікування. **Результати.** У хворих, які отримували біоактивний концентрат морської риби в поєднанні з пробіотиком, на 7-му добу лікування спостерігали зменшення болю на 40,6 % ($p < 0,001$), скутості — на 36,8 % ($p < 0,001$) і поліпшення функції суглоба — на 26,6 % ($p < 0,05$). У групі порівняння, яка не отримувала пробіотик, показник болю зменшився на 27,4 % ($p < 0,05$), скутості — на 25,0 % ($p < 0,05$), а функція суглоба поліпшилася на 28,9 % ($p < 0,05$) лише на 14-ту добу терапії. **Висновки.** Уперше показано, що призначення пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* підвищує ефективність біоактивного концентрату морської риби при лікуванні ОА. Зменшення больового синдрому, скутості й поліпшення функціонального стану суглобів отримано вже на 7-му добу від початку комбінованого застосування, тоді як при монотерапії біоактивним концентратом морської риби клінічний ефект спостерігається на 14-ту добу лікування.

Ключові слова: остеоартрит; біоактивний концентрат морської риби; бактерії роду *Bacillus*; пробіотик

Вступ

Аналіз даних Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Diseases), що надає повну картину смертності й інвалідності в понад 160 країнах світу для більше ніж 350 захворювань, демонструє, що між 1990 і 2017 роками захворюваність на остеоартрит (ОА) зросла на 8,2 % при річній нормі 0,32 %, досягаючи 181,2 на 100 000 жителів [1]. Глобальна поширеність ОА у 2017 році становила близько 300 мільйонів, швидко зросла до 530

мільйонів у 2019 році й була значно вищою серед жінок (317,44 млн), ніж серед чоловіків (210,37 млн) [2].

За останні 5 років ми стали свідками значного прогресу в галузі вивчення ОА з точки зору епідеміології, прогностичних маркерів і терапевтичних можливостей. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) визнає, що ОА може бути серйозним захворюванням з незадоволеною медичною потребою в лікуванні, яке потенційно змінює йо-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Рекалов Дмитро Геннадійович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 421 6492

For correspondence: Dmytro Rekalov, MD, professor, leading researcher of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 5, Sviatoslava Khorobroho st., Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; phone +38 (050) 421 6492

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

го природний перебіг, щоб запобігти тривалій інвалідності [3].

Пошук нових молекул, здатних полегшити симптоми або навіть затримати прогресування ОА, залишається пошуком Святого Граалю. Саме можливість обмежити суглобову деструкцію може значно полегшити перебіг ОА. Певні надії пов'язані з повільно діючими препаратами проти ОА (SYSADOA). Дослідження ефективності й безпечності біоактивного концентрату морської риби в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату проводяться з 1995 року. Десятки років спостережень дозволили отримати доволі оптимістичні показники, ілюструючи гальмування втрати хрящової тканини й позитивний прогноз щодо збереження суглобової функції. Не можна не відзначити також аналіз різних способів і схем курсового лікування: внутрішньом'язово (щодня і через добу), внутрішньосуглобово і паравертебрально [4–8]. Ретельне вивчення отриманих даних продемонструвало, що ефективність біоактивного концентрату морської риби забезпечується низкою клінічних ефектів, серед яких головними є знеболювальна, протизапальна, антиоксидантна, регенераторна і хондропротективна дія, вторинний міорелаксуючий і структурно-модифікуючий ефекти, які підтверджено інструментальними методами дослідження. Отже, ефективність застосування біоактивного концентрату морської риби в лікуванні дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату клінічно доведена, і він може використовуватися як структурно-модифікуючий препарат при лікуванні ОА.

На сьогодні очищений біологічно активний екстракт дрібної морської риби виявився ефективним у комплексній фармакотерапії больового синдрому. Його здатність послаблювати аферентну ноцицептивну активність досягається за рахунок зменшення запалення у структурах хребта і зниження центральної сенситизації. Важливою перевагою препарату є тривалий анальгетичний ефект, який спостерігається протягом місяця після закінчення курсу лікування [9]. Проведене раніше багатоцентрове проспективне рандомізоване дослідження підтвердило високу ефективність препарату як у стандартному, так і в альтернативному режимі терапії. Під час лікування спостерігали значне зменшення вираженості болю, поліпшення функції колінних суглобів і якості життя [10].

Останніми роками все більше зростає увага до взаємозв'язку між дисбіозом товстої кишки і розвитком патології опорно-рухового апарату. Одержано докази щодо впливу дисбіозу кишечника на баланс про- і протизапальної відповіді [11] та механізми деструкції хряща [12]. Існуючі роботи продемонстрували участь порушень мікробіоти кишечника в патогенетичних ланках розвитку ревматоїдного артрити [13, 14], анкілозуючого спондилоартрити [15, 16], системного червоного вовчка [17, 18] та ОА [19, 20]. Оскільки дисбіоз кишкової мікробіоти потенційно може бути усунутий, його вважають перспективною мішенню для дії профілактичних або терапевтичних засобів, що можуть бути включені в комплексну терапію ревматичних захворювань.

Сучасні дослідження підтверджують доцільність використання пробіотиків у ревматологічній практиці. Вони можуть полегшувати біль і запалення, поліпшувати метаболізм у хрящовій і кістковій тканинах, а також зменшувати прояви диспептичного синдрому при застосуванні антибіотиків [21]. Одним з найбільш перспективних шляхів оптимізації стану кишкової мікрофлори є створення і використання багатокомпонентних пробіотиків на основі бактерій роду *Bacillus*. Останніми роками було підтверджено їхню здатність відновлювати порушений унаслідок дисбіозу кишкового бар'єр, забезпечувати протизапальну й антиоксидантну дію за рахунок активації провідних елементів внутрішньоклітинної сигналізації, таких як транскрипційні фактори NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і STAT (англ. signal transducer and activator of transcription), янус-кінази, а також обмежувати деградацію сполучної тканини позаклітинного матриксу [22, 23]. Тому актуальним є дослідження впливу пробіотичних штамів роду *Bacillus* на патогенетичні ланки ОА та клінічної ефективності їх застосування в терапії даного захворювання.

Мета: дослідити ефективність застосування пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* у лікуванні ОА колінних суглобів біоактивним концентратом морської риби.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації, воно було схвалене Комісією з питань етики при ТОВ «Сучасна клініка», м. Дніпро. Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь 38 осіб віком від 53 до 62 років з діагнозом ОА колінного суглоба II рентгенологічної стадії (за Kellgren-Lawrence). Як структурно-модифікуючий препарат протягом 21 доби призначали Алфлутоп, що містить 0,2 мл біоактивного концентрату дрібної морської риби (суха речовина: хондрітин сульфат, амінокислоти, цукри, міоїнозитол, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор, а також допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій) через добу по 2,0 мл розчину у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій (усього 10 ін'єкцій).

Основна група хворих (n = 20) додатково протягом 21 доби отримувала пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) у вигляді пероральної суспензії щодня протягом усього періоду лікування. Пацієнтам, які належали до групи порівняння (n = 18), призначили монотерапію біоактивним концентратом дрібної морської риби. У табл. 1 подана клініко-демографічна характеристика досліджуваних груп, статистично вірогідних відмінностей між вибірками не виявлено.

Критеріями включення в дослідження було підписання добровільної згоди на участь у ньому, верифікований діагноз ОА колінного суглоба II рентгенологічної стадії, інтенсивність больового синдрому за

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених

Показник	Основна група	Група порівняння
Вік, роки	57,55 ± 2,90	56,78 ± 2,12
Стать, n (%): — жінки — чоловіки	14 (70) 6 (30)	12 (67) 6 (33)
Індекс маси тіла, кг/м²	29,85 ± 2,53	28,83 ± 2,70
Початковий рівень болю за WOMAC, мм	27,60 ± 2,87	24,80 ± 2,15
Початковий показник скутості за WOMAC, мм	12,0 ± 3,5	11,70 ± 2,59
Початковий показник порушення функції суглоба за WOMAC, мм	60,50 ± 6,38	58,80 ± 4,95

Примітка: результати подані у вигляді середнього показника ± стандартного відхилення чи абсолютного й відсотково-го значення показника.

візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) менше за 7 балів, відсутність потреби в щоденному прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Критеріями виключення були наявність клінічно значущої супутньої патології, ОА іншої локалізації (вище за II рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence), прийом будь-яких лікарських препаратів або біологіч-

но активних добавок, виражений больовий синдром, посттравматичний ОА. Клінічну ефективність оцінювали згідно з опитувальником Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), який усі хворі заповнювали до початку дослідження і через 3, 7, 14 і 21 добу лікування. Оцінку вираженості симптомів проводили з використанням модифікованої ВАШ до опитувальника WOMAC, згідно з якою 0 балів означали відсутність симптомів, 1–24 — незначні симптоми, 25–49 — помірні, 50–74 — виражені симптоми і 75–100 — дуже виражені симптоми. Оцінку шкали WOMAC проводили після сумачії результатів відповідей на питання в кожній частині опитувальника (біль, скутість, функціональна частина) з виведенням середнього показника для наочного подання результатів.

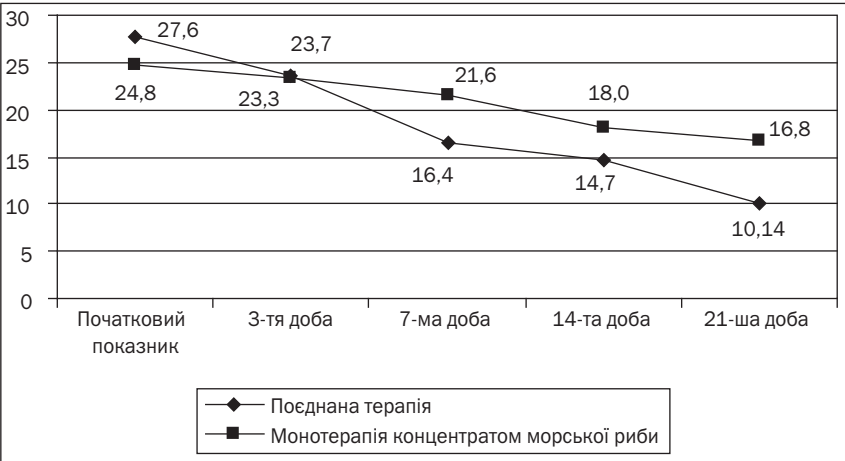


Рисунок 1. Показники болю за шкалою WOMAC у хворих на ОА під впливом лікування, бали

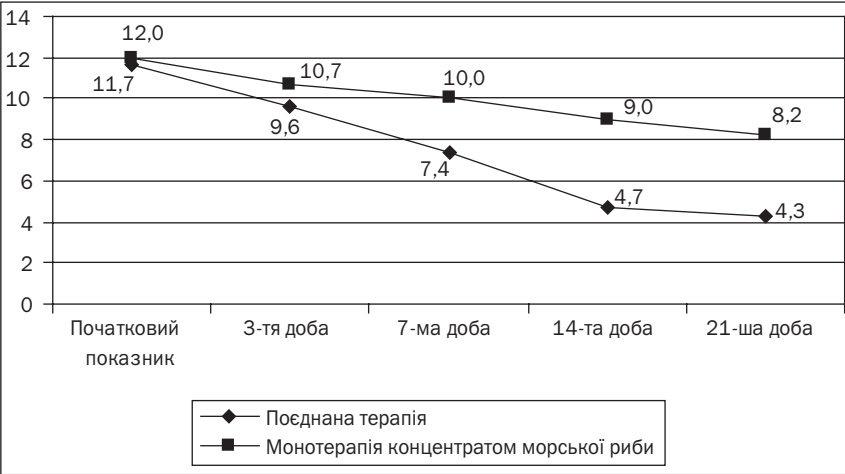


Рисунок 2. Показники скутості за шкалою WOMAC у хворих на ОА під впливом лікування, бали

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Оцінку порівняння середніх величин проводили з використанням U-критерію Манна — Вітні. Для порівняння результатів після лікування застосовували Т-критерій Вілкоксона. Під час статистичного аналізу розраховували ймовірність похибки (p). Для визначення значущості відмінностей між середніми арифметичними значеннями використовували $p < 0,05$.

Результати

Отримані дані наведені на рис. 1–3. Встановлено, що у хворих основної групи настання клінічного поліпшення відбувалося раніше, ніж у хворих із групи порівняння.

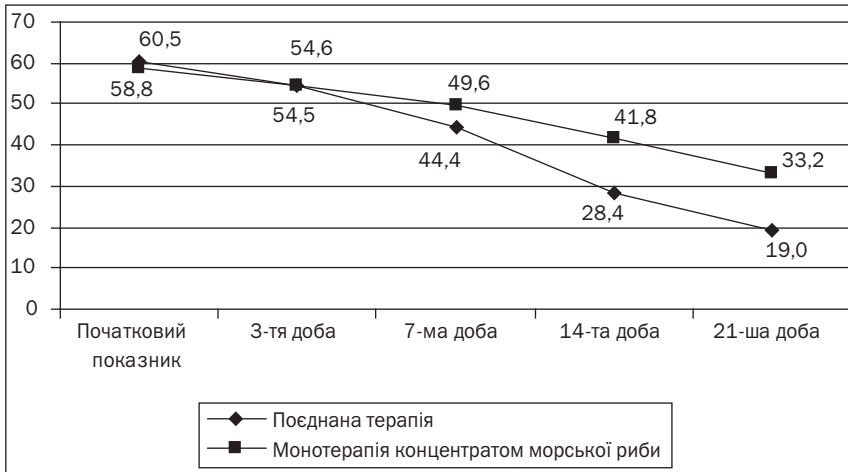


Рисунок 3. Показники порушення функціональної здатності колінного суглоба за шкалою WOMAC під впливом лікування, бали

Зменшення середнього показника болю на 40,6 % ($p < 0,001$), скутості — на 36,8 % ($p < 0,001$) і поліпшення функціональної здатності колінного суглоба на 26,6 % ($p < 0,05$) було встановлено вже на 7-му добу лікування.

У групі порівняння вірогідне поліпшення стану хворих спостерігалось тільки на 14-ту добу від початку терапії. Так, у цей період показник болю зменшився на 27,4 % ($p < 0,05$), скутості — на 25,0 % ($p < 0,05$), а функція суглоба поліпшилася на 28,9 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими даними.

Після проведення курсу лікування біоактивним концентратом морської риби в поєднанні з пробіотиком на основі бактерій роду *Bacillus* в основній групі дослідження було встановлено вірогідне зменшення середнього показника болю за шкалою WOMAC на 62,3 % ($p < 0,001$), скутості — на 63,6 % ($p < 0,001$) і поліпшення функціональної здатності колінного суглоба на 68,5 % ($p < 0,001$). У групі дослідження біоактивного концентрату морської риби без пробіотика середній показник болю за шкалою WOMAC зменшився на 32,3 % ($p < 0,05$), скутості — на 31,7 % ($p < 0,05$), а функціональна здатність суглоба поліпшилася на 43,5 % ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними.

Обговорення

Дослідження останніх років демонструють, що порушення мікробіому кишечника спостерігається при багатьох захворюваннях організму, зокрема при патології опорно-рухового апарату. Одержано докази щодо впливу дисбіозу кишечника на баланс між про- і проти-запальними реакціями [14] та механізми деструкції хряща [15]. Усе це сприяє виникненню або прогресуванню захворювань опорно-рухового апарату [21, 22].

Розвиток дисбіозу порушує бар'єрні властивості кишечника та сприяє надходженню в кровотік патоген-асоційованих молекулярних фрагментів молекул (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), таких як пептидоглікан, флагелін, ліпополісахариди, бактеріальна ДНК. Результатом потрапляння бактері-

альних PAMPs у кров є зв'язування з моноцитами/макрофагами хрящових структур суглобів і активація прозапальних сигнальних шляхів, пов'язаних з транскрипційними факторами NF- κ B і STAT3, а також мітоген-активованими протеїн-кіназами (англ. Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPKs), і шляху Wnt/ β -катенін [24, 25]. Наслідком цього є розвиток системної запальної відповіді, низькоступеневого хронічного запалення і пошкодження суглобів [26]. Між умістом бактеріальних полісахаридів, кількістю активованих макрофагів і тяжкістю ОА навіть встановлено позитивний кореляційний зв'язок [27, 28].

Вивчення патогенетичних ланок осі «кишечник — суглоби» дозволило провести низку експериментальних досліджень, які продемонстрували ефективність застосування пробіотиків у лікуванні ОА. У роботі О.Г. Короткого та співавт., яка була присвячена біохімічним механізмам ремоделювання хрящової тканини при експериментальному ОА на мишачих моделях, встановлено, що застосування пробіотичної композиції позитивно впливало на вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерферону гамма (IFN- γ)) і матриксних металопротеїназ у сироватці крові [29]. Зменшення продукції прозапальних медіаторів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α , циклооксигенази-2) і збільшення синтезу протизапальних цитокінів (IL-10 і IL-4) на фоні застосування пробіотиків на основі *L.casei* та *L.acidophilus* продемонстровано також у роботі S. Amdekar і співавт. [30].

Комбіноване застосування пробіотиків сумісно з препаратами групи SYSADOA продемонструвало більш високу клінічну ефективність при лікуванні ОА в умовах експерименту на мишачих моделях. Так, пероральне застосування пробіотика на основі *L.casei* сумісно з неденатурованим колагеном II типу і глюкозаміном сприяло більш швидкому знеболюванню, зменшенню хрящової деструкції та лімфоцитарної інфільтрації суглобових тканин порівняно з моделями, у яких не застосовувалися пробіотики [31].

Результати рандомізованого дослідження за участі 537 хворих на ОА (з них 217 — основна група і 320 — плацебо) продемонстрували, що в основній групі, яка отримувала пробіотик на основі *Lactobacillus casei* Shirota, протягом 6 місяців спостерігалось вірогідне поліпшення показників ВАШ і WOMAC, а також зменшення концентрації С-реактивного білка в сироватці крові, що корелювало з показниками опитувальників [32]. І. Тає та співавт. подали клінічний випадок лікування 67-річної пацієнтки з ОА пробіотичною композицією на основі *L.rhamnosus*, *Saccharomyces cerevisiae* і *Bifidobacterium animalis* ssp. протягом 10 тижнів. Авторами встановлено, що в період прийому пробіотика в

пацієнтки спостерігалось вірогідне зменшення болю за ВАШ порівняно з періодом, у який хвора приймала плацебо [33].

Згідно з результатами нашої роботи, поєднання пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* і біоактивного концентрату морської риби супроводжувалося швидким клінічним ефектом щодо знеболювання, зменшення скутості й поліпшення функції суглобів. Вірогідне поліпшення стану спостерігалось вже на 7-му добу лікування, у той час як у хворих, які отримували тільки біоактивний концентрат морської риби, вірогідне поліпшення відзначено тільки на 14-ту добу лікування. Отримані результати демонструють, що застосування пробіотика потенціює ефект хондропротекторного засобу за рахунок механізмів впливу на кишкову мікрофлору, роль якої в патогенезі ОА є доведеною. Проте раніше клінічні дослідження ефективності застосування пробіотичних штамів роду *Bacillus* не проводилися. В експерименті на щурах, яким відтворювалася модель ОА (пошкодження менісків/ зв'язок), нещодавно було показано, що *B. subtilis* разом з *Enterococcus faecium* здатні зміцнювати кишковий бар'єр, зменшуючи оксидативний стрес і запалення товстої кишки [34].

Значну протиzapальну, антиоксидантну й антипухлинну активність мають екзополісахариди бацил, що регулюють вироблення проzapальних цитокінів, змінюють фенотип макрофагів у бік формування M2, знижують експресію янус-кінази-1, транскрипційних факторів STAT6 і NF-κB [35–37].

Результати нашої роботи узгоджуються з даними наведених вище робіт, у яких поєднання пробіотиків на основі роду *Bacillus* з представниками групи SYSADOA збільшувало ефективність останніх.

Незважаючи на результати, які демонструють позитивний вплив пробіотиків при лікуванні ОА, більшість досліджень з даної проблеми присвячено експериментальним методам і вивченню патогенетичних ланок, результати яких не можна повноцінно перенести на людські моделі. Тому дуже актуальним є подальше дослідження впливу пробіотиків на клінічний стан пацієнтів з ОА, у тому числі при комбінованому застосуванні з хондропротекторними препаратами, які продовжують залишатися основою лікування дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату.

Обмеженням цього дослідження є коротка тривалість (21 доба) застосування препарату групи SYSADOA. Цього строку вистачає, щоб виявити прискорення знеболюючого і функціонального ефектів при його поєднанні з пробіотичною композицією на основі бактерій роду *Bacillus*, але недостатньо для повноцінного лікування ОА.

Висновки

Уперше продемонстровано, що призначення пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* підвищує ефективність біоактивного концентрату морської риби в лікуванні ОА. Зменшення больового синдрому, скутості й поліпшення функціонального стану

суглобів можна отримати вже на 7-му добу від початку їх комбінованого застосування. При монотерапії біоактивним концентратом морської риби клінічний ефект спостерігається на 14-ту добу лікування. Необхідні подальші дослідження *in vivo* з більшою кількістю учасників для оцінки тривалого хондропротективного ефекту комбінованої пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* і біоактивного концентрату морської риби.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової зацікавленості в дослідженні.

Внесок авторів. Рекалов Д.Г. — концепція та дизайн дослідження; Тарасенко Т.М., Самофал Е.Ю. — збирання матеріалів; Кулинич Р.Л. — обробка даних; Данилюк І.О. — аналіз даних і написання статті, Костенко В.О. — редагування тексту.

Список літератури

- Jin Z., Zhao J., Sun L. Response to: correspondence on incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017 by Chiang et al. Ann. Rheum. Dis. 2023. 82. e47. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219536.
- Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England). 2020. 396. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- U.S. Food and Drug Administration. Osteoarthritis: structural endpoints for the development of drugs, devices, and biological products for treatment guidance for industry. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2018. <https://www.fda.gov/media/71132/download>.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. Effect Of Alflutop Product On Some Extracellular Signaling Factors Involved In The Osteoarthritic Pathology Inflammation. Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences. 2015. 4(2). 7–17.
- Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures. Romanian Biotechnological Letters. 2016. 22(6). 12047–12053.
- Olariu L., Dumitriu B., Ene D. et al. Alflutop modulates “in vitro” relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. Annals Series on Biological Sciences. 2017. 6(1). 82–99.
- Olariu L., Dumitriu B., Craciun L. et al. The In Vitro Influence of AF Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract on Apoptosis and Proliferation Mechanisms Amplified by Inflammatory Conditions. Farmacia. 2017. 66(3). 524–529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
- Buse E., Dumitriu B., Olariu L., Ene D., Bojinca M., Papacoea T. Cellular and molecular activity of a standar-

dized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018. 27(1). 23-31. doi: 10.37897/RJR.2018.1.4

9. Golovach I., Rekalov D., Akimov O. et al. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis. *Reumatologia*. 2023. 61(5). 395-407. doi: 10.5114/reum/172211.

10. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: Оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019. 13(3). 51-59.

11. Van de Wiele T., Van Praet J. T., Marzorati M., Drennan M., Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nature reviews. Rheumatology*. 2016. 12(7). 398-411. doi: 10.1038/nrrheum.2016.85.

12. Hernandez C.J. The Microbiome and bone and joint disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2017. 19(12). 77. doi: 10.1007/s11926-017-0705-1.

13. Alpizar-Rodriguez D., Lesker T.R., Gronow A. et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. 78(5). 590-593. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.

14. Kishikawa T., Maeda Y., Nii T. et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79(1). 103-111. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215743.

15. Breban M., Tap J., Leboime A. et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. 76(9). 1614-1622. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.

16. Yin J., Sternes P.R., Wang M. et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79(1). 132-140. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215763.

17. Tomofuji Y., Maeda Y., Oguro-Igashira E. et al. Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann. Rheum. Dis.* 2021. 80(12). 1575-1583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220687.

18. Chen B.D., Jia X.M., Xu J.Y. et al. An autoimmune and proinflammatory profile defined by the gut microbiota of patients with untreated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(2). 232-243. doi: 10.1002/art.41511.

19. Huang Z., Chen J., Li B. et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79(5). 646-656. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216471.

20. Wei J., Zhang C., Zhang Y. et al. Association between gut microbiota and symptomatic hand osteoarthritis: data from the Xiangya osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(9). 1656-1662. doi: 10.1002/art.41729.

21. Головач І.Ю., Рекалов Д.Г. Остеоартрит та кишкова мікробіота: патогенетичне значення осі суглоб — кишечник — мікробіом. Біль. Суглоби. Хребет. 2022. 12(2). 72-80. doi: 10.22141/pjs.12.2.2022.332.

22. Головач І.Ю., Рекалов Д.Г., Костенко В.О. Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у комплексній терапії захворювань опорно-рухового апарату. *Український ревматологічний журнал*. 2022. 89-90 (3-4). 17-25. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17262.

23. Kuryata O., Akimov O., Denisenko S. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis management among diabetic patients: molecular mechanisms and clinical potential. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023. 30(4). 481-493. doi: 10.46389/rjd-2023-1425.

24. Sengprasert P., Kamenkit O., Tanavalee A., Reantragoon R. The immunological facets of chondrocytes in osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2024. 51(1). 13-24. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0816>.

25. Li X., Han Y., Li G., Zhang Y., Wang J., Feng C. Role of Wnt signaling pathway in joint development and cartilage degeneration. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023 Jun 8. 11. 1181619. doi: 10.3389/fcell.2023.1181619.

26. Kostenko V., Akimov O., Gutnik O. et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023. 9(5). e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.

27. Huang Z., Kraus V.B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nature reviews. Rheumatology*. 2016. 12(2). 123-129. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.

28. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X. et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. 24(10). 1769-1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.

29. Korotkyi O.H., Vovk A.A., Galenova T.I. et al. Cytokine profile in knee cartilage of rats during moniodoacetate-induced osteoarthritis and administration of probiotic. *Biopolym. Cell.* 2020. 36(1). 23-35. doi: 10.7124/bc.000A1E.

30. Amdekar S., Singh V., Kumar A., Sharma P., Singh R. *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013. 33(1). 1-8. doi: 10.1089/jir.2012.0034.

31. So J.S., Song M.K., Kwon H.K. et al. *Lactobacillus casei* enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis. *Life Sci.* 2011. 88. 358-366. doi: 10.1016/j.lfs.2010.12.013.

32. Lei M., Guo C., Wang D., Zhang C., Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef. Microbes*. 2017. 8(5). 697-703. doi: 10.3920/BM2016.0207.

33. Taye I., Bradbury J., Grace S., Avila C. Probiotics for pain of osteoarthritis; an N-of-1 trial of individual effects.

Complement Ther. Med. 2020. 54. 102548. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102548.

34. Tang J., Song X., Zhao M., Chen H., Wang Y., Zhao B. et al. Oral administration of live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* alleviates colonic oxidative stress and inflammation in osteoarthritic rats by improving fecal microbiome metabolism and enhancing the colonic barrier. *Front. Microbiol.* 2022 Nov 10. 13. 1005842.

35. Rhayat L., Maresca M., Nicoletti C. et al. Effect of *Bacillus subtilis* Strains on Intestinal Barrier Function and Inflammatory Response. *Front. Immunol.* 2019. 10. 564. doi: 10.3389/fimmu.2019.00564.

36. Sojan J.M., Raman R., Muller M. et al. Probiotics Enhance Bone Growth and Rescue BMP Inhibition: New Transgenic Zebrafish Lines to Study Bone Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(9). 4748. doi: 10.3390/ijms23094748.

37. Zhang L., Yi H. An exopolysaccharide from *Bacillus subtilis* alleviates airway inflammatory responses via the NF- κ B and STAT6 pathways in asthmatic mice. *Biosci. Rep.* 2022. 42(1). BSR20212461. doi: 10.1042/BSR20212461.

Отримано/Received 29.02.2024

Рецензовано/Revised 21.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

Information about authors

D.G. Rekalov, MD, PhD in Medicine, Professor, Leading Researcher of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>

I.O. Daniuk, PhD in Medicine, Assistant of Department of Internal disease 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4596-5709>

R.L. Kulnych, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Internal disease 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

T.M. Tarasenko, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Medicine, Kherson State University, Kherson, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9142-3492>

E.Yu. Samofal, rheumatologist, Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

V.O. Kostenko, MD, PhD in Medicine, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3965-1826>

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 declare no financial interest in the research.

Authors' contribution. Rekalov D.G. — research concept and design; Daniuk I.O. — data analysis and article writing; Kulnych R.L. — data processing; Tarasenko T.M., Samofal E.Yu. — collection of materials; Kostenko V.O. — text editing.

D.G. Rekalov¹, I.O. Daniuk², R.L. Kulnych², T.M. Tarasenko³, E.Yu. Samofal³, V.O. Kostenko⁴

¹State Institution "National scientific center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

³Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

⁴Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Effectiveness of *Bacillus* genus application in the treatment of osteoarthritis by bioactive fish concentrate

Abstract. Background. Understanding the impact of gut microbiota on the development of osteoarthritis (OA) and investigating the potential of probiotics as a treatment remain crucial areas of research. The study aimed to evaluate the efficacy of a *Bacillus*-based probiotic in combination with a bioactive marine fish concentrate for the OA treatment. **Materials and methods.** This study included 38 patients diagnosed with grade II knee OA. A structural-modifying drug containing 0.2 ml of bioactive concentrate derived from small marine fish, was administered every other day in a dose of 2.0 ml (10 intramuscular injections in total) for 21 days. Twenty patients (main group) additionally received a probiotic containing bacteria of the genus *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) in the dosage form of oral suspension daily for the entire treatment period of 21 days. Clinical efficacy was assessed by the Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), the questionnaire was completed by all patients before the study and after 3, 7, 14 and 21 days

of the therapy. **Results.** The findings showed a significant reduction in pain by 40.6 % ($p < 0.001$), stiffness by 36.8 % ($p < 0.001$), and improvement in knee function by 26.6 % ($p < 0.05$) in the main group (undergoing combined therapy with bioactive fish concentrate and the probiotic) on the 7th day of treatment. In the comparison group, a decrease in pain by 27.4 % ($p < 0.05$), stiffness by 25.0 % ($p < 0.05$), and improvement in joint function by 28.9 % ($p < 0.05$) were observed only on the 14th day of therapy. **Conclusions.** It was demonstrated that administering a probiotic composition containing bacteria from the genus *Bacillus* enhances the efficacy of bioactive sea fish concentrate in treating OA. Reduction in pain, stiffness, and improvement in joint function can be observed as early as the 7th day after initiating their combined use. In contrast, when using the bioactive concentrate of marine fish alone, the clinical effect is typically observed by the 14th day of treatment. **Keywords:** osteoarthritis; bioactive fish concentrate; *Bacillus* genus; probiotic

Дроботун О.В.¹, Колотилов Н.Н.², Коноваленко В.Ф.³, Терновий Н.К.³

¹Київська міська клінічна лікарня № 3, м. Київ, Україна

²Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України, м. Київ, Україна

³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, м. Київ, Україна

Оцінка впливу даларгіну на рівень вітаміну D та мелатоніну в сироватці крові у хворих зі злоякісними пухлинами кісток та поліморбідністю

Резюме. Вступ. Задіяні у багатьох каскадах біологічних регуляторних реакцій кальцій, вітамін D та мелатонін створюють єдиний метаболічний патерн, підтримуючи динамічну рівновагу гомеостазу кісткової тканини. Утім, ці регуляторні молекули, як структурно-функціональні елементи кісткової тканини, відіграють вирішальну роль у різних клітинних процесах, пов'язаних з онкогенезом та прогресуванням пухлинного процесу. Синтетичний пептид даларгін має ранозагоювальну, репаративну, протизапальну, антиоксидантну, імуномодулюючу, антиканцерогенну, протипухлинну, антиметастатичну дію. **Мета** роботи — дослідити вплив синтетичного нейропептиду даларгіну на динаміку рівнів вітаміну D і мелатоніну в сироватці крові у складі алгоритму лікування хворих на злоякісні пухлини кісток нижніх кінцівок і таза з поліморбідністю після резекції та ендопротезування. **Матеріали та методи.** Дослідження включало контрольну (першу) й основну (другу) групи клінічного спостереження за хворими на злоякісні ураження кісток. Вміст мелатоніну в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів (№ RE54021) від IBL-Hamburg GmbH (Німеччина). Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі ARCHITECT 25-OH Vitamin D Controls. **Результати.** У хворих, які отримували даларгін, встановлена більш виражена позитивна динаміка в нормалізації рівнів вітаміну D та мелатоніну, а також не зареєстровано загострення супутніх захворювань. На відміну від пацієнтів, які додатково не отримували даларгін, у групі, де його застосовували, рецидивів і метастазів пухлини протягом 14 місяців не було. Порівняння вмісту вітаміну D і мелатоніну у хворих через 6–7 і 12–14 місяців після лікування свідчить про тенденцію до відновлення показників лише у пацієнтів, які додатково отримували лікування даларгіном ($p < 0,01$). **Висновки.** Дослідження показало можливість використання нейропептиду даларгіну для підвищення ефективності лікування хворих на первинні злоякісні пухлини з обтяженням поліморбідністю шляхом впливу на рівні вітаміну D і мелатоніну в сироватці крові після резекції пухлини й ендопротезування.

Ключові слова: пухлини кісток; кальцинати; епіфіз; мелатонін; вітамін D; даларгін; поліморбідність; рецидиви; метастази

Вступ

Епіфіз, розташований у геометричному центрі головного мозку людини, є органом дифузної ендокринної системи. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) — основний гормон залози, один із центральних гормонів дифузної нейроімуноендокринної системи, що регулює фізіологічні та патологічні процеси в організмі, ендокринний інтегратор, адапто-

ген, хрономодулятор, координатор і регулятор циркадних ритмів організму. Максимальна секреція мелатоніну спостерігається вночі, мінімальна — удень [1, 2].

Мелатонін різною мірою має дозозалежну антистресову, седативну, нейропротекторну, геропротекторну, антидепресивну, антиоксидантну, протипухлинну, антиапоптотичну (у нормальних клітинах), проапоптотичну (у ракових клітинах), онкостатичну, імуно-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Терновий Ніколай Костянтинович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу і дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна, e-mail: prterno@ukr.net; тел.: +380 (50) 468-39-41

For correspondence: Nykolai Ternovyy, MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the tumor process monitoring and therapy design department, RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAMS of Ukraine; e-mail: prterno@ukr.net; tel. +380 (50) 468-39-41

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

стимулюючи, гепатопротекторну, антигіпертензивну, протизапальну, помірну контрацептивну (у жінок) дію [3, 4]. Він регулює нейроендокринні функції, частоту дихання, репродуктивну функцію, остеогенну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин, формування та захист кісток, модулює активність клітин кісткової тканини (остеобластів і остеокластів), знижує больову чутливість та впливає на вміст внутрішньоклітинного кальцію [5, 6].

Вітамін D — це загальний термін, який використовують для позначення низки його вітамерів, до яких відносять вітамін D₂ (ергокальциферол) та D₃ (холекальциферол). Біологічна дія вітаміну D реалізується активною формою гормону 1,25(OH)₂D₃. Класичні ефекти D₃ (кальцитріолу) визначають метаболізм кальцію, синтез паратгормону, порушення фосфатно-кальцієвого обміну в нирках та диференціацію й функцію остеобластів і остеокластів. У рамках некласичних ефектів кальцитріол має антипроліферативну, антибактеріальну, протизапальну, імуномодулюючи, антидепресивну й органопротекторну дію [7, 8].

Активність 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D₃) у 1000 разів менша за активність 1,25(OH)₂D₃, проте саме він має подібні до кальцитріолу ефекти, оскільки його сироваткова концентрація в 1000 разів вища (30 мкг/л) [9, 10]. Саме цей метаболіт вітаміну D найбільш очевидно пов'язаний з показниками здоров'я кісткової тканини і є єдиним інформативним біохімічним маркером статусу вітаміну D в організмі людини [11–13].

Дослідження можливості керування динамікою концентрацій обох регуляторів та ефекторів із широким спектром фармакологічної дії є актуальним і може знадобитися при необхідності розробки клінічно ефективних алгоритмів лікування хворих на первинні злоякісні пухлини з обтяженням поліморбідності й ендопротезування. Поліморбідність однозначно підвищує тяжкість стану хворого та погіршує прогноз, супроводжується зниженням якості життя, вищими ризиками інвалідності та смертності [14], тому вивчення ефектів регуляторних пептидів, зокрема синтетичного аналога регуляторного нейропептиду лейцин-енкефаліну даларгіну, є перспективним.

Метою роботи було дослідити вплив синтетичного нейропептиду даларгіну на динаміку рівнів вітаміну D і мелатоніну в сироватці крові у складі алгоритму лікування хворих на злоякісні пухлини кісток нижніх кінцівок і таза з поліморбідністю після ендопротезування.

Матеріали та методи

Проспективне одноцентрове дослідження включало контрольну групу і групу клінічного спостереження за хворими на злоякісні ураження кісток чоловіками. Усі пацієнти, відповідно до вимог належної клінічної практики (GCP) та правил біоетики, підписали інформовану згоду на проведення клінічного дослідження. Дослідження проводили згідно з правилами та принципами біоетики. Пацієнти були ознайомлені зі змістом діагностичних і лікувальних процедур та підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Обстежено наступні групи пацієнтів: перша — контрольна, 22 практично здорових чоловіки без хронічних захворювань віком від 36 до 55 років; друга — 31 хворий на злоякісні пухлини кісток (9 — хондросаркома, 8 — остеосаркома, 6 — саркома Юїнга, 8 — періостальна остеосаркома) таза та нижніх кінцівок віком від 18 до 60 років за 3 доби до оперативного лікування. Друга група у подальшому була поділена на підгрупи залежно від алгоритму лікування (групу 2а становили 15 хворих після радикального видалення пухлин проксимального/дистального відділу стегнової кістки з одночасним ендопротезуванням; групу 2б — 16 хворих після радикального видалення злоякісної пухлини проксимального/дистального відділу стегнової кістки, одночасного ендопротезування та курсу нейропептидної терапії (з 3-ї доби після операції протягом 10 днів внутрішньовенні ін'єкції 1 мл даларгіну) у період стійкої ремісії).

Хворі другої групи мали поліморбідні захворювання (артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, остеоартроз, артрит, цукровий діабет 2-го типу, холецистит, остеопороз, коронарний атеросклероз, ішемічна хвороба серця, наслідки інфаркту міокарда та ішемічного інсульту) щодо онкологічної патології. Поліморбідність класифікували за кількістю клінічно оформлених захворювань: рак + 2; рак + 3. Серед обстежених хворих практично були відсутні хворі з первинними злоякісними пухлинами кісток без супутніх захворювань. Хворі до операції не приймали ні вітамін D, ні мелатонін.

Як допоміжний засіб основної схеми лікування нами обрано синтетичний пептид даларгін, синтетичний аналог ендогенного регуляторного нейропептиду лейцин-енкефаліну зі структурою Tyr-D-Ala-Gly-Phen-Leu-Arg. Препарат має ранозагоювальну, репаративну, протизапальну, антиоксидантну, імуномодулюючи, антиканцерогенну, протипухлинну, антиметастатичну дію; даларгін нормалізує діяльність нейроендокринних підсистем: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, симпатико-адреналової; підвищує швидкість клубочкової фільтрації нирок, істотно знижує виділення прозапальних цитокінів [15–17].

Вміст мелатоніну в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів (№ RE54021) від IBL-Hamburg GmbH (Німеччина). Межа виявлення мелатоніну становить 1,6 пг/мл, коефіцієнт варіації в межах аналізу — 4,4 %, а коефіцієнт варіації між аналізами — 7,1 %. Рівень вітаміну 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі ARCHITECT 25-OH Vitamin D Controls. Межа виявлення — 2,1 нг/мл, коефіцієнт варіації в межах аналізу — 5,2 %, коефіцієнт варіації між аналізами — менше ніж 7 %.

Аналіз результатів проводили з урахуванням класифікації вмісту вітаміну D [9, 18]: дефіцит — < 20 нг/мл (50 нмоль/л); субоптимальний рівень — 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л); оптимальний рівень (цільовий статус) — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л); високий вміст — 50–100 нг/мл (125–250 нмоль/л); небезпечний рівень — > 100 нг/мл (250 нмоль/л).

Забір крові для визначення рівня 25(OH)D проводили вранці натщесерце, мелатоніну — з 1-ї до 2-ї години ночі (при використанні нічника з освітленістю 10 лк у положенні хворих лежачи), з серединної ліктьової вени через попередньо встановлений катетер.

Статистичну обробку матеріалу проводили методами непараметричної порівняльної статистики. Для кожного показника обчислювали медіану (Me), 25-й та 75-й відсотки ознак (Q1; Q3), для оцінки достовірних відмінностей у попарних порівняннях застосовувати U-критерій Манна — Уїтні, для міри статистичної залежності між двома змінними проводили кореляційний аналіз за Спірменом.

Результати

У хворих на первинні злоякісні пухлини кісток спостерігали достовірно нижчі рівні 25(OH)D порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). У 100 % хворих зі злоякісними пухлинами кісток (остеосаркома, хондросаркома, саркома Юїнга, періостальна саркома) нижніх кінцівок до початку лікування спостерігався дефіцит вітаміну D. Статистично значущих відмінностей між 4

гістотипами первинних злоякісних пухлин кісток виявлено не було ($p > 0,05$). Після лікування на 2-гу — 3-тю добу вміст вітаміну D і мелатоніну у хворих другої групи достовірно не відрізнявся від доопераційних показників і був достовірно нижчим порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,01$).

Порівняння вмісту вітаміну D і мелатоніну у хворих через 6–7 і 12–14 місяців після лікування свідчить про тенденцію до відновлення показників лише у пацієнтів, які отримували курс ін'єкцій даларгіну додатково до основної програми лікування. Результати вимірювань і обчислення коефіцієнтів кореляції подані в табл. 1 і 2.

Слід зазначити, що в усіх хворих групи 2б даларгін запобігав загостренню поліморбідної патології та достовірно знижував кількість прийнятих препаратів; у пацієнтів групи 2а лікування практично не вплинуло на перебіг поліморбідної патології. У хворих групи 2б рецидивів і метастазів не спостерігалось, у пацієнтів групи 2а через 14 місяців спостереження рецидив відмічено в 1 пацієнта і метастази у 2 пацієнтів.

Вміст вітаміну D мав вірогідний кореляційний зв'язок з умістом мелатоніну в сироватці крові хворих,

Таблиця 1. Вміст вітаміну D і мелатоніну у сироватці крові пацієнтів

Група	Вітамін D, нг/мл	Мелатонін, пг/мл
1 (n = 22)	26,5 (23,1; 29,3)	33,2 (29,1; 37,5)
2 (n = 31)	До видалення пухлини й ендопротезування	
	10,1 (7,9; 11,8) $p_2 = 0,004$	16,4 (14,7; 18,1) $p_2 = 0,004$
	2-га — 3-тя доба після видалення пухлини й ендопротезування	
	9,2 (7,5; 11,5) $p_2 = 0,004$	14,9 (12,8; 17,4) $p_2 = 0,004$
2а (n = 15)	6–7 місяців після видалення пухлини й ендопротезування	
	9,9 (8,6; 11,4) $p_3 > 0,01$	15,5 (13,3; 16,7) $p_3 > 0,01$
	12–14 місяців після видалення пухлини й ендопротезування	
	9,5 (8,1; 10,8) $p_3 > 0,01$	14,9 (12,6; 16,4) $p_3 > 0,01$
2б (n = 16)	6–7 місяців після видалення пухлини, ендопротезування та прийому даларгіну	
	12,6 (11,9; 14,8) $p_4 < 0,01$	17,8 (16,3; 19,6) $p_4 < 0,01$
	12–14 місяців після видалення пухлини, ендопротезування та прийому даларгіну	
	14,3 (11,6; 17,1) $p_4 < 0,01$	23,7 (19,2; 28,1) $p_4 < 0,01$

Примітки: результати подано у вигляді медіани, верхнього і нижнього кватилей; p_2 — відмінності порівняно з групою 1, p_3 — відмінності порівняно з групою 2, p_4 — відмінності порівняно з групою 2а.

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції вітаміну D і мелатоніну

Гістотип	Видалення пухлини та	
	ендопротезування	ендопротезування, прийом даларгіну
Хондросаркома	0,155	0,938
Остеогенна саркома	0,476	0,776
Саркома Юїнга	0,769	0,964
Періостальна остеосаркома	0,950	0,994

його сила залежала від алгоритму лікування: коефіцієнт парної кореляції для хворих групи 2а з хондросаркомою, остеосаркомою, саркомою Юінга, періостальною саркомою 0,155 (слабкий зв'язок), 0,476; 0,769; 0,950 (сильний зв'язок) відповідно, для хворих групи 2б — 0,938; 0,776; 0,964 (сильний зв'язок); 0,994 (функціональний зв'язок) відповідно.

Обговорення

Антипроліферативна, антиапоптотична й антиангіогенна дії 25(OH)D дають змогу розглядати вітамін D як стероїдний гормон з онкостатичними і онкопрофілактичними властивостями. Було показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищенням ризиком розвитку раку через регуляцію експресії генів, асоційованих з пухлиною [11], з більшою частотою скелетних подій та гіршим прогнозом і високою смертністю у пацієнтів із захворюваннями молочної залози та раком простати [12]. Вплив вітаміну D на ріст пухлини кісток частково зумовлений посиленням ремоделювання кісток, але також опосередкований прямим впливом вітаміну D на ракові клітини [13].

Кальцій (точка суперпозиції фармакологічних дій мелатоніну та вітаміну D) відіграє центральну роль в ініціації клітинної відповіді, оскільки він бере участь у всіх відомих клітинних ефекторних системах [15]. Депо кальцію спостерігаються в тому чи іншому обсязі практично в усіх органах і тканинах: камені жовчного міхура, нирок, передміхурової залози, слинних залоз; кальцинати головного мозку, клапанів серця, сонних і коронарних артерій, легенів; гетеротопні ідіопатичні окостеніння м'язів, сухожилів, зв'язок; суглобові капсули, ентероліти, копроліти, риноліти. Відкладення мінеральних солей у вигляді твердих кальцифікатів спостерігається практично в усіх органах і тканинах [16], але епіфіз має найвищий рівень кальцифікації в організмі людини [17]. Захворюваність на пінеальні кальцифікати зростає з віком: від 2 % у віці 0–9 років, 32 % у віці 10–19 років, 53 % у віковій групі 20–29 років, 83 % у віковій групі понад 30 років, 99 % у віковій групі понад 70 років [16, 17]. Кальцифікація шишкоподібної залози є активним процесом і багато в чому нагадує формування кісткової тканини [17]. Кальцифікація шишкоподібної залози є маркером старіння організму і асоціюється, підтверджено поки що, лише з хворобою Альцгеймера та шизофренією [19–21].

Задіяні у багатьох каскадах біологічних регуляторних реакцій кальцій, вітамін D та мелатонін створюють єдиний метаболічний патерн, підтримуючи динамічну рівновагу гомеостазу кісткової тканини. Утім, кальцій, як незамінний структурно-функціональний елемент кісткової тканини, відіграє вирішальну роль у різних клітинних процесах, пов'язаних з прогресуванням раку. Його повсюдний, але просторово чіткий розподіл в організмі дає можливість націлити кальцієвий гомеостаз як нову стратегію профілактики і лікування раку.

Більшість досліджень виявили, що рівень вітаміну D у сироватці крові може бути фактором ризику для різних видів пухлин, наприклад шлунка, молочної за-

лози, товстої кишки та простати. За допомогою різноманітних механізмів, включно з регуляцією поведінки клітин, як-от проліферація, диференціація, посилене дозрівання й апоптоз, вітамін D може контролювати пухлинні клітини. Метааналізи когортних досліджень показали, що більш високі рівні 25(OH)D у сироватці крові пов'язані з нижчою смертністю від раку, однак не було знайдено доказів впливу вживання вітаміну D на захворюваність [22]. Тому роль вітаміну D у розвитку раку ще належить встановити.

Останніми роками все більше досліджень описують протираковий ефект мелатоніну [23]. Це привернуло нашу увагу до мелатоніну як до фактора, що може впливати на перебіг онкологічного захворювання, хоча все ще існують величезні перешкоди для його широкого клінічного застосування. Точні механізми, що стоять за його протираковою дією, залишаються неясними, тому це питання вимагає подальшого вивчення у дослідженнях.

Для порівняння наших результатів з відомими зазначимо, що в дослідженні [24] 83 % пацієнтів із пухлинами кісток також мали дефіцит вітаміну D — 19,82 нг/мл. Пацієнти зі злоякісними пухлинами мали значно нижчий рівень вітаміну D порівняно з пацієнтами із доброякісними пухлинами ($p = 0,0008$). Дослідження показали [25], що у хворих із кістковими метастазами раку молочної залози рівень 25(OH)D у сироватці крові становив $15,3 \pm 4,7$ нг/мл, з метастазами раку простати — $14,7 \pm 8,3$ нг/мл, при мієломі — $14,8 \pm 6,3$ нг/мл. Вміст мелатоніну в сироватці крові досліджували у пацієнтів із поширеними раковими пухлинами молочної залози, передміхурової залози, прямої кишки, шлунково-кишкового тракту, меланою: у всіх хворих до лікування вміст гормону був достовірно знижений порівняно зі здоровими [26, 27].

Обмеження дослідження. Отримані нами дані вказують на позитивний вплив нейропептиду даларгіну на клінічний перебіг онкологічного захворювання, проте для отримання достовірніших результатів необхідне обстеження на більшій вибірці пацієнтів. Крім цього, при проведенні таких досліджень важливо також враховувати патерни коморбідності, зокрема психосоматичні фактори в умовах хронічного стресу.

Висновки

У 100 % хворих зі злоякісними пухлинами кісток (остеосаркома, хондросаркома, саркома Юінга, періостальна саркома) нижніх кінцівок до початку лікування спостерігався дефіцит вітаміну D і знижений вміст мелатоніну в сироватці крові порівняно з показниками хворих контрольної групи. Проте після комбінованого лікування (видалення пухлини + ендопротезування, видалення пухлини + ендопротезування + нейропептид даларгін) спостерігалася тенденція до нормалізації рівнів вітаміну D і мелатоніну. Також у цих хворих не виявлено загострення супутніх захворювань, рецидивів і метастазів пухлини протягом 14 місяців спостереження.

Таким чином, дослідження продемонструвало можливість використання нейропептиду даларгіну для під-

вищення ефективності лікування хворих на первинні злоякісні пухлини з обтяженістю поліморбідністю шляхом впливу на рівні вітаміну D та мелатоніну в сироватці крові.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів і написанні цієї статті.

Внесок авторів. Дроботун О.В. — відбір пацієнтів, концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція; Колотілов Н.Н. — збір та обробка матеріалу, аналіз даних літературних джерел, написання тексту; Коноваленко В.Ф. — статистична обробка, написання тексту; Терновий Н.К. — концепція та дизайн дослідження; аналіз отриманих даних, корекція тексту.

Список літератури

1. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. 2022 Oct 30. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 31841296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972>.
2. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmood AI. Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules*. 2021;26:2506. doi: 10.3390/molecules26092506.
3. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr. Rev*. 2018;39:990-1028. doi:10.1210/er.2018-00084.
4. Kolotilov N. Medical practice of radiological pharmacology: therapeutic potential of melatonin. *RDRT*. 2020;(4):35-9. doi: 10.37336/2707-0700-2020-4-5.
5. Nimee F, Gioxari A, Papandreou P, Amerikanou C, Karageorgopoulou S, Kaliora AC, Skouroliahou M. The Effect of Melatonin Supplementation on Cancer-Related Fatigue during Chemotherapy Treatment of Breast Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Study. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 16;16(4):802. doi: 10.3390/cancers16040802. PMID: 38398193.
6. Wu DZ, Zhu GZ, Zhao K, Gao JW, Cai GX, Li HZ, et al. Age-related decline in melatonin contributes to enhanced osteoclastogenesis via disruption of redox homeostasis. *Mol Med*. 2024 Jan 12;30(1):10. doi: 10.1186/s10020-024-00779-x. PMID: 38216878; PMCID: PMC10785421.
7. Drobotun O, Safonov N, Kolotilov N. Relationship of the content of vitamin D and melatonin in blood serum and pineal gland calcifications in patients with malignant bone tumors. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. 2021;9(1):63-69. doi: 10.17721/fujcV9I1P63-69.
8. Pechkovsky KE, Kolotilov MM, Pechkovska IM, Timokhina TO. Systemic correction of osteoporosis of alveolar growths in the complex treatment of ailments for generalized periodontitis. *Medical perspectives*. 2022;27(4):185-191. doi: 10.26641/2307-0404.2022.4.271221.
9. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.
10. Rondanelli M, Moroni A, Zese M, Gasparri C, Riva A, Petrangolini G, et al. Vitamin D from UV-Irradiated Mushrooms as a Way for Vitamin D Supplementation: A Systematic Review on Classic and Nonclassic Effects in Human and Animal Models. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 16;12(3):736. doi: 10.3390/antiox12030736. PMID: 36978984; PMCID: PMC10045067.
11. Feng Q, Zhang H, Dong Z, Zhou Y, Ma J. Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(45):e8613. doi: 10.1097/MD.00000000000008613. PMID: 29137092; PMCID: PMC5690785.
12. Wu X, Hu W, Lu L, Zhao Y, Zhou Y, Xiao Z, et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta Pharm Sin B*. 2019 Mar;9(2):203-219. doi: 10.1016/j.apsb.2018.09.002. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30972274; PMCID: PMC6437556.
13. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al.; VITAL Research Group. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2025850. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25850.
14. Williams GR, Deal AM, Lund JL, Chang Y, Muss HB, Pergolotti M, et al. Patient-Reported Comorbidity and Survival in Older Adults with Cancer. *Oncologist*. 2018 Apr;23(4):433-439. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0404.
15. Kolotilov MM, Rosenfeld LG, Gubsky YuI. Pharmacological power and clinical status of dalargin. *Medicines*. 1995;(1):39-48.
16. Palamarchuk VI. Dlargin FS® under ZAT "Lekhim-Kharkiv": a highly effective drug from a vineyard with an international certificate of vigor. *Ukr med chasopis*. 2010;(5):121-122. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2010_5_31.
17. Kovalenko VN, Viktorov AP, editors. *Compendium 2018 — drugs* / ed. VN Kovalenko, AP Viktorova. Kyiv: Morion, 2018.
18. Horas K, Herck U, Maier GS, Maus U, Harrasser N, Jakob F. Does vitamin D deficiency predict tumour malignancy in patients with bone tumours? Data from a multi-center cohort analysis. *J Bone Oncology*. 2020;25. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100329.
19. Wu Y, Cheng M, Jiang Y, Zhang X, Li J, Zhu Y, Yao Q. Calcium-based biomaterials: Unveiling features and expanding applications in osteosarcoma treatment. *Bioact Mater*. 2023 Oct 22;32:385-399. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.10.008. PMID: 37920827; PMCID: PMC10618625.
20. Cerella C, Diederich M, Ghibelli L. The Dual Role of Calcium as Messenger and Stressor in Cell Damage,

Death, and Survival. *International Journal of Cell Biology*. 2010;2010:14. doi: 10.1155/2010/546163.

21. Shindyapina AV, Mkrtchyan GV, Gneteeva T, Buiuclic S, Tancowny B, Kulka M, et al. Mineralization of the connective tissue: a complex molecular process leading to age-related loss of function. *Rejuvenation Res*. 2014;17(2):116-33. doi: 10.1089/rej.2013.1475.

22. Maier GS, Horas K, Kurth AA, Lazovic D. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Metastases and Multiple Myeloma. *Anticancer Research*. 2015;35(11):6281-6285. PMID: 26504063.

23. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896-39921. doi: 10.18632/oncotarget.16379.

24. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Con-

sequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules*. 2018;23(2):301. doi: 10.3390/molecules23020301.

25. Lockley SW. Journal of Pineal Research guideline for authors: Measuring melatonin in humans. *J Pineal Res*. 2020;69(2):e12664. doi: 10.1111/jpi.12664.

26. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(1):66-9. PMID: 18350967.

27. Gurunathan S, Qasim M, Kang MH, Kim JH. Role and Therapeutic Potential of Melatonin in Various Type of Cancers. *Onco Targets Ther*. 2021 Mar 18;14:2019-2052. doi: 10.2147/OTT.S298512. PMID: 33776451; PMCID: PMC7987311.

Отримано/Received 19.02.2024

Рецензовано/Revised 24.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.03.2024 ■

Information about authors

O.V. Drobotun, MD, PhD, Head of the Joint Trauma and Endoprosthetics Center of Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5404-141X>
N.N. Kolotilov, BD, PhD, professor, leading researcher, State University "Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1499>

V.F. Konovalenko, MD, PhD, professor, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7486-3835>

N.K. Ternovyy, MD, PhD, professor, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1499>

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

Authors' contribution. O.V. Drobotun — selection of patients, concept and design of the study, analysis of the obtained data, text editing; N.N. Kolotilov — collection and processing of material, analysis of literary sources, text writing; V.F. Konovalenko — statistical processing, text writing; N.K. Ternovyy — concept and design of the study, analysis of the obtained data, text editing.

O.V. Drobotun¹, N.N. Kolotilov², V.F. Konovalenko³, N.K. Ternovyy³

^{1,3,4} Kyiv City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

² Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Assessment of the dalargin effect on the level of vitamin D and melatonin in blood serum in patients with malignant bone tumors and polymorbidity

Abstract. Background. Involved in many cascades of biological regulatory reactions, calcium, vitamin D and melatonin create a single metabolic pattern, maintaining the dynamic balance of bone tissue homeostasis. Nevertheless, these regulatory molecules, as structural and functional elements of bone tissue, play a crucial role in various cellular processes associated with oncogenesis and tumor progression. Synthetic peptide dalargin has wound healing, reparative, anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, anticarcinogenic, antitumor, and antimetastatic effects. **The purpose** of the study was to investigate the synthetic neuropeptide dalargin influence on the dynamics of vitamin D and melatonin blood serum levels as part of the treatment algorithm of patients with bone malignant tumors of the lower extremities and pelvis with polymorbidity and endoprosthetics. **Materials and methods.** The study included a control (first) group and a main (second) group of clinical observation of patients with malignant bone lesions. The serum melatonin content was measured by enzyme immunoassay using reagent kits (No. RE54021) from IBL-Hamburg GmbH (Germany). Serum

levels of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) were determined by the immunochemiluminescent method on an ARCHITECT 25-OH Vitamin D Controls automatic analyzer. **Results.** In patients who received dalargin, more pronounced positive dynamics were established in the normalization of 25(OH)D and melatonin levels, and there was no exacerbation of concomitant diseases. In contrast to the data of patients who did not receive dalargin, in the group where it was used, there were no relapses or metastases of the tumor during 14 months. A comparison of the 25(OH)D and melatonin levels in patients 6–7 months and 12–14 months after treatment shows a tendency to recovery of indicators only in patients who were additionally treated with dalargin ($p < 0.01$). **Conclusions.** The study showed the possibility of using the neuropeptide dalargin to increase the effectiveness of the treatment of patients with primary malignant tumors with the burden of polymorbidity by influencing the levels of vitamin D and melatonin in the blood serum.

Keywords: bone tumors; calcifications; pineal gland; melatonin; vitamin D; dalargin; polymorbidity; relapses; metastases

Григор'єва Н.В.¹, Тронько М.Д.², Коваленко В.М.³, Комісаренко С.В.⁴, Татарчук Т.Ф.⁵, Дєдх Н.В.¹, Великий М.М.⁴, Страфун С.С.⁶, Комісаренко Ю.І.⁷, Калашніков А.В.⁶, Орленко В.Л.², Паньків В.І.⁸, Швець О.В.⁹, Гогунська І.В.¹⁰, Регеда С.І.¹¹

¹Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

²Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

³Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁴Інститут біохімії імені О.В. Палладіна Національної академії наук України, м. Київ, Україна

⁵Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁶Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁷Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁸Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

⁹Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

¹⁰Державна установа «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

¹¹Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів

Резюме. Актуальність. Дефіцит вітаміну D (ДВД) є значно поширеним у світі, його частка істотно варіює в різних популяціях і залежить від багатьох причин. До цього часу національних рекомендацій щодо діагностики, профілактики та лікування ДВД у дорослих в Україні не було. Їх створення і стало **метою** даної роботи.

Методологія. Консенсус створювали за допомогою методу Дельфі, голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey®. Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури Консенсусу, формулювання і корекції основних положень, двох раундів голосування сформовано основні положення Консенсусу, за які група успішно проголосувала. 15 авторів статті є 15 експертами, які брали участь у голосуванні. Остаточні 14 положень Консенсусу подані в даній статті. Перед кожним положенням наведено його обґрунтування, викладене на основі існуючих у сучасній літературі високоякісних доказів.

Результати. Незважаючи на зменшення ДВД в українській популяції протягом останніх років, експертами рекомендовано підвищення обізнаності медичної спільноти та населення щодо проблеми і шляхів її подолання зі скринінгом сироваткового загального рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) в осіб у певних групах ризику для досягнення цільової концентрації 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Для її забезпечення рекомендовано індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (800–2000 МО/д молодим здоровим особам і 3000–5000 МО/д — хворим із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі). Для лікування ДВД рекомендовано короткостроковий прийом більш високих доз (4000–10 000 МО/д) вітаміну D з контролем рівня 25(OH)D через 4–12 тижнів лікування і подальшим використанням підтримуючих доз. Рекомендовано визначення сироваткового рівня 25(OH)D у хворих з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії для запобігання її неефективності і підвищення профілю безпеки.

Ключові слова: вітамін D; Консенсус; рекомендації; діагностика дефіциту вітаміну D; профілактика дефіциту вітаміну D; лікування дефіциту вітаміну D

Вступ

Вітамін D — група біологічно активних жиророзчинних сполук (понад 6 вітамерів і 50 метаболітів), які утворюються в шкірі під дією ультрафіолетових променів діапазону В чи надходять з їжею (додатки 1–3) [1, 2]. Основними вітамерами вітаміну D є такі: D₁ (ергокальциферол і люмістерол у співвідношенні 1 : 1), D₂ (ергокальциферол або ергостерол), D₃ (холекальциферол), D₄ (2,2-дигідроергокальциферол), D₅ (ситокальциферол, або 7-дегідроситостерол) і D₆ (сигма-кальциферол). Найвищу біологічну активність в організмі людини проявляють вітаміни D₂ і D₃. Гормонально активною формою вітаміну D є 1 α ,25-дигідроксивітамін D (1 α ,25(OH)₂D), утворений з вітамерів вітаміну D через 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), який включає 25(OH)D₂ і 25(OH)D₃ і вимірюється в сироватці крові як загальний 25(OH)D (total) для оцінки забезпеченості організму вітаміном D [3–6].

Вітамін D було відкрито понад 100 років тому [7], і на сьогодні підтверджено його вирішальне значення для багатьох біологічних процесів, зокрема підтримки кальцій-фосфорного гомеостазу, мінералізації кісток, проліферації та диференціації клітин у різних органах і системах [8–11]. Встановлені численні геномні й негеномні механізми впливу вітаміну D в організмі людини [12–14], які відповідальні за реалізацію його скелетних і позаскелетних ефектів [10, 11], а рецептори до вітаміну D (VDR) виявлені в ядрах і клітинних мембранах майже всіх органів і тканин людини.

У 2011 році Асоціація ендокринологів запропонувала розглядати дефіцит вітаміну D (ДВД) у дітей і дорослих як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові [15]. На сьогодні згідно з МКХ-10 недостатність вітаміну D (НВД) класифікується в рубриках E55 («Недостатність вітаміну D. Виключено: остеомалія дорослих (M83.-), остеопороз (M80-M81), наслідки рахіту (E64.3)») та E55.9 («Недостатність вітаміну D, не уточнена. Авітаміноз D»).

Результати численних досліджень свідчать про велику поширеність ДВД у світі [16–21], частота якого відрізняється залежно від країни проживання, віку і статі обстежених, пори року при обстеженні, наявності та виду супутньої патології. Дані останніх років [17] свідчать про те, що загалом у світі частка ДВД становить близько 37 %, нижчою вона є у США (18 %) на відміну від країн Європи (40 %) та Африки (34 %). Одним з найбільших ДВД є в Ірані та Йорданії (90 %), найменшим — у Тані та на Сейшельських островах (< 7 %). У населення Північної Європи дефіцит вітаміну D зустрічається приблизно в 20 %, тоді як у Західній, Південній і Східній Європі — у 30–60 % [18].

На сьогодні міжнародні [19, 22, 23] та національні рекомендації [24–27], опубліковані останніми роками, свідчать про велику актуальність даної проблеми, хоча підходи до діагностики, профілактики й лікування ДВД у світі дещо різняться. До цього часу національних рекомендацій щодо подолання ДВД в Україні не було, що і зумовлює необхідність їх створення.

Методологія розробки Консенсусу

Для розробки даного Консенсусу була створена експертна група з 15 провідних українських вчених, які є різними фахівцями (біологи, біохіміки, ендокринологи, ревматологи, травматологи-ортопеда, дієтологи, акушери-гінекологи, алергологи) та експертами з великим досвідом вивчення проблеми вітаміну D і суміжних тем. Перший, шостий і одинадцятий автори цієї статті були членами окремої робочої групи, створеної для відбору і координації роботи експертів.

Процес досягнення консенсусу проводили за допомогою методу Дельфі, який на сьогодні широко використовують для створення клінічних настанов [28–30]. Голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey® (<https://surveymonkey.com>) із застосуванням 9-бальної градації узгодженості з положеннями, з приводу яких проводили голосування (1 — категорично не згоден, 3 — не згоден, 5 — нейтральне відношення, 7 — згоден і 9 — повністю згоден).

Перед початком голосування з його учасниками було узгоджено, що консенсус буде досягнутий у випадку, якщо > 75 % учасників погодяться із запропонованими положеннями за шкалою голосування 7 або вище. У разі неможливості досягнення консенсусу щодо конкретного положення голосування буде повторено після його обговорення експертами та модифікації положення.

Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури консенсусного документа на основі аналізу сучасних літературних джерел з високим рівнем доказовості членами робочої групи була сформульована низка положень щодо епідеміології ДВД, його скринінгу, профілактики, лікування та моніторингу, за які протягом січня — лютого 2023 року усі експерти проводили голосування.

На початку лютого 2023 року члени робочої групи у форматі онлайн подали іншим експертам результати першого раунду голосування, формулювання положень і зауважень. Після обговорення і внесення змін і доповнень від експертів наприкінці лютого 2023 року проведено повторне голосування методом Дельфі, у результаті якого було сформовано 14 положень Консенсусу, за які група успішно проголосувала.

15 авторів цієї статті є 15 експертами, які брали участь в обох раундах голосування за методом Дельфі. Кожен раунд голосування проводили щодо кожного із запропонованих 14 положень. Остаточні положення Консенсусу подані в тексті статті та додатку 4. Перед кожним положенням наведено його обґрунтування, викладене на основі існуючих на даний час доказів.

Епідеміологія дефіциту вітаміну D у дорослих

Протягом останніх десятиріч в Україні проведена низка епідеміологічних досліджень щодо статусу вітаміну D [31–36]. Перше епідеміологічне дослідження (2011) [31] за участю 1575 осіб віком 20–89 років з різних регіонів країни виявило значну частку (81,8 %) ДВД в українській популяції. Достатній рівень 25(OH)D у крові встановлено лише в 4,6 % обстежених, НВД — у 13,6 %.

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові учасників дослідження становив 34,49 нмоль/л (13,80 нг/мл).

Інше епідеміологічне дослідження із залученням 3460 осіб віком 1–92 роки з патологією кістково-м'язової системи [32], опубліковане у 2017 році, виявило вищі показники забезпеченості вітаміном D порівняно з попереднім дослідженням (середній рівень 25(OH)D становив 26,2 нг/мл) зі зменшення частки ДВД (37,3 %) і НВД (30,6 %). Ще одне епідеміологічне дослідження щодо вивчення статусу вітаміну D за участю 8426 дорослих осіб віком 20–99 років, обстежених у 2016–2022 роках [35], продемонструвало збільшення рівня 25(OH)D (30,9 нг/мл) у сироватці крові порівняно з результатами двох попередніх досліджень. Крім того, меншою була частка НВД (27,4 %) і ДВД (19,9 %).

Значну частку ДВД підтвердили й регіональні українські дослідження, проведені на Буковині та Прикарпатті [33] і в Закарпатті [34]. Так, аналіз рівня 25(OH)D у 482 осіб віком 18–88 років виявив нормальний статус вітаміну D лише в 7,7 % обстежених, в інших випадках спостерігали ДВД (46,9 %) чи НВД (45,4 %) [33]. Середній рівень 25(OH)D становив 21,6 нг/мл. В іншому регіональному дослідженні [34] за участю 1823 дітей і дорослих середній рівень 25(OH)D становив 22,3 нг/мл у жінок і 25,8 нг/мл у чоловіків.

Аналіз статусу вітаміну D у українській популяції в останні п'ять років виявив вірогідно вищі рівні 25(OH)D під час пандемії COVID-19 у 2020–2021 рр. (2020 рік: 36,8 нг/мл; 2021 рік: 35,0 нг/мл) як порівняно з показниками опублікованих раніше досліджень, так і з рівнем 25(OH)D у 2018 році (30,2 нг/мл) [35]. Середньорічний рівень 25(OH)D у 2022 році (36,0 нг/мл) [36] вірогідно не відрізнявся від значень попередніх двох років, проте встановлено вірогідне зменшення кількості тестувань рівня 25(OH)D, що, очевидно, пов'язано з російським вторгненням в Україну та низкою обмежень як у діагностиці ДВД, так і в належній його саплементації.

В усіх проведених в Україні дослідженнях продемонстровано залежність показників сироваткового рівня 25(OH)D від віку з найнижчими показниками в старших вікових групах. Крім того, встановлені сезонні коливання рівня 25(OH)D з найвищими показниками наприкінці літа й на початку осені й найнижчими — наприкінці зими і на початку весни.

Положення 1 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (100 %)]:

Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

Скринінг дефіциту вітаміну D у дорослих

Основною циркулюючою формою вітаміну D є 25(OH)D, тому його рівень у сироватці крові вважають найкращим індикатором для оцінки забезпече-

ності й моніторингу статусу вітаміну D [15, 23, 37–39]. Визначення 25(OH)D передбачає вимірювання рівня 25(OH)D₂ і 25(OH)D₃, і він визначається як 25(OH)D загальний (total). Вимірюють його вранці натще, а результати подають у нг/мл або нмоль/л (з коефіцієнтом перерахунку *2,5). Вимірювання рівня 25(OH)D у сечі, грудному молоці, синовіальній і амніотичній рідині, окремих тканинах і культурах клітин використовують в експериментальних і клінічних дослідженнях, проте значення в клінічній практиці для оцінки статусу вітаміну D воно не має [40].

На сьогодні вимірювання сироваткового рівня 25(OH)D проводять, використовуючи методи, засновані на імуноаналізі (CLIA, ECLIA, RIA та ELISA), і хроматографічні методи (HPLC і LC-MS). Перші більш часто використовують у клінічній практиці завдяки автоматизації та можливостям швидкого отримання результатів. Хроматографічні методи, на відміну від методів імуноаналізу, дозволяють визначати метаболіти вітаміну D, хоча є більш складними через своє технічне оснащення, трудомістку підготовку та оцінку зразків. На сьогодні особливу увагу приділяють необхідності стандартизації отриманих результатів 25(OH)D і лабораторного забезпечення якості вимірювань [40, 41].

У рекомендаціях різних міжнародних товариств і Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) [15, 19, 22, 23, 42, 43] використовують різні межові значення для визначення ДВД. Порівняльний аналіз керівництв [44–48] підтверджує це особливостями поставлених завдань і вибором цільової популяції. Результати деяких [49, 50], хоч і не всіх досліджень демонструють обернений зв'язок між рівнями паратгормону (ПТГ) і 25(OH)D при рівні останнього в крові < 30 нг/мл, що обґрунтовує вибір нами саме цього значення як межового для визначення оптимального. Крім того, використання в деяких рекомендаціях метарегресійного аналізу (MPA) із використанням залежності «доза/реакція» замість аналізу індивідуальних даних учасників (ІДУ) дослідження (що є менш доцільним з точки зору експертів Cochrane [51]) може значно впливати на рекомендовані межові значення.

1 α ,25-дигідроксивітамін D (1 α ,25(OH)₂D) є гормонально активною формою вітаміну D, який реалізує свої скелетні й позаскелетні ефекти поза місцем основного синтезу через геномні й негеномні механізми, проте його визначення не використовують для тестування забезпеченості вітаміном D організму і скринінгу ДВД. Сироватковий рівень 1 α ,25(OH)₂D має клінічне значення в оцінці вроджених/набутих порушень метаболізму фосфатів і 25(OH)D у хворих із хронічними захворюваннями нирок, спадковими захворюваннями зі збільшеним виведенням фосфатів, онкогенною остеомаліцією, вітамін-D-резистентним рахітом, хронічними гранулематозними захворюваннями (саркоїдоз), деякими видами лімфом. Визначення рівня 1,25(OH)₂D для діагностики гіповітамінозу D недоцільне й може призвести до помилкової інтерпретації статусу вітаміну D, оскільки його рівні часто

є нормальними або навіть підвищеними в осіб з ДВД у результаті, зокрема, підвищеного біосинтезу ПТГ.

Положення 2 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (13,3 %), 5 (6,7 %)]:

Рівень загального 25(ОН)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) — дефіцит вітаміну D;
- ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) і < 30 нг /мл (< 75 нмоль/л) — недостатність вітаміну D;
- 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) — достатній рівень вітаміну D;
- > 50–60 нг/мл (> 125–150 нмоль/л) — безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;
- > 60–100 нг/мл (> 150–250 нмоль/л) — зона невідзначеності з потенційними перевагами чи ризиками;
- > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) — надлишок/зона токсичності вітаміну D.

Незважаючи на збільшення останніми роками кількості тестувань на 25(ОН)D у світі [52–54], що, зокрема, пов'язано зі збільшенням знань щодо позитивних ефектів вітаміну D і пандемією COVID-19, на сьогодні немає достатнього обґрунтування доцільності проведення загального скринінгу населення щодо ДВД [55–57]. Проте накопичено достатньо даних щодо збільшення частки ДВД в осіб старших вікових груп [1, 32, 35], осіб з надмірною масою тіла та метаболічним синдромом [1, 32, 58], темною пігментацією шкіри [59]. Крім того, продемонстровано збільшення ДВД у хворих з метаболічними захворюваннями кісткової тканини [60], осіб з інфекційною [61, 62] та аутоімунною патологією [63, 64, 65], зокрема запальними захворюваннями кишечника [66, 67], ревматичною патологією [68–71] тощо, захворюваннями ендокринної системи, зокрема цукровим діабетом [72, 73], гіпогонадізмом [74], патологією серцево-судинної [77–80], нервової системи [81–83], нирок [84], онкологічними захворюваннями [85], тривалим прийомом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D [86, 87], а також зв'язок зі збільшеним рівнем смертності з різних причин [88–91]. Тому визначення сироваткового рівня 25(ОН)D у цієї категорії осіб може бути корисним для ефективної профілактики й лікування ДВД [15, 22, 23].

Положення 3 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

Визначення сироваткового рівня 25(ОН)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D слід розглянути в таких осіб чи за умови наступних захворювань/станів:

- особи літнього віку (≥ 60 років);
- особи літнього віку з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;
- іммобілізовані особи та особи під час тривалої госпіталізації;
- вагітні та годуючі;
- особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);

- особи з темною пігментацією шкіри;
- остеопороз;
- остеомалія;
- біль у кістках і м'язах;
- гіперпаратиреоз;
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);
- печінкова недостатність;
- тривалий прийом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, протигрибкові засоби, засоби гіпохолестеринемічної дії та ін.);
- хронічні аутоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);
- гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз, кокцидіомікоз та ін.);
- цукровий діабет;
- онкологічні захворювання.

Позитивні скелетні ефекти вітаміну D в організмі реалізуються, зокрема, через його вплив на кальцієво-фосфорний обмін [5, 10, 92]. За умов хронічного ДВД зменшується всмоктування кальцію, фосфатів і магнію в кишечнику [93], порушується реабсорбція іонів кальцію і фосфатів у ниркових каналцях. В осіб без патології нирок нормальний рівень кальцію та фосфору в сироватці крові підтримується переважно завдяки взаємодії двох гормонів: синтез кальцитріолу вимагає наявності ПТГ, тоді як дія останнього на кісткову тканину потребує присутності вітаміну D. В умовах ДВД рівень ПТГ підвищується, що викликає як резорбцію кісткової тканини з вивільненням кальцію та фосфатів у кровоток, так і реабсорбцію кальцію в нирках для підтримки його нормального рівня в крові. При цьому ДВД зазвичай супроводжується нормальними рівнями кальцію та фосфору в сироватці крові з показниками ПТГ і загальної лужної фосфатази (ЛФ) близько верхньої межі норми чи підвищеними, а також низькою швидкістю екскреції кальцію в добовій сечі. В осіб з тяжким і/або тривалим ДВД і розвитком вторинного гіперпаратиреозу спостерігається гіпокальціємія і/або гіпофосфатемія й високий рівень ЛФ [60, 92]. Підвищення рівня ЛФ в умовах ДВД призводить до розвитку остеомалії, при якій ЛФ продукується остеобластами широкого шару остеїду, що формується в умовах порушення мінералізації [94].

Ефективність використання вітаміну D значно знижується при низькому рівні магнію в крові [95]. Дефіцит магнію відіграє важливу роль у розвитку магнійзалежного рахіту чи остеомалії, деякі їх форми мають стійкість до дії вітаміну D, а введення добавок магнію підвищує ефективність лікування ДВД [96].

Важливим показником для комплексної оцінки статусу вітаміну D є також рівень креатиніну в сироватці

крові, який відображає функціональний стан нирок, де відбувається другий етап метаболізму вітаміну D з утворенням його гормонально активної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Причинами підвищення рівня креатиніну в крові можуть бути гостра чи хронічна ниркова недостатність та інші хвороби нирок. Крім того, тяжкий ДВД виступає як фактор ризику ренальної гіперфільтрації [97].

Положення 4 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

В осіб з дефіцитом вітаміну D рівень $25(\text{OH})\text{D}$ слід інтерпретувати разом з визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

Профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих

З огляду на те, що вітамін D надходить в організм з їжею та синтезується в шкірі, збалансоване харчування і здоровий спосіб життя з належним рівнем фізичного навантаження (зокрема, для запобігання ожирінню), перебування на відкритому повітрі також можуть бути важливими стратегіями в профілактиці ДВД. Доцільність призначення профілактичних доз вітаміну D у дорослих осіб визначається сезоном року, а також віком, масою тіла, харчовими уподобаннями, режимом фізичної активності, наявністю факторів ризику ДВД.

Для профілактики й лікування дефіциту і недостатності вітаміну D найбільш широко використовують дві його форми — вітамін D_2 і D_3 . Менша спорідненість до вітамін-D-зв'язувального білка плазми крові, вища швидкість 25-гідроксилювання в печінці та наступного гідроксилювання в нирках з утворенням активних метаболітів, вищий коефіцієнт дискримінації (переважання активності) характерні для вітаміну D_3 [3, 4, 6, 8], визначають його більш високу ефективність, що підтверджують і сучасні рандомізовані клінічні дослідження і метааналізи [98, 99].

На сьогодні вітамін D в Україні доступний лише в пероральній формі з режимом прийому щодня і щотижня. У світі використовують і інші режими (щомісяця, щокварталу, щопівроку і щороку). На думку багатьох дослідників [23, 100, 101], саме щоденний і щотижневий режими прийому вітаміну D є більш доцільними порівняно з введенням болюсних його доз. Вітамін D в Україні представлений різними формами (капсули, краплі й таблетки), які слід підбирати індивідуально з урахуванням характеру харчування, функціонального стану та наявності патології шлунково-кишкового тракту людини із забезпеченням прихильності до його призначення.

Положення 5 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (67,7 %), 7 (33,3 %)]:

Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D_3), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) — ергокальциферолу (вітамін D_2). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну

D рекомендоване використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

На сьогодні більшість керівництв щодо ДВД [15, 19, 22, 23, 42] дорослим особам віком 19–65 років без факторів ризику, які впливають на метаболізм вітаміну D, рекомендують за можливості отримувати вітамін D завдяки інсоляції (перебування щонайменше 15 хв на сонці з 10:00 до 15:00 з травня до вересня) і раціональному харчуванню. Якщо вищезазначене обмежене чи неможливе, рекомендований додатковий прийом вітаміну D у різних дозах залежно від сезону, маси тіла і харчових уподобань людини. Зважаючи на дані епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, щодо сезонних коливань рівня $25(\text{OH})\text{D}$ з нижчими показниками пізньої осені, взимку і навесні, для запобігання розвитку ДВД доцільним може бути призначення профілактичних доз вітаміну D з жовтня по квітень.

Згідно з рекомендаціями міжнародних керівництв і EFSA [15, 19, 22, 23, 42, 43] на сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендованих профілактичних доз вітаміну D для додаткового прийому (від 200 до 2000 МО/д). Фармакодинамічні дослідження демонструють, що прийом 100 МО/д вітаміну D призводить до збільшення рівня сироваткового $25(\text{OH})\text{D}$ у середньому на ~ 1 нг/мл (2,5 нмоль/л), хоча низка зовнішніх і внутрішніх факторів можуть істотно впливати на цей показник [16]. Згідно з даними EFSA [43], рекомендоване споживання вітаміну D для осіб віком від 1 року становить 600 МО/д, а верхня межа споживання (для дітей старше за 11 років і дорослих) — 4000 МО.

Існуючі дані щодо відмінностей дози вітаміну D для забезпечення досягнення рівня $25(\text{OH})\text{D}$ 50 нмоль/л у $\geq 97,5$ % обстежених [102] залежно від використання підходу до їх аналізу (згідно з МРА вона становить 560 МО/д, ІДУ, відповідно, 1040 МО/д) дозволяють рекомендувати дозу як мінімум 800 МО/д як цільову для запобігання ДВД.

Положення 6 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Здоровим особам дорослого віку без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D з жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/д (залежно від маси тіла) у зв'язку зі зниженням синтезу ендogenous вітаміну D у шкірі.

На сьогодні доведено, що частота ДВД більша в осіб старших вікових груп, що може мати негативний вплив і спричинити розвиток низки скелетних і позаскелетних його проявів. Зниження рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у цій віковій групі пояснюється як зменшенням синтезу вітаміну D у шкірі з віком (через потовщення її рогового шару, зменшення щільності VDR тощо), так і порушенням його всмоктування з їжі. Поточні рекомендації різняться щодо рекомендованих доз споживання в осіб старшого віку, проте більшість з них, зокрема і для населення України [103], відзначає потребу в збільшенні добової дози вітаміну D. Крім того, іммобілізація, зокрема під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності, пов'язана зі зменшенням

синтезу вітаміну D у шкірі, що може призводити до розвитку ДВД.

Положення 7 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (86,7 %), 7 (13,3 %)]:

Прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д протягом року рекомендований особам літнього віку, іммобілізованим особам та особам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

На сьогодні керівництва щодо подолання ДВД у жінок під час вагітності та лактації [15, 19, 22, 23, 42] рекомендують додатковий прийом вітаміну D, хоч і в широкіх межах (200–2000 МО/д). Згідно з наказом МОЗ України [103] збільшення дози вітаміну D під час вагітності не передбачене, проте, зважаючи на збільшення потреби у вітаміні D у вагітних і лактуючих жінок, профілактичний його прийом під контролем рівня 25(OH)D у сироватці крові для підтримання оптимальної концентрації є доцільним. За неможливості проведення тестування може бути розглянутий додатковий прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д залежно від особливостей харчування, способу життя, наявності захворювань і станів, що впливають на метаболізм вітаміну D.

Положення 8 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (86,7 %), 7 (13,3 %)]:

Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

В осіб з ожирінням (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$), темним кольором шкіри та захворюваннями чи станами, які пов'язані з порушенням метаболізму вітаміну D, призначення профілактичних доз (800–2000 МО/д) вітаміну D може бути недостатнім для підтримки оптимальної концентрації 25(OH)D у крові, тому для них слід розглянути призначення більш високих доз вітаміну D (3000–5000 МО/д залежно від маси тіла, харчових уподобань, сезону) під індивідуальним контролем сироваткового рівня 25(OH)D. Крім того, на сьогодні результати численних досліджень і метааналізів демонструють зв'язок між додатковим вживанням вітаміну D і зниженням ризику низки захворювань і станів (хронічні автоімунні [104], інфекційні [105], онкологічні захворювання [106, 107], цукровий діабет [108, 109], смертність [85]).

Положення 9 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (13,3 %), 5 (6,7 %)]:

Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000–5000 МО/д) для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D.

За необхідності швидкої корекції ДВД (остеомаляція, тяжкий ДВД ($< 10 \text{ нг/мл}$), необхідність ініціації антиостеопоротичної терапії в пацієнта з високим ризиком переломів, вторинний гіперпаратиреоз і низький рівень сироваткового кальцію) можливе використання більш високих доз (до 10 000 МО/д) вітаміну D про-

тягом декількох тижнів [15, 23], які є ефективними й безпечними [110]. Підбір високих щоденних доз вітаміну D слід рекомендувати індивідуально залежно від сезону, режиму функціональної активності, наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D.

Положення 10 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування слід розпочинати з більш високих доз (4000–7000 МО/д) вітаміну D порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

Положення 11 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10 000 МО/д) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших факторів ризику.

У багатьох клінічних рекомендаціях щодо менеджменту ДВД [15, 19, 22, 23, 42] рівень 25(OH)D $< 20 \text{ нг/мл}$ є межевим, що визначає потребу в лікуванні. При цьому слід відзначити більш швидке зростання рівня 25(OH)D при вихідному більш низькому його значенні та зменшення кривизни приросту концентрації при досягненні оптимальних його значень [16].

На сьогодні немає єдиної думки щодо термінів моніторингу сироваткового рівня 25(OH)D. За даними деяких авторів, повторне визначення рівня вітаміну D слід проводити через 4–12 тижнів від початку лікування ДВД [24, 39], за даними інших — через 3–6 місяців [54]. Зазначені відмінності слід враховувати при плануванні моніторингу сироваткового рівня 25(OH)D, терміни якого можуть відрізнятися залежно від тяжкості ДВД, наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D, форми й режиму його призначення.

Положення 12 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (73,3 %), 7 (20 %), 5 (6,7 %)]:

Лікування дефіциту вітаміну D слід розпочинати при рівні 25(OH)D у крові $< 20 \text{ нг/мл}$ ($< 50 \text{ нмоль/л}$) і проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості та інших факторів ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) з подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D дози 800–2000 МО/д.

При недостатності вітаміну D (25(OH)D $< 30 \text{ нг/мл}$ чи $< 75 \text{ нмоль/л}$) рішення про додаткове призначення вітаміну D слід приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції недостатності вітаміну D та інших показань.

Незважаючи на те, що холестерол та ергокальциферол найбільш широко використовують для профілактики та лікування ДВД, деякі дослідники вважають доцільним використання з цієї метою метаболітів вітаміну D [47]. Кальцитріол (1,25(OH)₂D) і його аналоги

(α -кальцидол) пов'язані з більшим ризиком гіперкальціємії, проте можуть бути рекомендовані у хворих із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН [111].

Положення 13 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (60 %), 7 (26,7 %), 5 (13,3 %)]:

Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування дефіциту вітаміну D особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН.

На сьогодні в численних дослідженнях і метааналізах продемонстровано позитивний вплив додаткового прийому вітаміну D разом з кальцієм на показники мінеральної щільності кісткової тканини, зниження ризику розвитку остеопорузу та остеомаліції [112]. Згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування постменопаузального остеопорузу в жінок [113, 114], чоловіків [115] і глюкокортикоїд-індукованого остеопорузу [116], додатковий прийом вітаміну D (400–800 МО/д) разом з кальцієм рекомендований пацієнтам протягом антиостеопоротичного лікування. Відзначено позитивний ефект щоденного введення вітаміну D (800–1000 МО/д) щодо зниження ризику переломів і падінь, тоді як періодичне введення було неефективним [117]. Більшість [118–120], проте не всі [121] дослідники підтверджують ефективність комбінованого прийому вітаміну D разом зі сполуками кальцію в зниженні ризику переломів і падінь.

На сьогодні продемонстровано необхідність використання вітаміну D як для підвищення ефективності антиостеопоротичної терапії, зокрема при використанні бісфосфонатів [122] чи деносумабу [123, 124], так і для поліпшення профілю безпеки, запобігання гострофазовим реакціям при призначенні бісфосфонатів [125, 126]. Тому пацієнтам з остеопорозом перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові.

Положення 14 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпеки.

При виявленні дефіциту вітаміну D перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендована його корекція, при нормальному рівні вітаміну D рекомендовано прийом у дозі 800–2000 МО/д у поєднанні з кальцієм (1000 мг/д елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800–2000 МО/д вітаміну D протягом року.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Григор'єва Н.В. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, формулювання основних положень, аналіз отриманих даних, написання тексту стат-

ті; Тронько М.Д. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Коваленко В.М. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Комісаренко С.В. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Татарчук Т.Ф. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту статті; Дедух Н.В. — формулювання основних положень, збір та аналіз матеріалів, написання та редагування тексту статті; Великий М.М. — голосування за положення Консенсусу, написання тексту статті та її редагування; Страфун С.С. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Комісаренко Ю.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Калашніков А.В. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Орленко В.Л. — формулювання основних положень, збір та аналіз матеріалів, редагування тексту; Паньків В.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Швець О.В. — голосування за положення Консенсусу, написання тексту статті та її редагування; Гогунська І.В. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Реґеда С.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при створенні Консенсусу та написанні статті. Робота Робочої групи експертів та переклад статті англійською мовою виконувались за підтримки Української асоціації остеопорузу.

Подяки. Автори висловлюють подяку своєму колезі проф. В.В. Поворознюку (22.10.1954–12.06.2021), який був ініціатором створення Консенсусу, розробником його концепції та керівником першої експертної групи.

Додаток 1

Метаболізм вітаміну D і джерела його надходження в організм

Вітамін D надходить в організм людини двома шляхами: за рахунок синтезу в шкірі та з продуктами харчування. Середня добова потреба людини у вітаміні D становить 5–10 мкг.

В організмі людини вітамін D₃ утворюється в дермальному шарі шкіри з попередника провітаміну D₃ (7-дегідрохолестеролу) під впливом короткохвильового ультрафіолетового випромінювання спектра В (довжина хвилі 290–315 нм) шляхом так званого фотолізу, спочатку перетворюючись на превітамін D₃, потім під дією тепла — на вітамін D₃. Швидкість фотосинтезу в шкірі становить 15–18 МО/см²/г і підлягає жорсткій регуляції. При інтенсивному тривалому УФ-опроміненні тіла людини рівень 25(OH)D₃ не перевищує 80 нг/мл, інтенсифікуючи розщеплення частини превітаміну D₃ на неактивні молекули.

На синтез вітаміну D у шкірі впливають як зовнішні (широта місця проживання, сезон, час дня, хмарність, висота над рівнем моря тощо), так і внутрішні фактори

(вік, тип шкіри (1–6), поверхня одягу, використання сонцезахисних кремів, тривале перебування в закритих приміщеннях). Крім того, вітамін D потрапляє в організм людини з продуктами харчування як тваринного (D_3), так і рослинного походження (D_2). Вітамін D_3 відіграє значно більшу роль порівняно з D_2 у процесах життєдіяльності людини, саме тому його розглядають як «справжній» вітамін D, тоді як інші представники цієї групи мають менше клінічне значення.

Після потрапляння в кров вітамін D все ще залишається неактивною сполукою, яка потребує низки перетворень для синтезу його активної гормональної форми — $1,25(OH)_2D$. Існує три основних етапи метаболізму вітаміну D.

Перша реакція гідроксилювання вітаміну D здійснюється в печінці (до 90 %), яка визнана основним, якщо не єдиним, місцем гідроксилювання. Процес відбувається за участю мікосомального ферменту 25-гідроксилази з утворенням проміжної біологічної транспортної форми — $25(OH)D$ (кальцидіол). Реакція 25-гідроксилювання відбувається досить швидко й веде до підвищення рівня $25(OH)D$ у сироватці крові, рівень якого відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, у зв'язку з чим саме його використовують як маркер концентрації вітаміну D у сироватці крові. Частково транспортна форма $25(OH)D$, яка надходить у жирову й м'язову тканини, може створювати тканинні депо з невизначеним терміном існування.

Подальша реакція 1α -гідроксилювання $25(OH)D$ відбувається найбільш інтенсивно в клітинах проксимальних відділів каналців кори нирок за участю ферменту 1α -гідроксилази (25-гідроксिवітамін D- 1α -гідроксилаза, CYP27B1) з утворенням його активної гормональної форми — $1,25(OH)_2D$. Рівень утворення останньої в організмі дорослої здорової людини становить приблизно 0,3–1,0 мкг/д.

На цьому етапі формується активний метаболіт $1,25(OH)_2D$, який взаємодіє з ядерним VDR тонкого кишечника, нирок та інших тканин. Крім того, встановлено, що майже всі тканини й клітини в організмі людини мають VDR, а також демонструють активність $25(OH)D$ - 1α -гідроксилази (CYP27B1), що свідчить про здатність синтезу $1,25(OH)_2D$ у тканинах поза нирками [127]. У метаболізмі вітаміну D бере участь і фермент CYP24A1, який має як 24-гідроксилазну, так і 23-гідроксилазну активність. Дефекти CYP24A1 призводять до дефіциту 24-гідроксильованих метаболітів вітаміну D, що супроводжується порушенням енхондральної осифікації.

Додаток 2

Механізм дії вітаміну D і його скелетні ефекти

На сьогодні відомо, що вітамін D у вигляді його активної форми — D-гормону — відповідальний за реалізацію різних біологічних реакцій більше ніж у 40 тканинах-мішенях за рахунок регулювання VDR-

опосередкованої транскрипції генів (геномний механізм) і швидких негеномних реакцій, які здійснюються через вплив на систему кальцій-фосфатного гомеостазу та активацію сигнальних шляхів (wingless (WNT), sonic hedgehog (SSH), STAT1-3 або NF-kappa-B), що модулюють низку внутрішньоклітинних процесів, включно з клітинним циклом, проліферацією або імунною відповіддю [14, 128, 129]. За швидкі негеномні ефекти вітаміну D можуть також відповідати специфічні протеїни, що зв'язують $1,25(OH)_2D$ і є складовими MARRS-рецептора (membrane-associated rapid response steroid binding protein; мембрано-асоційований стероїд-зв'язувальний протеїн, що забезпечує швидку відповідь). Встановлено ідентичність MARRS-рецептора та ERp57/ERp60/GRp58/PDIA3, що значно розширює його функції як протеїнів-шаперонів, ДНК-зв'язувального протеїну та компонента імунної системи. $1,25(OH)_2D$ -MARRS, стимулюючи негеномні ефекти в різних типах клітин, одночасно здатен проникати в ядро клітини і в комплексі з VDR може забезпечувати опосередковане $1,25(OH)_2D$ регулювання генної активності.

Рецептор вітаміну D традиційно вважають ядерним фактором транскрипції, який забезпечує вплив вітаміну D на транскрипцію генів, промотери яких мають специфічні ДНК-послідовності — вітамін D-чутливі елементи. Регуляторні геномні ефекти вітаміну D також включають епігеномний вплив на структуру хроматину (зміни в доступності хроматину, прояв особливостей контакту VDR- $1,25(OH)_2D$ комплексу зі специфічними сайтами зв'язування), що позначається на транскриптомних змінах у клітинах [10, 12]. Концентрація VDR у сироватці крові до 20 разів перевищує концентрацію метаболітів вітаміну D, що призводить до зв'язування цих метаболітів лише з ~5 % циркулюючого VDR [130]. Такий значний надлишок VDR може забезпечувати захист від токсичної дії вітаміну D внаслідок підвищення його концентрації в сироватці крові.

За рахунок геномних і негеномних механізмів D-ендокринна система бере участь у регулюванні гомеостазу кальцію та фосфатів у кровообігу. У ентероцитах кишечника активація VDR активним метаболітом вітаміну D ($1,25(OH)_2D$) супроводжується анаболічним ефектом — підвищенням синтезу кальбідину (9K-кальцій-зв'язуючого протеїну), який надходить у просвіт кишечника, зв'язує іони кальцію (Ca^{2+}) і транспортує його через кишкову стінку в лімфатичні судини, а потім — у кровоносну систему. Про ефективність даного механізму свідчить той факт, що без участі вітаміну D лише 10–15 % кальцію і 60 % фосфатів абсорбуються в кишечнику. Взаємодія між $1,25(OH)_2D$ і VDR підвищує ефективність кишкової абсорбції Ca^{2+} до 30–40 %, а фосфатів — до 80 %. $1,25(OH)_2D$ підтримує необхідні рівні кальцію і фосфатів у крові для забезпечення мінералізації кісткової тканини та запобігання гіпокальціємічній тетанії. Подібні механізми дії D-гормону лежать в основі реабсорбції Ca^{2+} у нирках.

Дефіцит і недостатність вітаміну D викликає зниження абсорбції кальцію та фосфатів у кишечнику, унаслідок

док чого підвищується рівень ПТГ, виникає вторинний гіперпаратиреоз, при якому загальний рівень кальцію в сироватці крові знаходиться в межах норми за рахунок мобілізації кальцію з кісткової тканини та підвищеного виведення фосфатів нирками. Опосередковане ПТГ підвищення активності остеокластів викликає зниження мінеральної щільності кісткової тканини, унаслідок чого розвиваються остеопенія й остеопороз.

Вітамін D сприяє мобілізації кальцію в кістки, а також за певних умов чинить резорбтивний ефект для підтримки рівня кальцію і фосфатів у плазмі крові [10, 131]. Резорбтивна активність вітаміну D (за умови його норми в сироватці крові) реалізується через його здатність впливати на функціональну активність остеобластів і остеоцитів [4, 10, 12, 13, 130]. В остеобластах підвищується експресія рецептора ліганду ядерного фактора каппа-B (RANKL), який зв'язується з рецептором активатором ядерного фактора каппа-B (RANK), розташованим на преостеокластах і остеокластах, що призводить до активування остеокластів і посилення резорбції кістки. Вітамін D безпосередньо через рецептор VDR, що експресується в остеокластах і клітинах — попередниках остеокластів, також може регулювати їх диференціювання й активність [4].

Одним з механізмів дії вітаміну D є модуляція експресії інтегрину $\alpha\text{v}\beta 3$ і його субклітинної організації, що сприяє диференціюванню мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти через посилення взаємодії $\alpha\text{v}\beta 3$ з фібронектином [132]. Крім того, кальцитріол є важливим регулятором RUNX2, транскрипційного фактора, який відіграє ключову роль у контролі диференціювання і функціонування остеобластів. Кооперація цих молекул проявляється індукцією експресії остеокальцину — ключового протеїну, який регулює мінералізацію кісткового матриксу. Кальцитріол також модулює експресію більшості генів, які відповідають за зрілість остеобластів і мінералізацію кісткового матриксу. Під його дією підвищується експресія генів колагену I типу, ЛФ, матриксного протеїну Gla і остеопонтину (останні два — інгібітори мінералізації), кісткового сіалопроїну та остеокальцину. Кальцитріол в остеокластах індукуює фактор росту фібробластів 23 (FGF23), котрий кодує основний фосфат-регулюючий гормон і дентин-матриксний протеїн 1 (DMP1), який, як і остеопонтин, відіграє роль інгібітора мінералізації для запобігання гіпермінералізації.

Вплив вітаміну D на кістку не обмежений дослідженнями лише його активної форми. Так, із використанням транскрипційного аналізу було продемонстровано, що не тільки кальцидіол і кальцитріол, але й інші гідроксильовані метаболіти останнього ($24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ і $1\alpha\text{-}24\text{R},25(\text{OH})_3\text{D}_3$) індукують транскрипцію генів у клітинах лінії остеобластів, дозозалежно підвищують у них біосинтез ЛФ, остеокальцину і посилюють мінералізацію [133, 134]. Кальцидіол також може зв'язуватись з VDR, але його спорідненість приблизно в 1000 разів нижча, ніж у $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [14].

Фосфатурія, зумовлена вторинним гіперпаратиреозом, призводить до зниження рівня фосфатів у сироватці

крові до нижньої межі норми або нижче за норму. Наслідком цього є порушення співвідношення кальцію й фосфатів, що приводить до дефектів мінералізації скелета. У дітей грудного і дошкільного віку ДВД викликає рахіт, який характеризується множинними деформаціями кісток. У дорослих внаслідок ДВД виникає остеомалія. Обидва захворювання зумовлені порушенням мінералізації кісток. Однак необхідно диференціювати патогенетичні механізми, що призвели до остеомалії, серед яких: дефіцит або резистентність вітаміну D; рахіт з дефіцитом кальцію (імовірно, остеомалія) незалежно від статусу вітаміну D у харчуванні; виснаження фосфатів, викликане первинним або вторинним збільшенням фактора росту фібробластів 23 та інгібування мінералізації, викликане токсичною дією різних лікарських засобів [112].

Додаток 3

Харчові джерела надходження вітаміну D

Вітамін D надходить в організм людини з їжею як рослинного (D_2), так і тваринного (D_3) походження. Додаткова потреба для дорослих осіб відповідно до норм фізіологічних потреб у поживних речовинах та енергії згідно з Наказом МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 становить 5–10 мкг/д. Стандартна активність вітамінів D_2 і D_3 виражається в міжнародних одиницях (МО). За 1 МО прийнято активність 0,025 мкг вітамінів D_2 і D_3 . Отже, 1 мкг обох вітамінів відповідає 40 МО їх активності.

Харчові джерела вітаміну D є досить обмеженими (табл. 1). Високий його природний вміст визначається в жирній морській рибі, особливо в печінці певних її видів, наприклад у печінці тріски. Вітамін D у різних кількостях міститься в певних різновидах грибів. Останніми роками все більшого поширення набуває практика вирощування грибів під ультрафіолетовим опроміненням, що збільшує вміст у них вітаміну D [135], а також фортифікація вітаміном D різних продуктів харчування.

Таблиця 1. Харчові продукти, які містять вітамін D

Назва продукту	Вміст вітаміну D (мкг) у 100 г/мл продукту*	Відсоток від добової потреби**
1	2	3
<i>Риба та морепродукти</i>		
Риб'ячий жир (з печінки тріски)	225	4500
Форель райдужна	19,3	386
Короп	17,9	358
Скумбрія	11,5	230
Лосось (нерка)	10,9	218
Сибас	5,65	113
Камбала	5,6	112
Сардини консервовані в олії	4,83	96,6

Закінчення табл. 1

1	2	3
Тилапія	2,83	56,6
Оселедець атлантичний	2,8	56
Щука	1,87	37,4
Тунець консервований	1,45	29
Окунь	1,1	22
Минтай атлантичний	0,77	15,4
Ікра червона зерниста	0,08	1,6
Яйця і субпродукти		
Яйце куряче, ціле, 1 шт	1,1	22
Печінка яловича	0,85	17
Гриби		
Гриби лисички	5,3	106
Гриби шітаке	0,4	8
Гриби білі	0,18	3,6

Примітки: * — вміст вітаміну D відповідно до USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 (04.2019); ** — добова потреба для дорослих чоловіків і жінок відповідно до норм фізіологічних потреб у поживних речовинах та енергії (Наказ МОЗ України [102]).

Додаток 4

Основні положення Консенсусу

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

2. Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) — дефіцит вітаміну D;
- ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) і < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) — недостатність вітаміну D;
- 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) — достатній рівень вітаміну D;
- > 50–60 нг/мл (> 125–150 нмоль/л) — безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;
- > 60–100 нг/мл (> 150–250 нмоль/л) — зона невідзначеності з потенційними перевагами чи ризиками;
- > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) — надлишок/зона токсичності вітаміну D.

3. Визначення сироваткового рівня 25(OH)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D слід розглянути в таких осіб чи за умови наступних захворювань/станів:

- особи літнього віку (≥ 60 років);

— особи літнього віку з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;

— іммобілізовані особи та особи під час тривалої госпіталізації;

— вагітні та годуючі;

— особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);

— особи з темною пігментацією шкіри;

— остеопороз;

— остеомалія;

— біль у кістках і м'язах;

— гіперпаратиреоз;

— хронічна хвороба нирок (ХХН);

— синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);

— печінкова недостатність;

— тривалий прийом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, протигрибкові засоби, засоби гіпохолестеринемічної дії та ін.);

— хронічні автоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);

— гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз, кокцидіомікоз та ін.);

— цукровий діабет;

— онкологічні захворювання.

4. В осіб з дефіцитом вітаміну D рівень 25(OH)D слід інтерпретувати разом з визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

5. Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D₃), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) — ергокальциферолу (вітамін D₂). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну D рекомендоване використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

6. Здоровим особам дорослого віку без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D з жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/д (залежно від маси тіла) у зв'язку зі зниженням синтезу ендогенного вітаміну D у шкірі.

7. Прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д протягом року рекомендований особам літнього віку, іммобілізованим особам та особам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

8. Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

9. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000–5000 МО/д) для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D.

10. Особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування слід розпочинати з більш високих доз (4000–7000 МО/д) вітаміну D порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

11. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10 000 МО/д) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших факторів ризику.

12. Лікування дефіциту вітаміну D слід розпочинати при рівні 25(OH)D у крові < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості та інших факторів ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) з подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D дози 800–2000 МО/д.

При недостатності вітаміну D (25(OH)D < 30 нг/мл чи < 75 нмоль/л) рішення про додаткове призначення вітаміну D слід приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції дефіциту вітаміну D та інших показань.

13. Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування дефіциту вітаміну D особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН.

14. Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпечності.

При виявленні дефіциту вітаміну D перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендована його корекція, при нормальному рівні вітаміну D рекомендовано прийом у дозі 800–2000 МО/д у поєднанні з кальцієм (1000 мг/д елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800–2000 МО/д вітаміну D протягом року.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Плудовські П., Балацька Н.І., Муц В.Я., Климовицький Ф.В., Резніченко Н.А. та ін. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Під редакцією В.В. Поворознюка, П. Плудовські. Видавець Заславський О.Ю., 2015. 262 с.
2. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(1). 145. doi: 10.3390/ijms20010145.
3. Alonso N., Zelzer S., Eibinger G., Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif. Tissue Int.* 2022 Mar 3. 1–20. doi: 10.1007/s00223-022-00961-5. PMID: 35238975; PMCID: PMC8892115.

4. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J. Endocr. Soc.* 2020 Feb 1. 4(2). bvz038. doi: 10.1210/jendso/bvz038.

5. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*. 2022. 14. 3018. doi: 10.3390/nu14153018.

6. Tuckey R.C., Cheng C.Y.S., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2019. 186. 4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003.

7. McCollum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. Studies on experimental rickets: An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922. 53. 293–298.

8. 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.

9. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. 72(2). 87–95. doi: 10.1159/000486536.

10. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019 Aug 1. 40(4). 1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.

11. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27. 11(7). 1460. doi: 10.3390/nu11071460. PMID: 31252594; PMCID: PMC6683065.

12. Hanel A., Malmberg H., Carlberg C. Genome-wide effects of chromatin on vitamin D signaling. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2020. 64(4). R45–R56. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/64/4/JME-19-0246.xml>.

13. Pike J.W., Meyer M.B., Lee S.M., Onal M., Benkuskus N.A. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J. Clin. Invest.* 2017 Apr 3. 127(4). 1146–1154. doi: 10.1172/JCI88887. PMID: 28240603; PMCID: PMC5373853.

14. Zmijewski M.A. Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients*. 2022 Dec 1. 14(23). 5104. doi: 10.3390/nu14235104. PMID: 36501134; PMCID: PMC9737885.

15. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

16. Heaney R.P., Armas L.A. Quantifying the vitamin D economy. *Nutr. Rev.* 2015 Jan. 73(1). 51–67. doi: 10.1093/nutrit/nuu004. PMID: 26024057.

17. 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.

18. 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.
19. 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). 23-54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
20. 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.
21. 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.
22. Chevalley T., Brandi M.L., Cashman K.D., Cavalier E., Harvey N.C., Maggi S. et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022 Nov. 34(11). 2603-2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6. PMID: 36287325; PMCID: PMC9607746.
23. 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.
24. Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018 May 31. 9. 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246. PMID: 29904370; PMCID: PMC5990871.
25. Borissova A.M., Boyanov M.A., Popivanov P.R., Kolarov Z., Petranova T.P., Shinkov A.D. Recommendation for Diagnosis, Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency; Bulgarian Society of Endocrinology: Sofia, Bulgaria, 2019.
26. Bertoldo F., Cianferotti L., Di Monaco M., Falchetti A., Fassio A., Gatti D. et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients.* 2022 Oct 6. 14(19). 4148. doi: 10.3390/nu14194148. PMID: 36235800; PMCID: PMC9573415.
27. Han A., Park Y., Lee Y.K., Park S.Y., Park C.Y. Position Statement: Vitamin D Intake to Prevent Osteoporosis and Fracture in Adults. *J. Bone Metab.* 2022 Nov. 29(4). 205-215. doi: 10.11005/jbm.2022.29.4.205. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36529863; PMCID: PMC9760769.
28. Rosenfeld R.M., Nnacheta L.C., Corrigan M.D. Clinical Consensus Statement Development Manual. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2015. 153 (2 suppl.). S1-S14. doi: 10.1177/0194599815601394.
29. Dalkey N.C. Rand. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. Santa Monica, CA: Rand Corp., 1969. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0690498.pdf>.
30. Humphrey-Murto S., Varpio L., Wood T.J., Goncalves C., Ufholz L.A., Mascioli K., Wang C., Foth T. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad. Med.* 2017 Oct. 92(10). 1491-1498. doi: 10.1097/ACM.0000000000001812. PMID: 28678098.
31. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я., Вдовіна О.А. Дефіцит і недостатність вітаміну D у жителів України. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2011. 4(04). 5–13.
32. Povoroznyuk V.V., Pludowski P., Holick M., Balatska N.I., Dzerovych N.I., Solonenko T.Yu., Ivanyk O.S. 25-hydroxyvitamin 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.
33. 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.
34. 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.
35. Grygorieva N.V., Musiienko A.S., Bystrytska M.A., Solonenko T.Yu. Deficiency and insufficiency of Vitamin D in the Ukraine — update 2022. *Фізіол. журн.* 2022. Т. 68(6). 51-59. https://fz.kiev.ua/journals/2022_V.68/6/Fzh-6-2022-51-59.pdf.
36. Григор'єва Н.В., Солоненко Т.Ю., Мусієнко А.С., Бистрицька М.А. Дефіцит вітаміну D в Україні у час пандемії COVID-19 і війни. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2023. 1. 7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352.
37. Herrmann M., Farrell C.L., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N., Cavalier E. Assessment of vitamin D status — a changing landscape. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017 Jan 1. 55(1). 3-26. doi: 10.1515/cclm-2016-0264. PMID: 27362963.
38. Bikle D.D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Last Update: December 31, 2021]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA):

MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935>.

39. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect.* 2019 Feb 1. 8(2). R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432. PMID: 30650061; PMCID: PMC6365669.

40. Binkley N., Dawson-Hughes B., Durazo-Arzu R., Thamm M., Tian L., Merkel J.M. et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017 Oct. 173. 117-121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002. PMID: 27979577.

41. Máčová L., Bičíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients.* 2021 May 21. 13(6). 1758. doi: 10.3390/nu13061758. PMID: 34064098; PMCID: PMC8224373.

42. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jan. 96(1). 53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. PMID: 21118827; PMCID: PMC3046611.

43. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal.* 2012. 10(7). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.

44. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018 Jan. 175. 125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021. PMID: 28216084.

45. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017 Aug. 13(8). 466-479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31. PMID: 28387318.

46. Pilz S., Trummer C., Pandis M., Schwetz V., Aberer F., Grübler M., Verheyen N., Tomaschitz A., März W. Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook. *Anticancer Res.* 2018 Feb. 38(2). 1145-1151. doi: 10.21873/anticancer.12333. PMID: 29374751.

47. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin. Biochem. Rev.* 2020 Dec. 41(3). 103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006. PMID: 33343045; PMCID: PMC7731935.

48. Rosen C.J., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arzu R.A. et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Apr. 97(4). 1146-52. doi: 10.1210/jc.2011-2218. PMID: 22442278; PMCID: PMC5393439.

49. Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998 Mar 14. 351(9105). 805-6. doi: 10.1016/s0140-6736(05)78933-9. PMID: 9519960.

50. Serdar M.A., Batu Can B., Kilercik M., Durer Z.A., Aksungar F.B., Serteser M. et al. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining

Study. *J. Med. Biochem.* 2017 Jan 25. 36(1). 73-83. doi: 10.1515/jomb-2017-0002. PMID: 28680352; PMCID: PMC5471662.

51. Vale C.L., Rydzewska L.H.M., Rovers M.M., Emberson J.R., Gueyffier F., Stewart L.A. on behalf of the Cochrane IPD Meta-analysis Methods Group. Uptake of systematic reviews and meta-analyses based on individual participant data in clinical practice guidelines: descriptive study. *BMJ.* 2015. 350. h1088. doi: 10.1136/bmj.h1088.

52. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices. *Nutrients.* 2018. 10. 493. doi: 10.3390/nu10040493.

53. 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.

54. 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.

55. Avenell A., Bolland M.J., Grey A. 25-Hydroxyvitamin D — should labs be measuring it? *Annals of Clinical Biochemistry.* 2018. doi: 10.1177/0004563218796858.

56. 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. doi: 10.1001/jama.2021.2227.

57. US Preventive Services Task Force; Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Cabana M., Cughey A.B., Davis E.M. 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.

58. Wang C.M., Chang C.S., Chang Y.F., Wu S.J., Chiu C.J., Hou M.T. et al. Inverse Relationship between Metabolic Syndrome and 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Elderly People without Vitamin D deficiency. *Sci. Rep.* 2018 Nov 19. 8(1). 17052. doi: 10.1038/s41598-018-35229-2. PMID: 30451913; PMCID: PMC6242887.

59. Webb A.R., Kazantzidis A., Kift R.C., Farrar M.D., Wilkinson J., Rhodes L.E. Colour Counts: Sunlight and Skin Type as Drivers of Vitamin D Deficiency at UK Latitudes. *Nutrients.* 2018 Apr 7. 10(4). 457. doi: 10.3390/nu10040457. PMID: 29642423; PMCID: PMC5946242.

60. Ali M., Uddin Z. Factors associated with vitamin D deficiency among patients with musculoskeletal disorders seeking physiotherapy intervention: a hospital-based observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2022. 23. 817. doi: 10.1186/s12891-022-05774-z.

61. Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep. 98(38). e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252. PMID: 31567995; PMCID: PMC6756683.

62. Mishra P., Parveen R., Bajpai R., Agarwal N. Vitamin D Deficiency and Comorbidities as Risk Factors of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Prev. Med. Public Health*. 2022 Jul. 55(4). 321-333. doi: 10.3961/jpmph.21.640. PMID: 35940187; PMCID: PMC9371781.
63. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Current Osteoporosis Reports*. 2022. 20. 186-193. doi: 10.1007/s11914-022-00732-z.
64. Tukaj S. Vitamin D in autoimmune bullous disease. *Acta Biochim. Pol.* 2020 Feb 12. 67(1). 1-5. doi: 10.18388/abp.2020_2905. PMID: 32049468.
65. Komisarenko Y., Bobryk M. Vitamin D deficiency and immune disorders in combined endocrine pathology. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Oct. 1-8. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
66. Dan L., Chen X., Xie Y., Sun Y., Hesketh T., Wang X., Chen J. Nonlinear Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality in Adults with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. *J. Nutr.* 2022 Sep 6. 152(9). 2125-2134. doi: 10.1093/jn/nxac148. PMID: 35816464.
67. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022 Dec 3. 14(23). 5154. doi: 10.3390/nu14235154. PMID: 36501183; PMCID: PMC9735899.
68. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct 1. 22(19). 10659. doi: 10.3390/ijms221910659. PMID: 34639000; PMCID: PMC8508879.
69. Makrani A.H., Afshari M., Ghajar M., Forooghi Z., Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J. Pain*. 2017 Oct. 30(4). 250-257. doi: 10.3344/kjp.2017.30.4.250. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29123619; PMCID: PMC5665736.
70. Schneider L., Hax V., Monticelo O., Macedo T.F., Barreto R.K.M., Marcondes N.A., Chakr R. Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Adv. Rheumatol.* 2021. 61. Article number: 34. doi: 10.1186/s42358-021-00192-6.
71. Meena N., Singh Chawla S.P., Garg R., Batta A., Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2018 Jan-Jun. 9(1). 54-58. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_128_17. PMID: 29456394; PMCID: PMC5812075.
72. Комісаренко Ю.І. Корекція вітаміном D₃ порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. *Український біохімічний журнал*. 2014. 86(1). 111-116. doi: 10.15407/ubj86.01.111
73. Luo B.A., Gao F., Qin L.L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017 Mar 20. 9(3). 307. doi: 10.3390/nu9030307. PMID: 28335514; PMCID: PMC5372970.
74. Паньків І.В. Вплив вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. 17(8). 646-650. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246801.
75. Khozam S.A., Sumaili A.M., Alflan M.A., Shwabkeh R.A.S. Association Between Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 12. 14(6). e25869. doi: 10.7759/cureus.25869. PMID: 35836431; PMCID: PMC9275446.
76. Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015 Apr 3. 7(4). 2485-98. doi: 10.3390/nu7042485. PMID: 25854833; PMCID: PMC4425156.
77. Al-Khalidi B., Kimball S.M., Rotondi M.A., Arden C.I. Standardized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease in U.S. adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001-2010. *Nutr. J.* 2017 Feb 28. 16(1). 16. doi: 10.1186/s12937-017-0237-6. Erratum in: *Nutr J.* 2017 May 22. 16(1). 32. PMID: 28241878; PMCID: PMC5329954.
78. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2015. 17(1). 43-51. doi: 10.22141/2224-1507.1.17.2015.79020.
79. Welles C.C., Whooley M.A., Karumanchi S.A., Hod T., Thadhani R., Berg A.H., Ix J.H., Mukamal K.J. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am. J. Epidemiol.* 2014 Jun 1. 179(11). 1279-87. doi: 10.1093/aje/kwu059. Erratum in: *Am. J. Epidemiol.* 2014 Oct 1. 180(7). 762. PMID: 24699783; PMCID: PMC4036212.
80. Zhang H., Wang P., Jie Y., Sun Y., Wang X., Fan Y. Predictive value of 25-hydroxyvitamin D level in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Front. Nutr.* 2022 Aug 10. 9. 984487. doi: 10.3389/fnut.2022.984487. PMID: 36034916; PMCID: PMC9399797.
81. Eyles D.W. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBM R Plus*. 2020 Oct 18. 5(1). e10419. doi: 10.1002/jbm4.10419. PMID: 33553986; PMCID: PMC7839822.
82. Plantone D., Primiano G., Manco C., Locci S., Servidei S., De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Dec 21. 24(1). 87. doi: 10.3390/ijms24010087. PMID: 36613531; PMCID: PMC9820561.
83. Li G., Li L., Adachi J.D., Wang R., Ye Z., Liu X., Thabane L., Lip G.Y.H. Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Recurrent Stroke. *Nutrients*. 2022 May 2. 14(9). 1908. doi: 10.3390/nu14091908. PMID: 35565874; PMCID: PMC9099592.
84. Vahdat S. Vitamin D and Kidney Diseases: A Narrative Review. *Int. J. Prev. Med.* 2020 Dec 11. 11. 195. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_54_19. PMID: 33815719; PMCID: PMC8000170.
85. Keum N., Lee D.H., Greenwood D.C., Manson J.E., Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* 2019 May 1. 30(5). 733-743. doi: 10.1093/annonc/mdz059. PMID: 30796437; PMCID: PMC6821324.
86. Skversky A.L., Kumar J., Abramowitz M.K., Kaskel F.J., Melamed M.L. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Dec. 96(12). 3838-45. doi: 10.1210/jc.2011-1600. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21956424; PMCID: PMC3232615.
87. Teagarden D.L., Meador K.J., Loring D.W. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Oct. 108(8). 1352-6. doi: 10.1016/j.eplesyres.2014.06.008. Epub 2014 Jul 6. PMID: 25060996; PMCID: PMC4149948.
88. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T. et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017 Feb 16. 12(2). e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791. PMID: 28207791; PMCID: PMC5312926.
89. Chen Y., Feng S., Chang Z., Zhao Y., Liu Y., Fu J. et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Lower All-Cause and Cardiovascular Mortality among US Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2022 Sep 27. 14(19). 4013. doi: 10.3390/nu14194013. PMID: 36235666; PMCID: PMC9571761.
90. Wan Z., Guo J., Pan A., Chen C., Liu L., Liu G. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Feb. 44(2). 350-357. doi: 10.2337/dc20-1485. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33168652.
91. Talebi F., Rasooli Nejad M., Yaseri M., Hadadi A. Association of Vitamin D Status with the Severity and Mortality of Community-Acquired Pneumonia in Iran during 2016–2017: A Prospective Cohort Study. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2019 Apr. 8(1). 85-90. PMID: 31334293; PMCID: PMC6590933.
92. Rajab H.A. The Effect of Vitamin D Level on Parathyroid Hormone and Alkaline Phosphatase. *Diagnostics (Basel).* 2022 Nov 17. 12(11). 2828. doi: 10.3390/diagnostics12112828. PMID: 36428888; PMCID: PMC9689845.
93. Shahsavani Z., Asadi A.H., Shamshirgardi E., Akbarzadeh M. Vitamin D, Magnesium and Their Interactions: A Review. *Int. J. Nutr. Sci.* 2021. 6(3). 113-118. doi: 10.30476/IJNS.2021.91766.1144.
94. Sasaki S., Segawa H., Hanazaki A., Kirino R., Fujii T., Ikuta K. et al. A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis. *Kidney Blood Press. Res.* 2018. 43(5). 1409-1424. doi: 10.1159/000493379. PMID: 30212831; PMCID: PMC8437033.
95. Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am. J. Ther.* 2019. 26. e124-e32. doi: 10.1097/ MJT.0000000000000538. PMID: 28471760.
96. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018 Mar 1. 118(3). 181-189. doi: 10.7556/jaoa.2018.037. PMID: 29480918.
97. Jhee J.H., Nam K.H., An S.Y., Cha M.U., Lee M., Park S. et al. Severe vitamin D deficiency is a risk factor for renal hyperfiltration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018 Dec 1. 108(6). 1342-1351. doi: 10.1093/ajcn/nqy194. PMID: 30541088.
98. Hammami M.M., Yusuf A. Differential effects of vitamin D₂ and D₃ supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr. Disord.* 2017 Feb 24. 17(1). 12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9. PMID: 28231782; PMCID: PMC5324269.
99. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S. et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Jun. 95(6). 1357-64. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. Epub 2012 May 2. PMID: 22552031; PMCID: PMC3349454.
100. Takács I., Tóth B.E., Szekeres L., Szabó B., Bakos B., Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D₃. *Endocrine.* 2017 Jan. 55(1). 60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27718150.
101. Mazess R.B., Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus — A Narrative Review. *JBMR Plus.* 2021. 5. e10567. doi: 10.1002/jbm4.10567.
102. Cashman K.D., Ritz C., Kiely M., Odin Collaborators. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients.* 2017 May 8. 9(5). 469. doi: 10.3390/nu9050469. PMID: 28481259; PMCID: PMC5452199.
103. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
104. Nielsen O.H., Hansen T.I., Gubatan J.M., Jensen K.B., Rejnmark L. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019 Oct. 10(4). 394-400. doi: 10.1136/flgas-2018-101055. Epub 2019 Jan 7. PMID: 31656565; PMCID: PMC6788352.
105. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017 Feb 15. 356. i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.
106. Boughanem H., Canudas S., Hernandez-Alonso P., Becerra-Tomás N., Babio N., Salas-Salvadó J.,

Macias-Gonzalez M. Vitamin D Intake and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies. *Cancers* (Basel). 2021 Jun 4. 13(11). 2814. doi: 10.3390/cancers13112814.

107. Li Z., Wu L., Zhang J., Huang X., Thabane L., Li G. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Nutr.* 2021. 8. 655727. doi: 10.3389/fnut.2021.655727.

108. Cojic M., Kocic R., Klisic A., Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front. Endocrinol* (Lausanne). 2021 Aug 19. 12. 610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893. PMID: 34489860; PMCID: PMC8417320.

109. Курченко А.І., Комісаренко Ю.І., Антоненко О.В. Вивчення показників стану імунної системи у хворих з поєднаною ендокринною патологією у разі використання препаратів вітаміну D₃. Імунологія та алергологія. 2013. (4). 30-35. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ita_2013_4_8.

110. Burt L.A., Billington E.O., Rose M.S., Raymond D.A., Hanley D.A., Boyd S.K. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. 322(8). 736-745. doi: 10.1001/jama.2019.11889.

111. Bollerslev J., Rejnmark L., Zahn A., Heck A., Appelman-Dijkstra N.M., Cardoso L. et al.; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2022 Jan 13. 186(2). R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044. PMID: 34863037; PMCID: PMC8789028.

112. Minisola S., Colangelo L., Pepe J., Diacinti D., Cipriani C., Rao S.D. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBM R Plus*. 2020 Dec 21. 5(1). e10447. doi: 10.1002/jbm4.10447. PMID: 33553992; PMCID: PMC7839817.

113. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan. 30(1). 3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Jan. 31(1). 209. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr. 31(4). 801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.

114. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020 Mar 1. 105(3). dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048. PMID: 32068863.

115. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S., Finkelstein J.S.; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Jun. 97(6). 1802-22. doi: 10.1210/jc.2011-3045. PMID: 22675062.

116. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Prevention-Treatment-GIOP-Guideline-Summary.pdf>.

117. Kong S.H., Jang H.N., Kim J.H., Kim S.W., Shin C.S. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2022 Apr. 37(2). 344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374. PMID: 35504603; PMCID: PMC9081312.

118. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010 Jan 12. 340. b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463. PMID: 20068257; PMCID: PMC2806633.

119. Yao P., Bennett D., Mafham M., Lin X., Chen Z., Armitage J., Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2019 Dec 2. 2(12). e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789. PMID: 31860103; PMCID: PMC6991219.

120. Thanapluetiwong S., Chewcharat A., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* (Baltimore). 2020 Aug 21. 99(34). e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506. PMID: 32846760; PMCID: PMC7447507.

121. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov. 6(11). 847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1. PMID: 30293909.

122. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos. Int*. 2012 Oct. 23(10). 2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. PMID: 22237813; PMCID: PMC3893033.

123. Sugimoto T., Matsumoto T., Hosoi T., Shiraki M., Kobayashi M., Okubo N., Takami H., Nakamura T. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J. Bone Miner. Metab.* 2020 Nov. 38(6). 848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9. PMID: 32671481.

124. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019. 15. 15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.

125. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S., Boldini S., Giovanazzi B., Zanatta M., Valenti M.T., Dalle Carbonare L., Lo Cascio V. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J. Bone Miner. Res.* 2010 Mar. 25(3). 447-54. doi: 10.1359/jbmr.090819. PMID: 20200999.
126. Lu K., Shi Q., Gong Y.Q., Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Oct 10. 13. 991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913. PMID: 36299453; PMCID: PMC9589500.
127. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D, vitamin D, and vitamin D analogs. *Annu. Rev. Nutr.* 2013. 33. 23-44. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161203. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23642201.
128. Anderson P.H. Vitamin D activity and metabolism in bone. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017 Oct. 15(5). 443-449. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8.
129. Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., García-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 Oct 1. 13(10). 3491. doi: 10.3390/nu13103491. PMID: 34684492; PMCID: PMC8539968.
130. Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 29(5). 773-786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006.
131. Bischoff-Ferrari H.A., Orav E.J., Abderhalden L., Dawson-Hughes B., Willett W.C. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb. 7(2). 85. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30347-4. PMID: 30683217.
132. Martineau C., Naja R.P., Hussein A., Hamade B., Kaufmann M., Akhouayri O. et al. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ and its effector molecule FAM57B2. *J. Clin. Invest.* 2018. 128(8). 3546-3557. doi: 10.1172/JCI98093.
133. Kalashnikov A., Apukhovskaya L., Osadchuk T., Stavinskiy Y., Litun Y., Verkhovskiy O. Influence of calcium and vitamin D₃ on the mineral metabolism in rats. Experimental study: Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences. 2021. 15. 127-133. http://science.org.ge/bnas/t15-n2/18_Kalashnikov_Medical%20Science.pdf.
134. Posa F., Di Benedetto A., Cavalcanti-Adam E.A. et al. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and α V β 3 Expression. *Stem. Cells Int.* 2018. 2018. 6958713. doi: 10.1155/2018/6958713.
135. Roseland J.M., Phillips K.M., Patterson K.Y., Pehrsson P.R., Taylor C.L. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M., eds. *Vitamin D, Health, Disease and Therapeutics*. Fourth Edition. Elsevier, 2018. 2. 41-78. doi: 10.1016/B978-0-12-809963-6.00060-2.

Отримано/Received 01.03.2023

Рецензовано/Revised 01.06.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.06.2023

Information about authors

- N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice-president of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>
- M.D. Tronko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMNU, cor. member of NASU, director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Clinical Endocrinologists; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>
- V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMNU, general director of State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>
- S.V. Komisarenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of NASU and NAMNU, director of Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Biochemical Society, President of the Ukrainian Biosafety Association; <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>
- T.F. Tatarchuk, MD, PhD, Professor, cor. member of NAMNU, Deputy Director for scientific work, Head of the department of endocrine gynecology of State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>
- N.V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, leading researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>
- M. M. Veliky, Doctor of Biological Sciences, Professor, head of the department of biochemistry of vitamins and coenzymes of the Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8125-308X>
- S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, cor. member of NAMNU, deputy director for scientific work of the State institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>
- Y.I. Komisarenko, MD, PhD, Professor, head of the endocrinology department of the O.O.Bogomolets National Medical University, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>
- 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; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>
- V.L. Orlenko, MD, PhD, Doctor of Medical science, deputy director for scientific work of the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>
- V.I. Pankiv, MD, PhD, Professor, head of the Department of Preventive and Clinical Endocrinology of the Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine; head of the Ukrainian Thyroid Association; vice-president of the Association of Endocrine Surgeons of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>
- O.V. Shvets, MD, PhD, Associate Professor of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; President of the Association of Dietitians of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1434-4344>
- I.V. Gogunskaya, MD, PhD, Professor, State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; vice-president of the Association of Allergists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6952-5057>
- S.I. Regeda, MD, PhD, head of the gynecology department of the State scientific institution "Center of innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4960-7175>

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.

Grygorieva N.V.¹, Tronko M.D.², Kovalenko V.M.³, Komisarenko S.V.⁴, Tatarchuk T.F.⁵, Dedukh N.V.¹, Veliky M.M.⁴, Strafun S.S.⁶, Komisarenko Y.I.⁷, Kalashnikov A.V.⁶, Orlenko V.L.², Pankiv V.I.⁸, Shvets O.V.⁹, Gogunskaya I.V.¹⁰, Regeda S.I.¹¹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁶State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁷O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁸Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁹National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

¹⁰State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

¹¹State Scientific Institution "Center of innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement

Abstract. Background. Vitamin D deficiency (VDD) is widespread in the world; its proportion varies considerably in different populations and depends on many causes. Up to now, there were no National recommendations for the diagnosis, prevention, and treatment of VDD in adults in Ukraine. Their creation became the **purpose** of this work. **Methodology.** Consensus was created using the Delphi method, voting was conducted using the SurveyMonkey® platform. After approval of the composition of the Consensus Group, agreement on the order of formation and structure of the Consensus, creation and correction of the main statements, and two voting rounds, the main Consensus statements were formed and were successfully voted on. The 15 authors of the article are 15 experts who participated in the voting. The final 14 Consensus statements are presented in this article. Each statement is preceded by a justification based on high-quality evidence available in the current literature. **Results.** Despite the reduction of VDD in the Ukrainian population in recent years, experts have recommended increasing the awareness of the medical community and the

Ukrainian population about the problem and ways to overcome it, with a screening of the total serum level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in subjects from the groups of risk to achieve the target concentration of 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l). To ensure it, we recommend the individual selection of a prophylactic dose of vitamin D (800–2000 IU/d for young healthy persons and 3000–5000 IU/d for patients with diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D). For the treatment of VDD, we recommend short-term intake of higher doses (4000–10,000 IU/d) of vitamin D with control of the 25(OH)D level after 4–12 weeks of treatment and subsequent use of maintenance doses. Also, we recommend the determination of serum 25(OH)D level before the initiation of antiosteoporotic therapy in patients with osteoporosis and its complications to prevent its ineffectiveness and increase the safety profile.

Keywords: vitamin D; consensus; recommendations; diagnosis of vitamin D deficiency, prevention of vitamin D deficiency; treatment of vitamin D deficiency

УДК 612.7

Чернявський В.В., Байло А.Є., Онищук Л.О., Тіщенко В.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Критична оцінка сучасної ролі хондропротекторів у лікуванні остеоартриту

Резюме. Остеоартрит (ОА) — це поширене захворювання суглобів, яке патоморфологічно характеризується прогресуючою деградацією хряща і запаленням, а клінічно — болем у суглобах, скутістю і зниженням рухливості, що може призвести до інвалідності. Незважаючи на те, що існують різні способи лікування, включно з фармакологічними й нефармакологічними підходами, пошук засобів, що модифікують перебіг остеоартриту і можуть сповільнити його прогресування, залишається пріоритетом. Хондропротектори викликають значний інтерес через їх потенціал щодо уповільнення дегенерації хряща і полегшення симптомів ОА. Цей огляд має на меті з'ясувати типи хондропротекторів, їх біологічну дію, механізми впливу на суглоби, ефективність, безпечність і можливі майбутні напрямки дослідження хондропротекторів у лікуванні ОА, проливаючи світло на їхню роль у поліпшенні результатів лікування пацієнтів.

Ключові слова: остеоартрит; хондропротектори; ефективність; безпечність; якість

Вступ

Остеоартрит (ОА) є одним з найпоширеніших захворювань опорно-рухового апарату в усьому світі, що вражає мільйони людей і створює значний тягар для систем охорони здоров'я [1]. За даними ВООЗ, на 2019 рік близько 528 мільйонів людей у світі живуть з остеоартритом, при цьому спостерігається тенденція до зростання поширеності захворювання — з 1990 року вона збільшилась на 113 % [2]. Зі збільшенням тривалості життя і кількості літніх людей, ожиріння і травм як основних факторів ризику ОА очікується невпинне зростання захворюваності на ОА і поширеності цього стану. Це захворювання перебуває в центрі уваги дослідників і клініцистів, тому що остеоартрит є однією з основних причин інвалідності серед людей похилого віку, а також посідає не останнє місце серед причин інвалідності молодших вікових груп [3]. ОА вражає переважно великі суглоби — колінні, тазостегнові та хребет, що суттєво обмежує здатність людини виконувати повсякденні дії та працювати. Біль, який супроводжує ОА, може бути настільки інтенсивним, що ускладнює виконання звичайних фізичних дій, викликає зниження працездатності або взагалі призводить до втрати здатності до самообслуговування. Окрім цього, ОА може суттєво погіршувати якість життя пацієнтів через постійний біль, функціональні обмеження й психологічний дискомфорт [4]. Відчуття безсилля або нездат-

ності виконувати звичні дії може призвести до депресії, соціальної ізоляції та загального погіршення самопочуття.

За рекомендаціями авторитетних клінічних настанов, сучасні стратегії лікування ОА зосереджені на симптоматичному полегшенні болю, фізіотерапії та модифікації способу життя [5–7]. Проте зростає інтерес до вивчення методів лікування, які можуть змінити перебіг хвороби, затримуючи її прогресування, і покращити якість життя пацієнтів. Хондропротектори є перспективним напрямком лікування ОА за рахунок поліпшення морфологічного стану хрящів — можливість збереження або відновлення хрящів у суглобах є ключовим аспектом у лікуванні ОА. Вони також можуть сприяти зменшенню болю, поліпшенню рухливості й сповільненню прогресування захворювання. Порівняно з багатьма іншими лікарськими засобами, що використовуються для лікування ОА, хондропротектори, особливо ті, які мають природне походження, часто відомі відсутністю серйозних побічних ефектів. Це робить їх привабливими для пацієнтів і лікарів, які шукають безпечні й ефективні методи лікування.

Мета: зробити огляд видів хондропротекторів, що застосовуються в лікуванні остеоартриту, визначити можливі механізми їх впливу на суглоб, дослідити й порівняти існуючі клінічні дані стосовно їх впливу на стан хрящів суглобів, вираженість болю в суглобах,

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Чернявський Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 17, м. Київ, 01053, Україна; e-mail: vvch1979@gmail.com; tel. +380 (67) 404-32-33

For correspondence: Volodymyr Cherniavskyi, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard 17, Kyiv, 01053, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com, tel. +380 (67) 404-32-33

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

рухливість та інші параметри пацієнтів, безпечність застосування і розглянути перспективи застосування хондропротекторів у майбутньому.

Типи хондропротекторів та їх біологічна роль

Хондропротектори — це клас препаратів, які призначені для збереження, відновлення хрящової тканини й зупинення дегенеративних процесів у хрящах. Основні види хондропротекторів, що застосовуються в клінічній практиці, включають хондроїтинсульфат (ХС) і глюкозамін (ГА), гіалуринову кислоту (ГК), екстракти рослинного походження (фітохондропротектори), препарати з колагеном і деякі натуральні компоненти [8].

Хондроїтинсульфат — це один з найбільш вивчених і популярних хондропротекторів. Це біологічна макромолекула, що за структурою являє собою полісахаридний глюкозаміноглікан без фіксованої довжини із сотнею або більше повторюваних дисахаридних одиниць, які є залишками N-ацетилгалактозаміну, заміщеними різною мірою сульфатом, пов'язаним із 4- або 6-гідроксильними позиціями, чергуючись у глікозидних зв'язках з глюкуроною кислотою, заміщеною сульфатом у 2- і (рідше) 3-гідроксильних положеннях [9]. ХС існує в біологічних тканинах на поверхні клітин і в позаклітинному матриксі (ПКМ) у формі протеоглікану, де ланцюг ХС ковалентно приєднаний до матриці ядерних білків і потенційно бере участь в процесах клітинної адгезії, росту, міграції клітин, прикріплення до рецепторів і передачі сигналів. ХС є різновидом негативно зарядженого полісахариду, і його структурна особливість полягає в тому, що він має багато вільних карбоксильних і сульфатних груп по всьому ланцюгу [10, 11]. Це означає, що ХС може взаємодіяти з іонами металів і деякими іншими субстратами з позитивним зарядом, що пояснює універсальність застосування цієї макромолекули в медичних цілях, у конструкції біоматеріалів, а також як харчових добавок. Через його унікальну структуру і біологічні функції було з'ясовано, що ХС має антиатерогенну, протизапальну, антитромбогенну й антикоагулянтну дію. ХС схвалений FDA як матеріал для пересадки шкіри, і він зазвичай використовується як біоматеріал для загоєння ран (шляхом посилення повторної епітелізації без утворення рубців). ХС використовується як матеріал для пероральної доставки інсуліну, білків і пептидів у вигляді наночастинок, мікрокапсул, гідрогелю, також застосовується як матриця для генерації нанокристалів гідроксіапатиту, і навіть проводяться дослідження з використання ХС як контрасту для магнітно-резонансної томографії (МРТ) [12–16].

Глюкозамін за структурою є моносахаридом, що є важливим прекурсором у біосинтезі глікозильованих білків і ліпідів. Клінічне застосування в комплексному лікуванні остеоартриту мають поєднані форми: глюкозаміну сульфат, глюкозаміну гідрохлорид, а також комбінація глюкозаміну з хондроїтинсульфатом. Їх застосування може бути доцільним і з метою профілактики

травматичних ушкоджень хрящової тканини в умовах, коли спосіб життя або професійна діяльність пацієнта є травмонебезпечними [17, 18].

Гіалуринова кислота — важливий компонент позаклітинного матриксу, що регулює нормальну структурну цілісність і розвиток тканин, а також регулює реакцію тканин під час пошкодження, відновлення і регенерації. Завдяки своїй молекулярній структурі ГК має високі в'язкопружні властивості, і це пояснює дуже широкий спектр її застосування в медичній практиці, що включає офтальмологічну хірургію, комплексне лікування остеоартриту і контроль болю, загоєння ран, хірургічних спайок і репарацію тканин. Проводяться дослідження із застосування ГК як каркасу для тканинної інженерії, вектора доставки ліків і косметичного засобу для розгладжування зморшок шкіри [19].

Екстракти рослинного походження, згідно з результатами досліджень, можуть мати хондропротекторний ефект, а саме пригнічення запалення, набряку, зменшення болю. До цієї групи належать такі препарати: авокадо/соевий незмивний комплекс (ASU), екстракти з *Boswellia serrata* і *Curcuma longa* (кунжут, куркума), екстракт зеленого чаю, *Harpagophytum* (Devil's claw), імбир тощо [20].

Препарати з колагеном. Колаген — це основний структурний білок ПКМ, він міститься в усіх типах сполучної тканини. За будовою він є фібрилярним білком глікопротеїдної природи, що складається з макромолекул, які мають унікальну триспиральну структуру. Отримання колагену в основному залежить від екстракції з багатих колагеном тканин тваринного походження, таких як хрящі, шкіра і кістки. Залежно від виробничого процесу можна отримати різні продукти колагену з абсолютно різною структурою, складом і властивостями, як-от неденатурований нативний колаген, нерозчинний або розчинний, обидва зберігають триспиральну структуру; желатин (денатурований колаген) і гідролізований колаген (пептиди/амінокислоти), який, у свою чергу, може вироблятися з різним ступенем гідролізу [29]. Через різноманітну структуру і властивості спектр застосування препаратів колагену на практиці дуже широкий — від косметичної хірургії до харчової промисловості. Є дослідження щодо застосування колагену в ревматології через потенційну можливість відновлювати і зміцнювати суглоби, хоча результати досліджень не є переконливими [21].

Інші натуральні компоненти. До цієї групи входять хондропротектори на основі морських водоростей, магнію, вітамінів та інших природних складових, що сприяють здоров'ю хрящів і суглобів.

Застосування хондропротекторів у клінічній практиці залежить від стадії захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта і рівня ефективності препарату. Вони можуть використовуватися як монотерапія в комбінації один з одним або в поєднанні з іншими методами лікування, такими як фізіотерапія, дієтотерапія та фармакотерапія.

Потенційні механізми впливу хондропротекторів у лікуванні остеоартриту

Остеоартрит тривалий час вважався захворюванням похилого віку або наслідком травми. Але ця концепція суттєво еволюціонувала з розвитком генетики та молекулярної біології, і зараз прийнято вважати, що етіологія ОА множинна і включає різні механічні, біохімічні й генетичні фактори, що впливають на поступову деградацію всього суглоба, усіх його компонентів. У прогресуванні цього захворювання зазвичай виділяють три послідовні етапи. Етап I — це протеолітичний розпад хрящової матриці та апоптоз хондроцитів. На II етапі спостерігається фібриляція та ерозія поверхні хряща, що супроводжується виходом продуктів розпаду в синовіальну рідину. Під час III етапу розвивається синовіальне запалення різної інтенсивності, коли синовіальні клітини поглинають продукти розпаду шляхом фагоцитозу і виробляють прозапальні цитокіни [22].

З позицій молекулярної біології таким чином визначається декілька ключових молекул-мішеней для лікування ОА. Найбільш очевидні мішені — прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкіни (IL) IL-1 β , IL-17, що відповідають за деградацію хряща, зміни й руйнування структури хрящового білка і клітин, пригнічують утворення гіалінового колагену хряща, а також катепсин В, який руйнує агрекан у матриксній металопротеїназі. Іншою перспективною мішенню для лікування є протеази, зокрема металопротеази-3, колагенази, агреканази, підвищення рівня яких є основною патофізіологічною причиною деградації суглоба. Під час вивчення експресованих генів у хворих на ОА та здорових людей було з'ясовано, що деякі фактори росту тромбоцитів, β -поліпептид та інтерферон γ можуть бути мішенями в діагностиці й лікуванні ОА, оскільки підвищують експресію протеолітичних ферментів і деградацію хряща. Також нещодавні дослідження виявили зв'язок експресії RANK-L-рецепторів, молекули трансформуючого фактора росту β (TGF- β) і активації остеокластів і, як наслідок, ремоделювання та резорбції кісткової тканини, деградації хрящів і білкових структур, що може бути патофізіологічним чинником розвитку остеоартриту [23].

Як само хондропротектори можуть впливати на структурні й функціональні параметри суглоба, ще не повністю визначено. Найбільше вивчені механізми дії при остеоартриті хондроїтинсульфату, глюкозаміну, гіалуронової кислоти і різною мірою — фітохондропротекторів. Вважається, що глюкозамін може відігравати важливу роль у регулюванні анаболічних процесів хряща, а також у синтезі синовіальної рідини. Крім того, він може пригнічувати й сповільнювати дегенеративні й катаболічні процеси при остеоартриті завдяки своїм протизапальним і навіть антиоксидантним властивостям. Глюкозамін може впливати на опосередковані цитокінами шляхи регулювання запалення, деградації хряща та імунної відповіді. Схоже, він має імуномодуючу активність, пригнічуючи експресію і/або активність катаболічних ферментів, таких як металопротеаза й агреканаза. ГА знижує або регулює рівень IL-1 у синовіальній рідині

та пригнічує дію катаболічних ферментів у суглобі. Це зменшує запалення і деградацію хряща, потенційно змінюючи прогресування ОА. Крім його антикатаболічної дії, було висловлено припущення, що глюкозаміну сульфат має анаболічний ефект, *in vitro* стимулюючи культивовані хондроцити людини синтезувати протеоглікани. Нарешті, ГА може діяти, індукуючи вироблення гіалуронової кислоти синовіальною мембраною. Дослідження на тваринах також підтвердили анаболічний і/або антикатаболічний ефект ГА на суглобах.

Було висловлено припущення, що подібно до ГА екзогенне введення хондроїтинсульфату і гіалуронової кислоти діє при ОА через три основні механізми: анаболічний ефект шляхом стимулювання вироблення позаклітинного матриксу хряща, пригнічення медіаторів запалення й інгібування протеолітичних ферментів. Дослідження показали, що ХС пригнічує IL-1 β , таким чином відіграючи хондропротекторну роль. Крім того, вивчається вплив цих сполук на субхондральну кістку шляхом зниження резорбтивної активності через вплив на RANK-L-рецептори [24–27].

Фітохондропротектори також ефективно пригнічують синовіальне запалення й катаболічну активність у суглобі, а ще шкідливі реакції, спричинені окисним стресом. Зменшення запалення й антиоксидантна активність є основними властивостями таких препаратів [25].

Щодо препаратів колагену найбільше вивчався механізм хондропротекторної дії колагену II типу. У деяких джерелах вважається, що неденатурований колаген II типу при пероральному застосуванні проникає з порожнини кишечника в пеевові бляшки кишечника і сприяє утворенню спеціалізованих регуляторних Т-лімфоцитів (Т-регулятори), які здатні продукувати протизапальні цитокіни, такі як IL-10, IL-4 і TGF- β . Дані цитокіни здатні проникати в синовіальну рідину суглоба через кровоносну систему синовіальної оболонки й субхондральної кістки та пригнічувати катаболічні процеси [28]. Але така теорія викликає сумніви, оскільки колаген — це білок, що піддається травленню починаючи зі шлунка і розщеплюється до амінокислот. Теоретично залишки пептидів можуть контактувати з імунною тканиною кишечника, проте без жодних конкретних наслідків [29]. Також не було описано хондропротекторного механізму дії желатину й гідролізованого колагену.

Хондропротектори: клінічні докази ефективності

Більшість клінічних досліджень з ефективності хондропротекторів було проведено на препаратах хондроїтинсульфату і глюкозаміну окремо або в комбінації. Найбільше уваги приділяється дослідженням ефективності ХС і ГА як симптоматичних засобів (SYSADOA) для зменшення болю в суглобах і поліпшення мобільності. Також ці препарати досліджувались як засоби, що можуть змінювати перебіг захворювання ОА та його прогресування шляхом поліпшення морфологічної картини суглоба (DMOAD).

Симптоматична ефективність ХС була продемонстрована в кокрівському огляді 2015 року, що вклю-

чав 43 дослідження, у яких брали участь 9110 пацієнтів, які приймали ХС. Було доведено, що хондроїтинсульфат зменшує біль у суглобах у короткостроковій перспективі (менше за 6 місяців) і поліпшує якість життя за індексом Lequesne (комбінований показник болю, функціонального стану й інвалідності) [30]. За результатами іншого метааналізу від 2019 року доведено, що ХС має легку або помірну ефективність у зменшенні болю, пов'язаного з ОА, причому більші дози (1200 мг/день) є більш ефективними, ніж менші дози [31]. Цікавим є результат дослідження J.-P. Pelletier et al. Це дослідження, одне з перших, що проводилось у тривалий термін 24 міс. для оцінки морфологічних структурних параметрів суглоба на підставі МРТ коліна, продемонструвало перевагу ХС над целококсибом у зменшенні тривалого прогресування втрати об'єму хряща при ОА колінного суглоба. Крім того, обидва препарати були визнані ефективними для зменшення симптомів ОА протягом усього 24-місячного дослідження, без переваги одного над іншим [32]. Дослідження CONCEPT також показало кращі хондропротекторні властивості ХС порівняно з плацебо і целококсибом в оцінці функції колінного суглоба за індексом Lequesne і болю за візуальною аналоговою шкалою в лікуванні ОА колінного суглоба. Morita et al. порівнювали різні дози ХС у пацієнтів з ОА колінного суглоба і болем 2–3-го ступеня за шкалою Келлгрена — Лоуренса. Пацієнти отримували ХС 260 мг/день (низькі дози) або 1560 мг/добу (висока доза). Група, що лікувалась високою дозою, мала кращі результати щодо зменшення болю, особливо в пацієнтів з вищим вихідним рівнем за шкалою Келлгрена — Лоуренса [33, 34].

З іншого боку, проводились клінічні дослідження ефективності ХС як DMOAD. За результатами рандомізованих клінічних досліджень було продемонстровано зменшення втрати об'єму хряща через шість місяців лікування і субхондральної кісткової маси — через 12 місяців [35]. У багатоцентровому дослідженні, опублікованому в 2016 році, було продемонстровано перевагу ХС порівняно з целококсибом у зменшенні втрати об'єму хряща при остеоартриті колінного суглоба за результатами МРТ. Ці результати відповідають двом раніше опублікованим метааналізам, за результатами яких ХС має невеликий, але доказово значущий захисний ефект щодо звуження суглобової щілини через два роки [36, 37]. Також проводились дослідження біологічних ефектів ХС *in vitro* і на тваринах. Була виявлена здатність ХС збільшувати вироблення протеогліканів і колагену II типу (анаболічний ефект). Bassleer et al. продемонстрували, що ХС протидіє негативному ефекту IL-1 β шляхом збільшення синтезу компонентів екстрацелюлярного матриксу, таких як протеоглікан і колаген типу II. ХС також може мати антикатаболічний ефект, обмежуючи синтез/активність металопротеаз, які відповідають за деградацію компонентів ПКМ. Wang et al. культивували хондроцити в середовищі з IL-1 β , що зменшувало накопичення компонентів ПКМ і збільшувало внутрішньоклітинні металопротеази-1, -3 і -13. Хондроїтинсульфат відновив експресію цих молекул ПКМ [38, 39].

Дослідження ефективності глюкозаміну також виявили позитивний вплив препарату на вираженість симптомів і структурні зміни. За результатами метааналізу, що включав 15 досліджень ефективності ГА, виявлено зменшення болю, скутості й поліпшення мобільності порівняно з плацебо. Структурні ефекти перорального глюкозаміну при ОА колінного суглоба оцінювали в подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях, які тривали щонайменше 1 рік, за рентгенологічними критеріями прогресування ширини суглобової щілини із часом. Глюкозаміну сульфат виявився більш ефективним, ніж плацебо, у зниженні швидкості звуження суглобової щілини в пацієнтів з ОА колінного суглоба, уповільнюючи його прогресування на 54 % [40–42].

Низка клінічних досліджень також присвячена ефективності комбінації хондроїтину і глюкозаміну в комплексі лікування ОА порівняно з монопрепаратами та іншими опціями лікування. Так, у 2006 році були оприлюднені результати дослідження GAIT (Glucosamine, Chondroitin Arthritis Intervention Trial). Це незалежне дослідження проводилось у 16 ревматологічних центрах США з залученням 1583 пацієнтів з гонартрозом. Порівнювались 5 опцій лікування: плацебо; целококсиб; хондроїтин; глюкозамін; хондроїтин + глюкозамін. Аналізувалися показники больових і функціональних індексів і шкал WOMAC, VAS, Lequesne index тощо. Доведено, що комбінація глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтинсульфату (1500 мг + 1200 мг на добу відповідно) найбільш ефективна порівняно з усіма іншими опціями лікування зменшувала біль через 24 тижні прийому в групі пацієнтів з вираженим болем (301–400 мм за шкалою WOMAC) [43].

Згідно з результатами багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження MOVES (Multicentric Osteoarthritis interVention Study with SYSADOA) шестимісячний прийом всередині комбінації глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтинсульфату (1500 мг + 1200 мг на добу відповідно) протягом 6 місяців на етапі закінчення лікування мав порівнянну ефективність з аналогічним за тривалістю курсом целококсибу (200 мг на добу). Ефект полягав у зменшенні болю, скутості, функціональних обмежень і набряку/випоту суглобів у пацієнтів з больовим синдромом при остеоартриті колінного суглоба зі сприятливим профілем безпеки [44].

Ретельному вивченню симптом-модифікуючої дії глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації та целококсибу порівняно з плацебо було присвячено оприлюднений у 2015 році метааналіз C. Zeng et al. Проаналізовано результати 54 досліджень за участю 16 427 пацієнтів з гонартрозом. Встановлено, що глюкозамін, хондроїтин, їх комбінація та целококсиб мали статистично значущу перевагу перед плацебо в зменшенні болю. Проте лише комбінація глюкозаміну і хондроїтину сприяла не лише зменшенню болю, але й статистично значущому поліпшенню функціонального стану суглобів [45].

Чимало зусиль було покладено і на вивчення структурно-модифікуючої дії глюкозаміну, хондроїтину та

їх комбінації. Так, за даними дослідження М. Fransen et al. (2014) за участю 605 пацієнтів, дворічний прийом комбінації глюкозаміну і хондроїтину вірогідно гальмував зменшення висоти суглобової щілини на відміну від монопрепаратів глюкозаміну, хондроїтину або плацебо [46].

У когортному дослідженні J. Martel-Pelletier et al. (2015), учасники якого приймали комбінацію глюкозаміну і хондроїтину (з анальгетиками або без них), статистично значуще зменшився темп втрати об'єму хрящової тканини протягом 24 місяців при оцінці за допомогою МРТ (на відміну від груп пацієнтів, які не приймали хондропротекторів). На думку авторів, це підтверджує структурно-модифікуючий ефект комбінації глюкозаміну і хондроїтину, який неможливо ідентифікувати рентгенологічно [47].

J.P. Raynauld et al. (2016) вивчали довготривалий (6 років) вплив прийому комбінації глюкозаміну і хондроїтину на об'єм хряща при ОА колінного суглоба. Зареєстроване статистично значуще (на відміну від груп порівняння) сповільнення втрати об'єму хрящової тканини, переважно в латеральних відділах колінного суглоба, в групі з тривалістю лікування ≥ 2 роки. Захисний ефект у групі з тривалістю лікування 6 років був ще відчутнішим [48].

У 2022 році Z. Meng et al. оприлюднили метааналіз 8 високоякісних рандомізованих клінічних досліджень за участю 3793 пацієнтів з гонартрозом з метою порівняння ефективності комбінації глюкозамін + хондроїтин з іншими опціями лікування (монопрепарати хондроїтину і глюкозаміну, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), плацебо). Група комбінації глюкозаміну і хондроїтину ($n = 1067$) показала статистично значущу перевагу за симптоматичним ефектом (за шкалою WOMAC) порівняно з плацебо і статистично значущу перевагу порівняно з плацебо за впливом на темп звуження суглобової щілини. Симптоматичний ефект комбінації ГА + ХС за шкалою WOMAC також був статистично значуще вищий, ніж у монопрепаратів хондроїтину. Знеболювальна ефективність тривалого прийому комбінації ГА + ХС є порівнянною з такою в целекоксибу при поступовому розвитку ефекту [49].

На сьогодні опубліковано декілька клінічних досліджень щодо використання колагену у вигляді харчової добавки при захворюваннях суглобів. Більшість досліджень оцінювали терапевтичний потенціал натурального колагену типу II або гідролізованого колагену в пацієнтів з ОА, а також дослідження проводились на здорових волонтерах [50, 51]. Загалом дослідження показали позитивні результати щодо полегшення болю і поліпшення функції суглобів, хоча треба відзначити величезні розбіжності в дизайні й методології досліджень — малі розміри вибірки, некоректно сформовані групи, різні дозування тощо. Окрім цього, не виключається вплив комерційних організацій на отримані результати. За результатами систематичного огляду 8 досліджень ефективності колагену в лікуванні ОА зроблено висновок, що недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання цих препаратів у щоденній

практиці. Потрібні додаткові незалежні високоякісні дослідження, щоб підтвердити терапевтичні ефекти похідних колагену в пацієнтів з ОА [52].

Що стосується порівняльної ефективності препаратів хондроїтину, глюкозаміну та колагену в зменшенні симптомів ОА, що оцінювалось за шкалою WOMAC, то в нещодавно опублікованому дослідженні є дані щодо статистично доказової ефективності поєднаної комбінації ХС і ГА і колагену порівняно з плацебо. Вираженість зменшення симптомів була вища в групі ХС і ГА порівняно з препаратами колагену [53].

Хондропротектори: клінічні докази безпечності та питання якості

ХС зазвичай отримують з бичачого, свинячого, курячого і риб'ячого хряща шляхом екстракції та очищення. Вважається, що продукти ХС, отримані з різних джерел, мають різний склад і ефективність [54]. Дослідження 2013 року показало, що ХС великої рогатої худоби був найефективнішим у пригніченні активності остеокластів, тоді як ХС риби і свиней був менш ефективним. Було також виявлено, що бичачий ХС пригнічує вироблення ІЛ-6 і простагландину Е2, і ефекти були більшими в зразках вищої якості (ступінь очищення 99,9 %), тоді як інші джерела були менш ефективними [55]. Дані дослідження свідчать про те, що різні за походженням і ступенем очищення сполуки ХС мають різну фармакологічну активність. Ці результати демонструють важливість вибору високоякісних продуктів ХС для лікування остеоартриту. На сьогодні немає єдиних стандартів очищення, процес не стандартизований, тому в кінцевому продукті не можна виключити наявність бактерій, вірусів або пріонів. Крім того, через різні методи екстракції продукти ХС можуть також бути забруднені іншими речовинами, які одночасно екстрагуються з ХС, такими як гіалуронові кислоти, дерматансульфат, кератансульфат, білки і нуклеїнові кислоти. Було встановлено, що вони можуть призводити до алергічних реакцій. Зараження інфекційними агентами також є можливим джерелом серйозних побічних ефектів, таких як передача пріонів і можливий розвиток хвороби Крейтцфельда — Якоба [56].

У Європі є високоочищені фармацевтичні препарати ХС, які вважаються ліками і відпускаються за рецептом; однак у багатьох країнах, наприклад у Сполучених Штатах, вони доступні лише як харчова добавка. Добавки ХС відрізняються за походженням, вмістом ХС, ступенем очищення, забруднювачами і методами виробництва. Добавки ХС не підлягають суворій нормативній практиці, яка гарантує якість і чистоту продуктів, а деякі дослідження навіть продемонстрували, що багато з них не відповідають складу, зазначеному на етикетці. Більше того, навіть серед фармацевтичних препаратів ХС склад препаратів не завжди відповідає опису виробника. Одне дослідження показало, що із 16 зразків препарату лише 5 містили понад 90 % ХС, тоді як 11 містили менше за 15 % ХС, причому препарат був забруднений мальтодекстрином [57–59].

Незважаючи на це, недавній метааналіз надав переконливі докази безпечності препаратів ХС. Інший огляд,

у якому аналізувалася безпека ХС, виявив, що частота побічних ефектів низька і подібна до плацебо, причому найпоширенішими симптомами є скарги з боку ШКТ [60].

Дослідження безпечності перорального глюкозаміну сульфату і колагену виявили, що цей препарат не має доказової різниці в частоті побічних ефектів порівняно з плацебо. Більшість побічних ефектів була з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, діарея та диспепсія). Не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів протягом періоду 3–4 місяців, виходячи з тривалості більшості досліджень. З іншого боку, в дослідженні з використанням глюкозаміну, яке тривало 2–3 роки, також не було серйозних побічних ефектів.

Глюкозамін не має серйозних лікарських взаємодій. Однак, згідно з кількома дослідженнями, використання варфарину і глюкозаміну разом може посилити антикоагулянтну дію, хоча необхідні додаткові дослідження. Інша гіпотеза припускала, що глюкозамін знижував ефективність ліків від діабету. Якщо пацієнти в даний час застосовують ліки від цукрового діабету або варфарин, вони повинні повідомити про це лікаря в разі виникнення ускладнень лікарської взаємодії [60].

Дискусія

Отже, хондроїтинсульфат і глюкозамін є одними з найбільш вивчених і широко використовуваних хондропротекторів при ОА. За даними авторитетних ревматологічних організацій European League Against Rheumatism (EULAR) та American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR/AF), препарат ХС схвалений (опціональна рекомендація) як симптоматичний засіб для полегшення симптомів ОА. Але в настановах відсутні згадки про хондропротектори як DMOAD через дефіцит переконливих досліджень [5, 6].

Роль хондропротекторів у лікуванні ОА за наявної інформацією остаточно не визначена. Як описано вище, хондропротектори мають позитивні біологічні ефекти на суглобові тканини, включно зі стимуляцією синтезу протеогліканів, колагену типу 2 і гіалуронової кислоти та інгібуванням IL-1 β і металопротеаз. Стимулюючи синтез важливих компонентів здорового хряща й обмежуючи активність медіаторів запалення та передачу сигналів, хондроїтин сульфат може відігравати роль у захисті здорового хряща від дегенерації. Протизапальні властивості ХС все ще продовжують досліджуватися, і результати новіших досліджень із цього питання виявилися позитивними. Інгібування запалення може забезпечити нові ефективні методи для лікування ОА шляхом поліпшення симптомів і уповільнення пошкодження суглобів. Новітні дослідження показують, що ХС може мати антиангіогенні властивості, можливо, шляхом зворотного інгібуючого ефекту IL-1 β на антиангіогенні фактори. Цей антиангіогенний ефект може бути важливим для запобігання пошкодженню суглобів; однак для перевірки цього ефекту необхідно більше досліджень. ХС також показав антиоксидантні властивості: він може зменшити пошкодження суглобів, спричинене оксидативним стресом, яке може сприяти остеоартриту [61, 62].

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ХС і ГА діють як SYSADOA, зменшуючи симптоми болю, покращуючи функцію, і, можливо, як DMOAD, обмежуючи втрату об'єму хряща і звуження суглобової щілини. Ці препарати можуть бути важливими для поліпшення якості життя пацієнта, оскільки вони полегшують тяжкі симптоми захворювання. Що стосується DMOAD функції хондропротекторів, то докази суперечливі і все ще існує потреба в подальших дослідженнях. Але для подальших досліджень ефективності важливою є якість продукту, оскільки різні джерела і методи очищення можуть впливати на фармакологічну активність препарату. Вибір високоякісних фармакологічних продуктів необхідний при вивченні їх впливу на ОА, оскільки вони показують більш послідовні терапевтичні ефекти порівняно з харчовими добавками. Також не визначені оптимальні дози і терміни лікування хондропротекторами, що впливає на отримані результати.

Висновки

1. Роль хондропротекторів у лікуванні ОА остаточно не визначена, і дослідження з ефективності препаратів як SYSADOA і DMOAD для лікування ОА все ще тривають. З іншого боку, вивчення і практичне застосування препаратів цих груп є, на нашу думку, надзвичайно важливим, оскільки при тривалому лікуванні ОА це на сьогодні найбільш безпечна опція із симптом-модифікуючим і потенційно структурно-модифікуючим впливом.

2. Результати значної кількості існуючих досліджень непослідовні і навіть суперечливі, причиною чого є використання хондропротекторів різної якості, різна методологія виробництва, дослідження проводились в основному на невеликій кількості пацієнтів, не визначене дозування й оптимальні терміни лікування для отримання ефекту.

3. Препарати, що містять комбінацію хондроїтинсульфату з глюкозаміном, згідно з наявними даними, діють як SYSADOA, зменшуючи симптоми болю і поліпшуючи функцію, і, можливо, як DMOAD, обмежуючи втрату об'єму хряща і звуження суглобової щілини. Ці препарати можуть бути важливими для поліпшення якості життя пацієнта, тому що зменшують необхідність, частоту і ризики ускладнень вживання НПЗП.

4. Певні обнадійливі дані щодо доцільності використання колагену в комплексі лікування остеоартриту не можуть вважатися достатніми для використання в клінічній практиці, тому що наявних даних щодо фармакокінетики, механізму дії, ефективності і безпеки в дозах, які відповідають наявним на ринку продуктам, недостатньо, на відміну, наприклад, від комбінації глюкозаміну і хондроїтину (1500 і 1200 мг на добу відповідно). Навіть якщо всі згадані припущення щодо колагену знайдуть своє підтвердження, то колаген може бути синергічною (а не альтернативною) щодо хондроїтину і глюкозаміну опцією лікування остеоартриту.

5. Подальші дослідження мають бути спрямовані на використання хондропротекторів фармакологічного класу, які були належним чином піддані суворим методам очищення і контролю якості. І саме таким пре-

паратам потрібно надавати перевагу в практичній діяльності, коли прийнято рішення про призначення SYSADOA чи DMOAD.

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

Внесок авторів. Чернявський В.В. — концепція і дизайн огляду, пошук літератури, написання тексту статті, формулювання висновків, фінальне редагування статті; Байло А.Є., Онищук Л.О. — пошук літератури, написання тексту статті; Тіщенко В.В. — пошук літератури.

Список літератури

- Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
- WHO: Osteoarthritis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>.
- James SL et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7.
- Tong L, Yu H, Huang X et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. *Bone Res*. 2022;10:60. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00226-9>.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142.
- Kloppenburt M, Kroon FP, Blanco FJ et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:16-24.
- Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(10):1280-1292. doi: 10.1016/j.joca.2023.05.015.
- Sukhikh S, Babich O, Prosekov A, Patyukov N, Ivanova S. Future of Chondroprotectors in the Treatment of Degenerative Processes of Connective Tissue. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):220. doi: 10.3390/ph13090220.
- Shen Q, Guo Y, Wang K, Zhang C, Ma Y. A Review of Chondroitin Sulfate's Preparation, Properties, Functions, and Applications. *Molecules*. 2023;28(20):7093. <https://doi.org/10.3390/molecules28207093>.
- Yamada T, Ohtake S, Sato M, Habuchi O. Chondroitin 4-sulphotransferase-1 and chondroitin 6-sulphotransferase-1 are affected differently by uronic acid residues neighbouring the acceptor GalNAc residues. *Biochem. J*. 2004;384:567-575.
- Prydz K, Dalen KT. Synthesis and sorting of proteoglycans. *J. Cell Sci*. 2000;113:193-205.
- Schuermans CCL, Mihajlovic M, Hiemstra C, Ito K, Hennink WE, Vermonden T. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate (meth)acrylate-based hydrogels for tissue engineering: Synthesis, characteristics and pre-clinical evaluation. *Biomaterials*. 2021;268:120602.
- Mercuri JJ, Gill SS, Simionescu DT. Novel tissue-derived biomimetic scaffold for regenerating the human nucleus pulposus. *J Biomed Mater Res. Part A*. 2011;96:422-435.
- Huang X, Xu C, Li Y, Cheng H, Wang X, Sun R. Quaternized chitosan-stabilized copper sulfide nanoparticles for cancer therapy. *Mater Sci Eng. C*. 2019;96:129-137.
- Han LK, Sumiyoshi M, Takeda T, Chihara H, Nishikiori T, Tsujita T, Kimura Y, Okuda H. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes*. 2000;24:1131-1138.
- Li W, Kobayashi T, Moroi S, Kotake H, Ikoma T, Saeki H, Ura K, Takag Y. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym*. 2019;214:303-310.
- Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food and Chemical Toxicology*. 2005;43(2):187-201.
- Salazar J, Bello L, Chávez M, Añez R, Rojas J, Bermúdez V. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. *Arthritis*. 2014;2014:432463. doi: 10.1155/2014/432463.
- Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications — A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10296. Published 2023 Jun 18. doi: 10.3390/ijms241210296.
- D'Adamo S, Cetrullo S, Panichi V, Mariani E, Flamigni F, Borzi RM. Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells*. 2020;9(5):1232. Published 2020 May 16. doi: 10.3390/cells9051232.
- Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, Wee MFMR, Motta A, Fauzi MB. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Bio-medicines*. 2022;10(9):2307. <https://doi.org/10.3390/bio-medicines10092307>.
- Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S31-S33. doi: 10.1016/j.joca.2003.10.002.
- Lin J, Jia S, Zhang W, Nian M, Liu P, Yang L, Zuo J, Li W, Zeng H, Zhang X. Recent Advances in Small Molecule Inhibitors for the Treatment of Osteoarthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1986. <https://doi.org/10.3390/jcm12051986>.
- Muratovic D, Atkins GJ, Findlay DM. Is RANKL a potential molecular target in osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. Published online December 30, 2023. doi: 10.1016/j.joca.2023.10.010.
- Sukhikh S, Noskova S, Ivanova S, Ulrikh E, Izgaryshev A, Babich O. Chondroprotection and Molecular Mechanism of Action of Phytonutraceuticals on Os-

teoarthritis. *Molecules*. 2021;26(8):2391. <https://doi.org/10.3390/molecules26082391>.

26. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7-S11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015.

27. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A. et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.

28. Osawa Y. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. 2018;39(1):1-11. doi: 10.2220/biomedres.39.1.

29. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023;15(6):1332. Published 2023 Mar 8. doi: 10.3390/nu15061332.

30. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 1. Art. No.: CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

31. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, Schram B, Orr R. Effects of Oral Chondroitin Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint Structural Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Spec Oper Med*. 2019;19(1):113-124. doi: 10.55460/JLSS-PG9B.

32. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):256. Published 2016 Nov 3. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.

33. Reginster J-Y, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1537-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.

34. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(2):163-71. DOI: 10.1248/bpb.b17-00556.

35. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:982-9. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

36. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30:357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.

37. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016.

38. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tissue React*. 1992;14:231-41.

39. Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6:196-204. doi: 10.1053/joca.1998.0112.

40. Vo NX, Le NNH, Chu TDP, Pham HL, Dinh KXA, Che UTT, Ngo TTT, Bui TT. Effectiveness and Safety of Glucosamine in Osteoarthritis: A Systematic Review. *Pharmacy*. 2023;11(4):117. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11040117>.

41. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikul-suth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1080-1087. doi: 10.1345/aph.1E576.

42. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113-2123. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.

43. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808.

44. Hochberg MC et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44.

45. Zeng C et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015; 5:16827. Published online 2015 Nov 18. doi: 10.1038/srep16827. PMID: 26576862. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649492>.

46. Fransen M et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395557>.

47. Martel-Pelletier J et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56.

48. Raynauld JP et al. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Follow-Up Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care & Research*. 2016;68 (10):1560-1566. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.22866>.

49. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee os-

teoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Epub ahead of print. PMID: 35024906.

50. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. J Int Soc Sports Nutr. 2013;10(1):48. Published 2013 Oct 24. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.

51. Crowley DC et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. International Journal of Medical Sciences. 2009;6(6):312-321.

52. Van Vlijen JPI, Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, van Osch GJVM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SMA. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis and cartilage, 2012 Aug;20(8):809-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.008. Epub 2012 Apr 17.

53. Luo C, Su W, Song Y. et al. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Exp Ortop. 2022. 9.123. <https://doi.org/10.1186/s40634-022-00559-8>.

54. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. J Pharm Pharmacol. 2009;61:1271-1280. doi: 10.1211/jpp.61.10.0002.

55. Cantley MD, Rainsford KD, Haynes DR. Comparison of the ability of chondroitin sulfate derived from bovine, fish and pigs to suppress human osteoclast activity in vitro. Inflammopharmacology. 2013;21:407-12. doi: 10.1007/s10787-013-0171-y.

56. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, Duval N, Martel-Pelletier J: Variable effects of 3 different chondroitin sulfate

compounds on human osteoarthritic cartilage/chondrocytes: relevance of purity and production process. J Rheumatol. 2010;37:656-64. doi: 10.3899/jrheum.090696.

57. Volpi N, Maccari F. Quantitative and qualitative evaluation of chondroitin sulfate in dietary supplements. Food Anal Methods. 2008;1:195-204. doi: 10.1007/s12161-008-9020-9.

58. Volpi N, Maccari F. Two analytical approaches to the evaluation of chondroitin sulfate in European food supplements. J Sep Sci. 2009;1:23-28.

59. da Cunha AL, de Oliveira LG, Maia LF, de Oliveira LF, Michelacci YM, de Aguiar JA. Pharmaceutical grade chondroitin sulfate: structural analysis and identification of contaminants in different commercial preparations. Carbohydr Polym. 2015;10:300-8. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.08.006.

60. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. Drugs Aging. 2019;36:65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.

61. Hsu HC, Ke YL, Lai YH et al. Chondroitin sulfate enhances proliferation and migration via inducing β -catenin and intracellular ROS as well as suppressing metalloproteinases through Akt/NF- κ B pathway inhibition in human chondrocytes. J Nutr Health Aging. 2022;26:307-13. doi: 10.1007/s12603-022-1752-5.

62. Li X, Tang X, Wang Y et al. CS-Semi5 inhibits NF- κ B activation to block synovial inflammation, cartilage loss and bone erosion associated with collagen-induced arthritis. Front Pharmacol. 2021;12:655101. doi: 10.3389/fphar.2021.655101.

Отримано/Received 20.02.2024

Рецензовано/Revised 25.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

Information about authors

V.V. Cherniavskiy, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>

A.E. Baylo, PhD, Assistant at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinabajlo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3519-9788>

L.O. Onyshchuk, PhD, Assistant at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: onishluda@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9737-0423>

V.V. Tishchenko, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vtishchenko1973@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4157-4428>

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. V.V. Cherniavskiy — concept and design of the review, literature search, writing the text of the article, drawing conclusions, final editing of the article; A.E. Baylo, L.O. Onyshchuk — literature search, writing the text of the article; V.V. Tishchenko — literature search.

V.V. Cherniavskiy, A.E. Baylo, L.O. Onyshchuk, V.V. Tishchenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Critical evaluation of the current role of chondroprotectors in management of osteoarthritis

Abstract. Osteoarthritis (OA) is a prevalent joint disorder characterized pathomorphologically by progressive cartilage degradation and inflammation and clinically by joint pain, stiffness, and reduced mobility, which can result in disability. While various treatment modalities exist, including pharmacological and non-pharmacological approaches, the extensive searching for disease-modifying agents remains a priority. Chondroprotectors have gathered significant interest for their potential in slowing

down cartilage degeneration and alleviating OA symptoms. This review aims to elucidate the types of chondroprotectors, their biologic action, the mechanisms of action on joints, efficacy, safety and possible future directions for research of chondroprotectors in the management of OA, shedding light on their role in improving patient outcomes.

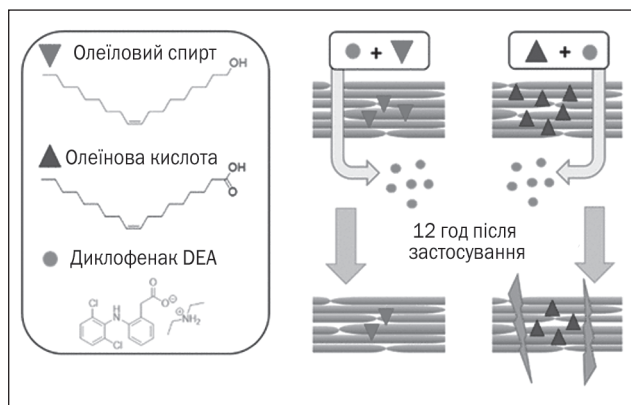
Keywords: osteoarthritis; chondroprotectors; effectiveness; safety; quality; SYSADOA; DMOAD

Andrej Kováčik, Monika Kopečná, Iva Hrdinová, Lukáš Opálka, Mila Boncheva Bettex, Katerina Vávrová

Залежні від часу відмінності у впливі олеїнової кислоти та олеїлового спирту на бар'єр шкіри людини

Резюме. Олеїнова кислота та олеїловий спирт — поширені підсилювачі просочування та проникнення, що сприяють місцевому застосуванню лікарських засобів. Наша мета — краще зрозуміти механізм їх ефекту підсилення з точки зору їх взаємодії з бар'єром шкіри людини під час використання диклофенаку діетиламіну (DIC-DEA), нестероїдного протизапального лікарського засобу для місцевого знеболювання. Олеїнова кислота та забезпечила більш швидке просочування DIC-DEA через людську шкіру *ex vivo*, ніж олеїловий спирт (при застосуванні обох речовин у концентрації 0,75 %), у зв'язку з псевдозрідженням ліпідів рогового шару, як показують результати інфрачервоної спектроскопії. Через 12 годин вплив цих підсилювачів на просочування DIC-DEA стабілізувався, псевдозрідження більше не спостерігалось, а пермеабілізація шкіри була пов'язана у першу чергу з формуванням зон з високим вмістом рідких підсилювачів. На відміну від олеїлового спирту олеїнова кислота може мати негативний вплив на два показники цілісності шкірного бар'єра — трансепідермальну втрату води та електричний опір шкіри. Вміст олеїлового спирту в роговому шарі був нижчим, ніж вміст олеїнової кислоти (навіть через 12 годин після видалення підсилювачів з поверхні шкіри), але спричинив більш високий рівень утримання DIC-DEA в епідермісі та дермі порівняно з олеїновою кислотою. Вплив олеїлового спирту та олеїнової кислоти на просочування DIC-DEA та його утримання у шкірі після одноразового та багаторазового застосування (4 дози кожні 12 годин) був однаковим. Таким чином, олеїловий спирт має кілька переваг перед олеїновою кислотою при місцевому застосуванні ліків.

Ключові слова: місцеве застосування лікарських засобів; підсилювач просочування; підсилювач проникнення; шкірний бар'єр; взаємодія ліпідів; інфрачервона спектроскопія; диклофенак



1. Вступ

Місцеве застосування лікарських засобів — це метод введення лікарських засобів через шкіру для досягнення місцевих терапевтичних ефектів, що має кілька переваг перед системним введенням лікарських засобів, наприклад, знижені системні побічні ефекти та поліпшення дотримання пацієнтами встановлених вимог [1]. Зокрема, місцеве застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, як-от диклофенак (DIC), є клінічно успішним методом протидії болю безпосередньо у місці його походження [2]. Ефективність таких засобів для місцевого застосування кри-

тично залежить від самої форми лікарського препарату (наприклад, різні солі [3]), а також від допоміжних інгредієнтів [4–6].

Основною перешкодою для ефективного місцевого (і трансдермального) введення лікарських засобів є зовнішній шар шкіри — роговий шар (SC), зокрема його позаклітинний ліпідний матрикс з високою гідрофобністю. Відповідно, методи поліпшення місцевого або трансдермального введення лікарських засобів, як-от хімічні підсилювачі просочування (інші назви — підсилювачі проникнення, каталізатори, промотори всмоктування), впливають на ці високопорядковані та щільні ліпиди (в ідеалі — оборотно) [7–9]. Олеїнова кислота та олеїловий спирт — це два підсилювачі, що були ретельно вивчені та комерційно використовуються для місцевого введення лікарських засобів [10–20]. Олеїнова кислота — це мононенасичена ω -9 жирна кислота, що природно міститься у багатьох рослинних оліях, зокрема в оливковій олії, а олеїловий спирт — це жирний спирт, що отримується з олеїнової кислоти (рис. 1). Обидва підсилювачі мають однаковий 18-вуглецевий ланцюг з *цис*-подвійним зв'язком посередині, що спричиняє характерний злам ланцюга, який не допускає ефективного пакування ланцюга та забезпечує їх рідкий стан при кімнатній температурі (точки плавлення 13 °C для олеїнової кислоти та 5 °C для олеїлового спирту). Обидва вони також є високоліпофільними

($\log P > 7$) та спорідненими з ліпідами рогового шару шкіри. Вони відрізняються за структурою полярної голови, карбоксильною функцією (олеїнова кислота) та гідроксильною функцією (олеїловий спирт). Карбоксил є більш об'ємним, ніж гідроксил, формує більше водневих зв'язків та може бути іонізований до негативно зарядженого карбоксилату при фізіологічно відповідних значеннях рН. Повідомлялося, що олеїнова кислота призводить до порушення структури ліпідів SC та/або формує дискретні зони, що сприяють просочуванню лікарських засобів [10–16]. Також повідомлялося про наявність більшої кількості рідинних ланцюгів у шкірі, обробленій олеїловим спиртом [21]. Повідомлялося про подразнення шкіри при застосуванні олеїнової кислоти 4,5–10% [16, 22, 23], тоді як застосування олеїлового спирту до 10 % не призвело до помітних змін у гістологічній структурі оголеної шкіри мишей [23].

Комерційно доступні безрецептурні препарати диклофенаку (DIC), що містять олеїловий спирт або олеїнову кислоту, продемонстрували еквівалентний трансдермальний транспорт DIC *in vitro* за 24 години [24], але незрозуміло, чи однаково діють ці два підсилювачі з точки зору їх просочування та утримання в SC залежно від часу взаємодії з компонентами шкірного бар'єра, впливу на втрату води та швидкості відновлення пошкодженого шкірного бар'єра після видалення продукту. Усі ці фактори важливо враховувати при формулюванні лікарських засобів для місцевого застосування, що повинні мати добру переносимість навіть у разі частого та/або тривалого використання. Окрім кількості лікарського засобу, що просочується через шкіру, також важливо розуміти вплив цих підсилювачів на утримання лікарського препарату в шкірі (створення резервуару) — фактор, що має важливе значення для безперервного вивільнення та дії лікарських засобів для місцевого застосування [25–27].

Наша мета — краще зрозуміти різницю між ефектами підсилення просочування від олеїнової кислоти та олеїлового спирту з точки зору їх взаємодії з бар'єром шкіри людини. Ми порівняли вплив олеїлового спирту та олеїнової кислоти при концентрації, наявній у комерційно доступних гелях місцевого застосування (0,75% w/v), на просочування та утримання 2,32% (w/v) диклофенаку діетиламіну (DIC-DEA; еквівалентно 2 % вільного DIC) у людській шкірі *ex vivo*. Ми також дослідили вплив цих підсилювачів на два показники функції шкірного бар'єра — трансепідермальну втрату води (TEWL) та електричний опір шкіри, як і на оборотність зазначених параметрів з часом після видалення підсилювачів з поверхні шкіри. Окрім того, було досліджено взаємодію олеїнової кислоти та олеїлового спирту зі шкірним бар'єром протягом тривалого часу методом інфрачервоної Фур'є-спектроскопії з перетворенням (FTIR) на людській шкірі, обробленій дейтерованими підсилювачами (для відокремлення піків поглинання, пов'язаних з ендогенними ліпідами SC та підсилювачами). Для цієї мети було синтезовано дейтерований олеїловий спирт- d_{33} .

2. Експериментальний розділ

2.1. Хімічні речовини. Хімічні речовини були придбані у Sigma-Aldrich (Шнелльдорф, Німеччина) та використовувались у тому вигляді, у якому вони були отримані. ТШХ було проведено на алюмінієвих пластинах Merck із силікагелем 60 F₂₅₄. Для колонкової хроматографії використовувався Merck Kieselgel 60 (0,040–0,063 мм). Для очищення води використовувався система очищення Millipore Q.

2.2. Синтез дейтерованої олеїнової кислоти- d_{33} (A). Олеїнову кислоту- d_{34} (23 мг; 0,073 ммоль) сушили у високому вакуумі, розчиняли в 1 мл сухого ТГФ та охолоджували на крижаній бані до 0 °C. Було додано 220 мкл (0,22 ммоль) розчину 1 M LiAlH₄ у ТГФ у вигляді крапель, після чого реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години при 0 °C та протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію гасили шляхом повільного додавання 3 мл води та 1 мл 1 M HCl. Реакційну суміш екстрагувати діетиловим ефіром (4 × 10 мл), а органічну фазу сушили сульфатом натрію та випарювали досуха. Сирий продукт очищували з використанням колонкової хроматографії на кремнеземі з рухомою фазою гексан/етилацетат 10 : 1 (v/v), у результаті було отримано 18 мг (82%) продукту у вигляді білої напівтвердої речовини. R_f (гексан/етилацетат; 4 : 1, v/v) = 0,4. FTIR (ATR): $\nu_{\max}$ = 2198, 2096, 1088, 1050 cm⁻¹.

2.3. Шкіра людини. Людську шкіру було отримано від 7 жінок європеоїдної раси (28–59 років), яким було проведено абдомінопластику, на підставі їх письмової інформованої згоди. Дослідження було затверджено комітетом з етики хірургічного центру Sanus (03.11.2022 р.) відповідно до принципів Гельсінської декларації. Підшкірний жир було обережно видалено з тканини. Отримані фрагменти шкіри повної товщини промивали водою та фізіологічним розчином, витирали насухо та зберігали при –20 °C. Перед експериментом з просочування заморожену людську шкіру повільно розморожували та розрізали до товщини приблизно 400 мкм з використанням дерматома Acculan 3TI (Aesculap).

2.4. Зразки DIC-DEA для експериментів з просочування. Зразки DIC-DEA для експериментів з просочування містили DIC-DEA (2,32 %) у суміші ізопропіловий спирт/пропіленгліколь/вода (20 : 6 : 74, v/v/v) з олеїловим спиртом або олеїновою кислотою 0,75% (w/v) або без них. Усі зразки ретельно перемішували та інкубували при 32 °C протягом 24 годин. Розчинність DIC-DEA у цій суміші становить ~100 мг/мл та дещо зростає у разі наявності олеїлового спирту та олеїнової кислоти (118 та 129 мг/мл) без істотної різниці між підсилювачами. Таким чином, концентрація DIC-DEA 2,32 % відповідає 23, 20 та 18% насиченості в контролі, зразках олеїлового спирту та зразках олеїнової кислоти відповідно. Таким чином, термодинамічна активність лікарського засобу в препаратах, що досліджуються, аналогічна.

2.5. Експерименти з просочування через шкіру. Властивості підсилювачів щодо підсилення просочу-

вання досліджувались на людській шкірі у дифузійних камерах Франца. Дерматовану людську шкіру було розрізано на фрагменти 2×2 см, закріплено у тefлонових тримачах з круглою зоною просочування 1 см^2 та розміщено у камерах Франца епідермісом вгору. Відсік акцептора ($7,0 \pm 0,5$ мл) було заповнено фосфатним буферним розчином (PBS) з рН 7,4, з вмістом 0,005% гентаміцину. Було проведено візуальний огляд камер на предмет наявності витоків та бульбашок повітря (до та під час експерименту), після чого їх було розміщено на магнітній мішалці на водяній бані при $32 \pm 1,0$ °C. Цілісність шкіри оцінювалась за електричним опором. Зібрані камери Франца врівноважували протягом 30 хвилин, після чого на поверхню SC шкіри наносили 500 мкл PBS. Після 1 години балансування визначався електричний опір зразків шкіри (див. нижче). Всі фрагменти шкіри відповідали попередньо визначеному пороговому значенню опору $> 10 \text{ кОм} \times \text{см}^2$. Після вимірювання опору PBS обережно видаляли з поверхні SC шкіри та висушували тканину ватними тампонами.

Потім кожен зі зразків DIC-DEA (10 мкл/см^2) наносили на поверхню 12 фрагментів шкіри (3 донори шкіри, 4 повторення на кожного донора) без оклюзії для максимального відтворення реальних умов застосування. Для зручності 300 мкл аліквоти з рідини акцептора відбирали через 2, 4, 6 і 8 годин після введення у межах одного експерименту та через 12, 15, 18, 21 і 24 години у межах іншого експерименту. Концентрацію DIC-DEA було визначено методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Загальну кількість DIC-DEA, що просочилася через шкіру, було скориговано з урахуванням заміни фази акцептора і об'єму акцептора та показано залежно від часу. Після експерименту з просочування камери демонтували, шкіру акуратно промивали PBS, а зону просочування на шкірі (1 см^2) вирізали. Після нагрівання фрагментів шкіри до 80 °C протягом 1 хвилини епідерміс відокремлювали від дерми, окремо зважували та екстрагували 1 мл екстракційного розчинника (ідентичного рухомій фазі для аналізу ВЕРХ, див. нижче) протягом 24 годин [28]. Шкіру нагрівали в алюмінієвій фользі (не у водному середовищі) для недопущення екстракції лікарського засобу під час ізоляції епідермісу. Хоча не можна виключати можливості незначного поширення лікарського засобу в епідермісі та дермі під час цієї процедури (1 хв), на нашу думку, це не впливає на результат експерименту, оскільки в епідермісі та дермі було виявлено аналогічні тенденції.

2.6. Вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Вміст DIC-DEA було визначено методом ізохронної зворотно-фазової ВЕРХ з використанням приладу Shimadzu Prominence (Shimadzu, Японія) на колонці LiChroCART 250-4 (LiChrospher 100 RP-18, 5 мкм) при 30 °C із застосуванням суміші ацетонітрилу/води/оцтової кислоти (90 : 60 : 5, v/v/v) при 2,0 мл/хв. Об'єм введення — 20 мкл; стік вимірювали на 275 нм, час утримання — 3,6 хвилини. Калібрування — лінійне, у діапазоні 0,5–60 мкг/мл.

2.7. Оборотно́сть впливу підсилювачів на трансепідермальну втрату води (TEWL) та електричний опір. Людську шкіру було розміщено у дифузійних камерах Франца аналогічно до розміщення при дослідженні просочування. Після 1 години балансування реєструвалися базальні значення TEWL та опору (більш низьке значення опору означає більш низький опір проходженню змінного електричного струму). Після цього на шкіру наносили 0,75% олеїловий спирт або олеїнову кислоту в суміші ізопропіловий спирт/пропіленгліколь/вода (20 : 6 : 74, v/v/v) та суміш ізопропілового спирту, пропіленгліколю та води як контроль (150 мкл/см^2). Через 24 години решту зразку DIC-DEA змивали за допомогою PBS, а поверхню шкіри обережно сушили ватним диском. Через 1, 4, 8, 12 та 24 години після видалення зразка реєструвалися значення TEWL та опору. TEWL вимірювалась приладом AquaFlux AF 200 (Biox Systems Ltd., Лондон, Велика Британія), методом конденсаторної камери, при $27,0 \pm 1,0$ °C та 44 ± 3 % відносної вологості повітря. Електричний опір вимірювався LCR-метром 4080 (Conrad Electronic, Хіршай, Німеччина), що працював у паралельному режимі зі змінною частотою 120 Гц [29, 30].

2.8. Інфрачервона Фур'є-спектроскопія з перетворенням (FTIR). Спектри FTIR отримували при температурі навколишнього середовища, зі шкіри, обробленої зразками з дейтерованими підсилювачами (0,75 % у суміші розчинників, зазначеній вище) або без них, у дифузійних камерах Франца (умови, аналогічні умовам експерименту з просочування), з використанням спектрометра Nicolet 6700 FTIR (Thermo Scientific, Waltham), обладнаного кристалом MIRacle ZnSe з одним відображенням для порушеного повного внутрішнього відбивання. Спочатку зразки підсилювача або розчину наносили на шкіру в дозі, що використовувалася в експериментах з просочування (10 мкл/см^2), протягом 8 або 24 годин, або в дозі, що використовувалася в експериментах з оборотності (150 мкл/см^2) протягом 24 годин. Після цього отримували спектри FTIR через 1, 4, 8 та 12 годин після видалення зразка підсилювача або розчину. Спектри утворювались шляхом об'єднання 128 сканів, зроблених при роздільній здатності 2 см^{-1} [31]. Пікові значення та значення інтенсивності визначались після коригування базової лінії гумовою стрічкою без розгладжування. Для відносної кількісної оцінки вибраних компонентів ми використовували значення інтенсивності піка після коригування базової лінії.

2.9. Аналіз даних. Статистичний аналіз ANOVA з тестом Даннетта було проведено з використанням GraphPad Prism 6.07 (програмне забезпечення GraphPad). Враховуючи відносно невелику кількість донорів, придатних для експериментального дослідження, дані наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD).

3. Результати та обговорення

3.1. Олеїловий спирт і олеїнова кислота 0,75% мають подібний вплив на просочування DIC-DEA за 24 години після нанесення однієї дози та на просочування

DIC-DEA за 48 годин після нанесення чотирьох доз, але олеїнова кислота викликає більш швидке просочування протягом перших 8 годин. Профілі просочування зразків, що містять два підсилювачі, суттєво відрізнялися протягом перших 2–8 годин (рис. 1А). Олеїнова кислота спричинила більш швидке просочування DIC-DEA порівняно з олеїловим спиртом та контролем, а в акцепторі з олеїною кислотою через 8 годин було виявлено більшу сукупну кількість DIC-DEA ($5,4 \pm 4,1$ мкг/см²) порівняно з олеїловим спиртом ($0,85 \pm 1,2$ мкг/см²) та контролем ($0,85 \pm 0,66$ мкг/см²). Однак ця початкова різниця з часом вирівнялася. На рис. 1А, В показано схожий вплив олеїлового спирту та олеїнової кислоти на кількість DIC-DEA, що просочується крізь людську шкіру *ex vivo* у відсік акцептора за 24 години. Олеїловий спирт і олеїнова кислота підвищили сукупну кількість DIC-DEA в акцепторі у 2,8 ра-

за ($23,0 \pm 3,1$ мкг/см²) та у 2,6 раза ($21,0 \pm 9,2$ мкг/см²) відповідно порівняно з контролем (лише розчинник; $8,2 \pm 5,8$ мкг/см²). Кількість DIC-DEA, виявлена в акцепторі через 24 години, відповідає 3,5; 9,9 та 9,1 % нанесеної дози (232 мкг/см² DIC-DEA) в контрольному зразку та в зразках з олеїловим спиртом і олеїною кислотою відповідно.

У зв'язку з повторним місцевим застосуванням DIC-DEA (як правило, двічі на день) ми перевірили просочування DIC-DEA після повторного застосування. Враховуючи обмеження, пов'язані з експериментом *in vitro*, ми застосовували 4 дози через кожні 12 годин та контролювали вміст DIC-DEA в акцепторі протягом 48 годин (рис. 1Е-Н). На відміну від разових доз багаторазове застосування кожні 12 годин призвело до майже лінійного зростання сукупного вмісту лікарського засобу в розчині акцептора. Олеїловий

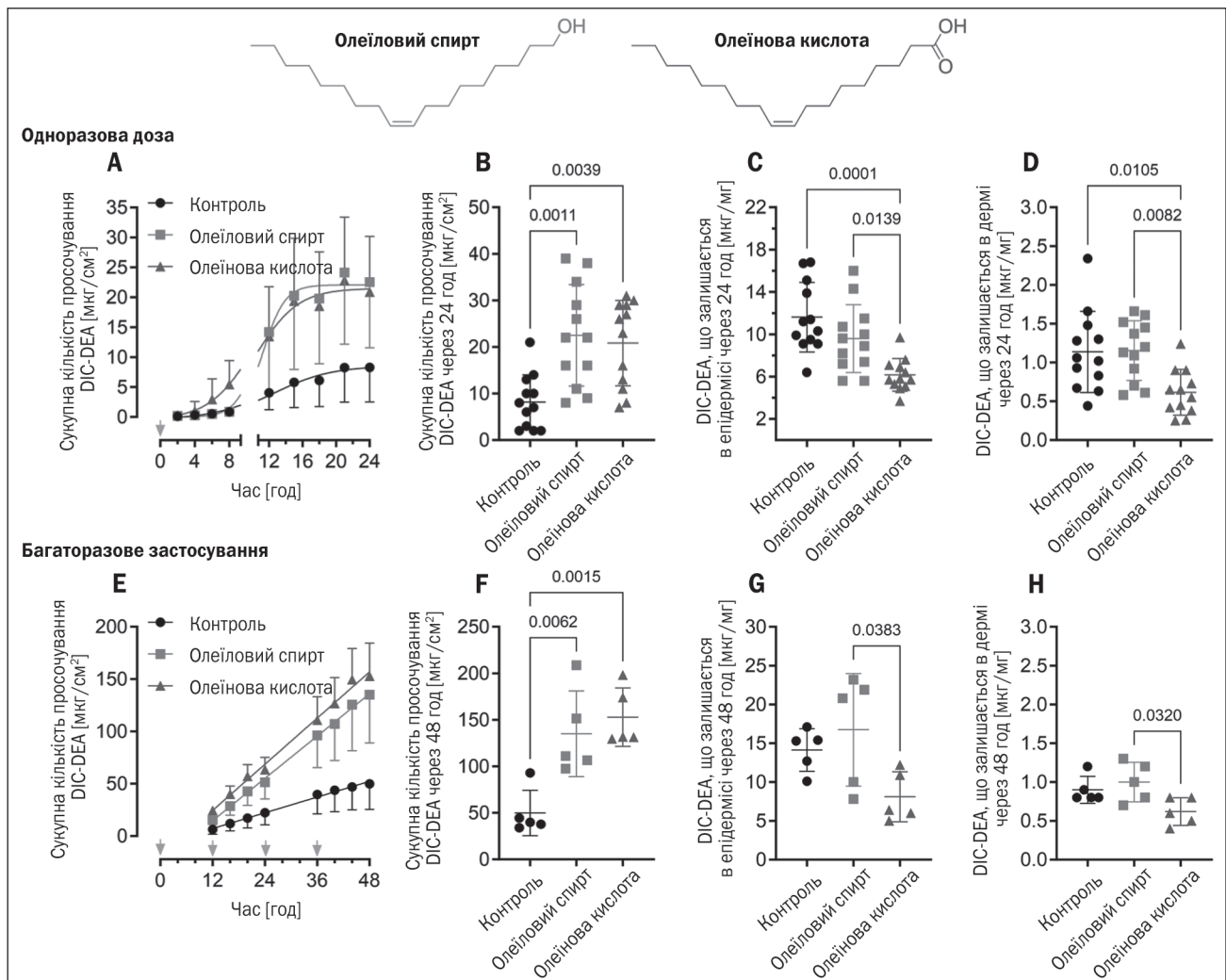


Рисунок 1. Хімічна структура підсилювачів просочування, що досліджуються, та їх вплив на просочування через шкіру та утримання диклофенаку діетиламіну (DIC-DEA) при застосуванні у вигляді одноразової дози (А-Д) або 4 доз кожні 12 годин (Е-Н), за відсутності підсилювача, спільно з олеїловим спиртом та олеїною кислотою. Сукупні профілі просочування DIC-DEA (А, Е); порівняння сукупного просочування DIC-DEA за 24 або 48 годин (В, Ф), утримання в епідермісі (С, Г) та дермі (Д, Н). Дані наведено як середні значення $\pm$ SD та у вигляді окремих точок даних. N = 12 (три донори шкіри, чотири повторення на кожного донора) у межах експерименту з одноразовою дозою (А-Д) або n = 5 при багаторазовому застосуванні (Е, Ф). Показано значення р нижче 0,05

спирт і олеїнова кислота збільшували сукупну кількість DIC-DEA в акцепторі в 2,7 раза (135 ± 46 мкг/см²) та в 3,1 раза (153 ± 31 мкг/см²) відповідно порівняно з контролем (лише розчинник; 50 ± 24 мкг/см²). Кількість DIC-DEA, виявлена в акцепторі через 24 години, відповідає 5,4; 14,5 та 16,5 % нанесеної дози (4×232 мкг/см² DIC-DEA) у контрольному зразку та в зразках з олеїновим спиртом і олеїною кислотою відповідно. Таким чином, вплив підсилювачів, що досліджуються, на просочування DIC-DEA після нанесення однієї та чотирьох доз на шкіру дуже схожий, без відмінностей між ними.

3.2. Олеїловий спирт має більш високий рівень утримання DIC-DEA, ніж олеїнова кислота, при одноразовому та багаторазовому нанесенні. Кількість DIC-DEA у шкірі через 24 години була більшою при спільному застосуванні з олеїновим спиртом, ніж при спільному застосуванні з олеїною кислотою, як в епідермісі ($9,58 \pm 3,21$ мкг/мг для олеїнового спирту та $6,16 \pm 1,54$ мкг/мг для олеїнової кислоти, рис. 1C),

так і в дермі ($1,15 \pm 0,38$ мкг/мг для олеїнового спирту та $0,62 \pm 0,29$ мкг/мг для олеїнової кислоти, рис. 1D). Таким чином, 61, 53 та 30 % дози DIC-DEA, нанесеної на шкіру, було виявлено в шкірі (епідерміс + дерма) після нанесення контролю, зразку олеїнового спирту та зразку олеїнової кислоти. Зокрема, олеїнова кислота знизилася кількість DIC-DEA, що утримується у шкірі, порівняно з контрольною сумішшю розчинників.

Аналогічні результати було отримано після чотирьох доз. Кількість DIC-DEA у шкірі через 48 годин була більшою при спільному застосуванні з олеїновим спиртом, ніж при спільному застосуванні з олеїною кислотою, як в епідермісі ($16,7 \pm 7,2$ мкг/мг для олеїнового спирту та $8,1 \pm 3,2$ мкг/мг для олеїнової кислоти, рис. 1G), так і в дермі ($1,00 \pm 0,26$ мкг/мг для олеїнового спирту та $0,62 \pm 0,18$ мкг/мг для олеїнової кислоти, рис. 1H). Таким чином, 14, 17 та 8 % дози DIC-DEA, нанесеної на шкіру, було виявлено в шкірі (епідерміс + дерма) після нанесення контролю, зразку олеїнового спирту та зразку олеїнової кислоти (чотири дози). Отже, багаторазове застосування збільшує кількість DIC-DEA, що досягає акцептора, але не призводить до значного зростання кількості, що утримується в шкірі.

Більш високе утримання DIC-DEA у шкірі під впливом олеїнового спирту порівняно з олеїною кислотою потенційно може бути корисним, оскільки резервуар з препаратом, що утворюється у шкірі НПЗП для місцевого застосування, має важливе значення для стійкого, тривалого виділення препарату в підлеглі тканини [4, 32–34]. Звичайно, переведення до ситуації *in vivo* необхідно робити з обережністю, оскільки при експериментах *in vitro* завжди існуватиме проблема очищення у зв'язку з відсутністю мікроциркуляції. Через це багаторазове застосування дозволило нам отримати досить цікаві дані, оскільки концентрація препарату в шкірі залишалася майже такою ж, що й при одноразовому застосуванні, а зросла лише концентрація препарату у фазі акцептора. Відповідно, відносно великий об'єм акцептора з перемішуванням речовини, що дозволяє належним чином розчинити препарат, імовірно, забезпечить очищення шкіри (як мінімум часткове).

3.3. На відміну від олеїнової кислоти дія олеїнового спирту з підсилення просочування не має негативного впливу на TEWL та електричний опір шкіри. Після цього ми порівняли вплив олеїнового спирту та олеїнової кислоти (при 0,75 % щодо розчинни-

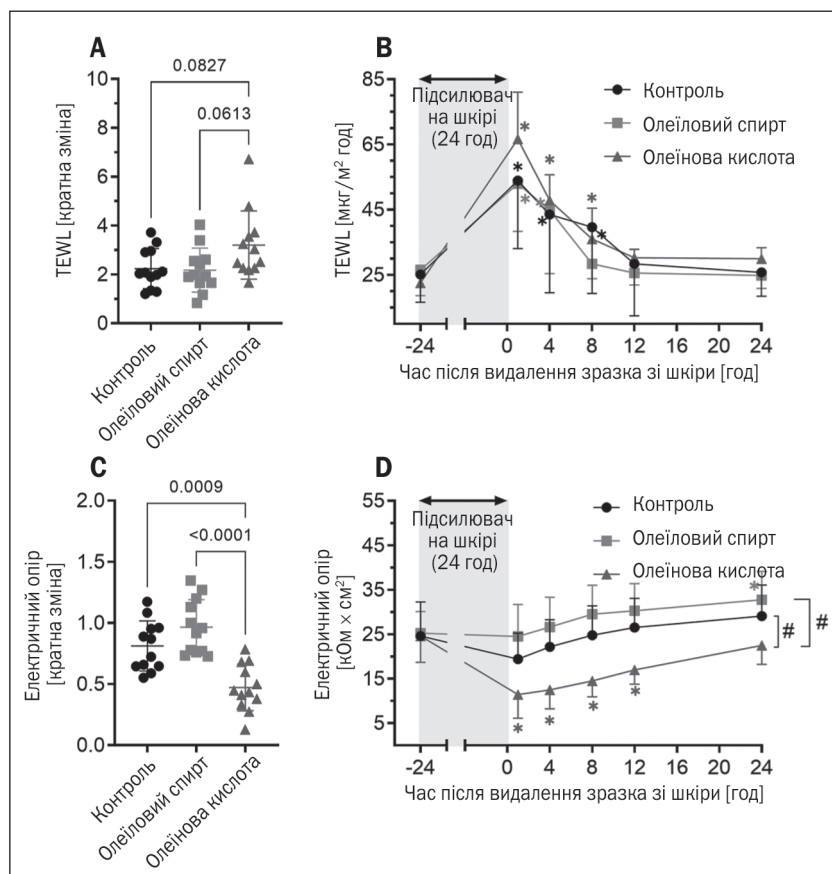


Рисунок 2. Вплив підсилювачів на TEWL та електричний опір шкіри. Кратна зміна TEWL (A) та електричного опору (C), спричинена застосуванням зразків, що досліджуються, протягом 24 годин без підсилювачів (контроль, тобто ізопропіловий спирт, пропіленгліколь та вода в пропорції 20 : 6 : 74, v/v/v) або з олеїновим спиртом 0,75% чи з олеїною кислотою. Показано точні значення *p* для відповідних порівнянь. Еволюція значень TEWL (B) та електричного опору (D) протягом тривалого часу після видалення зразків з поверхні шкіри. Дані наведено як середнє значення $\pm$ SD, *n* = 12 (три донори шкіри, чотири повторення на кожного донора). Зірочки показують значні відмінності від базової лінії (тобто перед застосуванням, у час -24 години), а знаки # показують відмінності між зразками, при *p* < 0,05

ка) на два показники цілісності шкірного бар'єра — трансепідермальну втрату води (TEWL; рис. 2A) та електричний опір шкіри (рис. 2C), а також оборотність зазначеного впливу (рис. 2B, D). При нанесенні на шкіру дози 10 мкл/см² ці два методи були недостатньо чутливими для виявлення змін (кратна зміна близька до 1; дані не показано). Для виявлення відмінностей ми нанесли зразок у більшому об'ємі, ніж для експериментів з просочування (150 мкл/см²), на 24 години. Нам відомо, що така доза є надлишковою, але ми вважаємо застосування такої дози прийнятним для визначення потенційного ризику або для розмежування ефекту від двох препаратів. Потім ми видалили зразки (відповідно до попередньо затвердженої процедури [28]) та контролювали TEWL і опір протягом наступних 24 годин. Застосування олеїнової кислоти протягом 24 годин призвело до більшого зростання TEWL, ніж застосування олеїнового спирту або лише розчинника (рис. 2A). Після видалення зі шкіри всіх трьох зразків для місцевого застосування їх ефект був оборотним; тобто TEWL зменшувалась до значень, які можна порівняти з тими, що існували до застосування (рис. 2B). Олеїнова кислота мала значно більший вплив на електричний опір, ніж олеїловий спирт і контроль (рис. 2C), який не зник повністю через 24 години після видалення зразків зі шкіри (рис. 2D). Відповідно, при застосуванні олеїнової кислоти порушення шкірного бар'єра тривало (як мінімум частково) протягом кількох годин після припинення обробки.

3.4. Через 8 годин після нанесення олеїнова кислота (на відміну від олеїнового спирту) призводить до псевдоздрідження ліпідів шкірного бар'єра, тоді як через 24 години основний механізм дії обох підсилювачів передбачає формування зон рідини. Для одночасного конт-

ролю підсилювачів та порядку ланцюга ліпідів SC ми використовували дейтеровані підсилювачі. Олеїловий спирт-*d*₃₃ було отримано з олеїнової кислоти-*d*₃₄ шляхом відновлення LiAlH₄ (рис. 3A) [35]. Слід відзначити, що перший атом вуглецю в олеїловому спирті-*d*₃₃ не є дейтерованим, оскільки атоми водню надходять з LiAlH₄; відповідно, обидва дейтеровані підсилювачі мають 33 зв'язки C-D. Ми наносили 0,75% розчини олеїнової кислоти-*d*₃₄ та олеїнового спирту-*d*₃₃ на шкіру та контролювали їх ефект методом FTIR (після змивання та висушування поверхні шкіри). У межах першого експерименту FTIR використовувались зразки у дозі, що була для експерименту з просочування, тобто 10 мкл/см² без оклюзії. Застосування було припинено через 8 годин (час, коли ми спостерігали ефект підсилення просочування виключно для олеїнової кислоти) та через 24 години (час, коли обидва підсилювачі мали однаковий вплив на трансдермальне просочування DIC-DEA).

Після застосування протягом 8 годин олеїнова кислота спричинила значне червоне зміщення позиції вібрації симетричного метиленового розтягування порівняно з контролем та олеїловим спиртом, що свідчить про псевдоздрідження алкільних ланцюгів ліпідів SC (рис. 3B та S1A). Аналогічний результат було отримано при застосуванні асиметричного метиленового розтягування (додатковий рис. S2A). Хвильові числа метиленового розтягування, отримані при дослідженні шкіри, обробленої розчинником та олеїловим спиртом, аналогічні числам, отриманим перед застосуванням у межах даної конфігурації. Раніше повідомлялося про таке псевдоздрідження під впливом олеїнової кислоти у поверхневих шарах SC [12] та модельних моношарах ліпідів SC [10]. Знижену пропорцію кристалічних ліпідів також було виявлено у модельних ліпідах

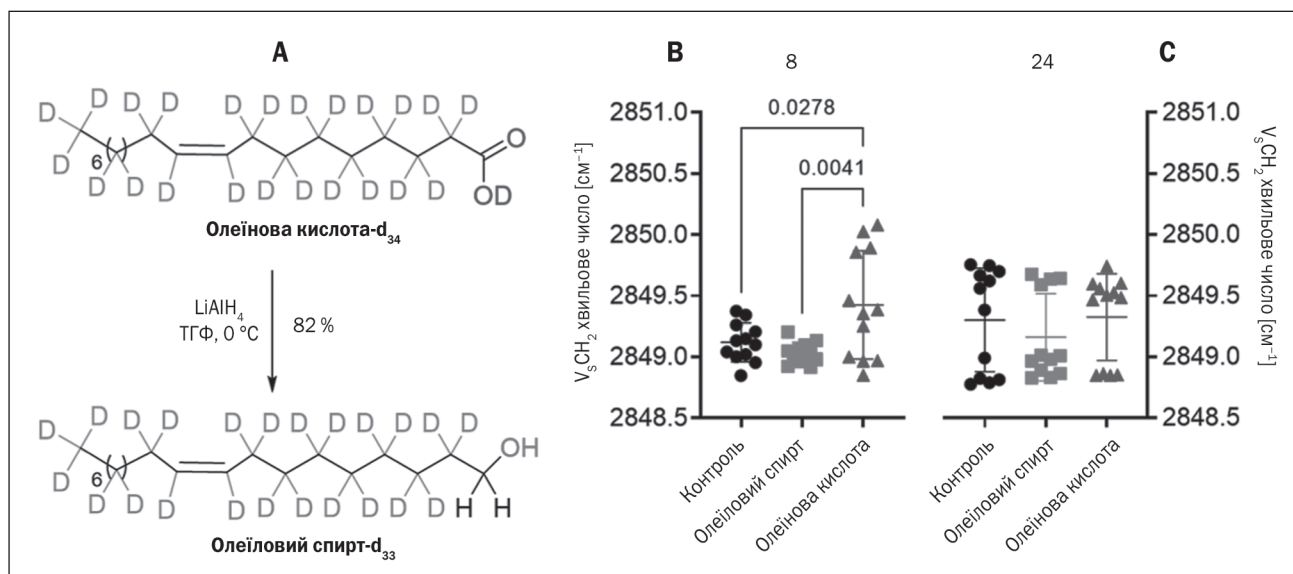


Рисунок 3. Синтез дейтерованого олеїнового спирту-*d*₃₃ (A). Порядок ланцюга ліпідів шкірного бар'єра через 8 та 24 години після нанесення олеїнового спирту-*d*₃₃ олеїнової кислоти-*d*₃₄ (0,75 % підсилювачів у розчині ізопропіловий спирт/пропіленгліколь/вода 20 : 6 : 74, v/v/v при 10 мкл/см²) або контролю (ізопропіловий спирт/пропіленгліколь/вода 20 : 6 : 74, v/v/v при 10 мкл/см²). Порядок ланцюга ліпідів SC (B) через 8 годин та (C) через 24 години після застосування позначених підсилювачів. Дані наведено як середні значення $\pm$ SD, $n = 12$ (три донори шкіри, чотири повторення на кожного донора). Показано значення p нижче 0,05

SC методом твердотільної ^2H NMR [11]. Mak et al. повідомляли про псевдозрідження ланцюгів ліпідів у поверхневих шарах SC через 0,5 години після нанесення 1% олеїнової кислоти в етанолі, що поширювалося на більш глибокі шари протягом 1,5 години [14]. З іншого боку, Ongpipattanakul et al. виявили, що олеїнова кислота підвищує конформаційну свободу ліпідів SC виключно при температурі, що перевищує їх температуру переходу [13, 36].

Через 24 години після нанесення позиція вібрації метиленового розтягування була практично ідентичною для всіх трьох нанесених речовин (рис. 3C та S1B). Аналогічний результат було отримано при застосуванні асиметричного метиленового розтягування (додатковий рис. S2B). Співвідношення значень інтенсивності вібрації симетричного метиленового розтягування та вібрації аміду I при обробці різними речовинами також було близьким (аналогічний результат було отримано при застосуванні більш високих доз підсилювачів, рис. 4A), що свідчить про те, що застосування зразків 10 мкл протягом 24 годин не викликає значної екстракції

ліпідів з SC. Ми спостерігали слабкі вібрації дейтерованих підсилювачів в зоні розтягування CD_2 , при хвильових числах, що відповідають їх рідкій формі (аналогічний результат було отримано при більш високих дозах підсилювачів, див. нижче та додатковий рис. S3). Таким чином, очевидно, що основним механізмом дії двох підсилювачів через 24 години після нанесення є формування зон рідини в ліпідах SC. Таке розділення фаз відповідає попереднім повідомленням щодо дії олеїнової кислоти [11–13]. У зв'язку з дуже низькою інтенсивністю зазначених вібрацій CD_2 ми не намагалися їх додатково аналізувати. Для цього ми провели інший експеримент, у межах якого збільшили дозу, що застосовується.

3.5. Відносна кількість олеїнової кислоти в ліпідах SC вища, ніж відносна кількість олеїлового спирту, навіть через 12 годин після видалення з поверхні шкіри.

Для додаткової характеристики взаємодії двох підсилювачів з ліпідами бар'єра SC ми нанесли на поверхню шкіри олеїловий спирт, олеїнову кислоту та розчинник у тих же кількостях, які ми використовували при дослідженні їх впливу на TEWL та електричний опір (150 мкл/см²). Речовини було нанесено на 24 години, після чого розчини обережно видаляли, поверхню шкіри сушили ватним диском та отримували спектри FTIR через 1, 4, 8 та 12 годин (рис. 4 та S3). Відповідно до вищезазначених результатів FTIR ми не спостерігали відмінностей у відносному співвідношенні ліпідів та білків (рис. 4A), ланцюговій конформації ліпідів SC (рис. 4C та S4) та відносному вмісті орторомбічної фази з жорсткими, щільно упакованими ланцюгами (рис. 4D). Однак спостерігалася статистично значуща різниця між відносним вмістом підсилювачів у ліпідах SC (рис. 4B), визначеним як співвідношення значень інтенсивності симетричних вібрацій розтягування CD_2 та CH_2 . Хвильові числа вібрацій CD_2 (приблизно 2097 см⁻¹) були практично аналогічні числам чистої олеїнової кислоти та чистого олеїлового спирту, що підтверджує відокремлення фази зазначених підсилювачів та формування зон рідини з високим вмістом підсилювачів.

Такі неупорядковані зони з високим вмістом підсилювачів забезпечують можливість більш легкого просочування ліків порівняно з нативними ліпідами SC як через самі зони, так і через їх зв'язки із сусідніми ліпідами. Дані на рис. 4B свідчать про те, що відносна частка зон рідини, що формуються олеїною кислотою, більша, ніж аналогічний показник олеїлового

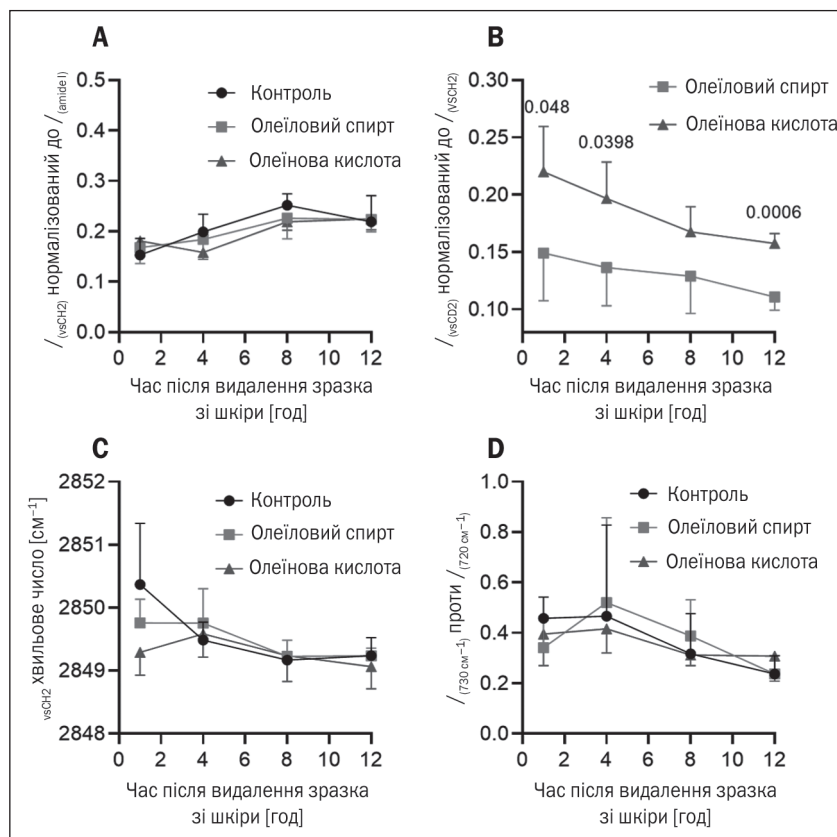


Рисунок 4. Ефект від обробки олеїловим спиртом- d_{33} та олеїною кислотою- d_{33} (підсилювачі 0,75% в суміші ізопропіловий спирт/пропіленгліколь/вода 20 : 6 : 74, v/v/v при 150 мкл/см²) SC людини протягом 24 годин. (A) Відносне співвідношення ліпідів та білків (показано як співвідношення абсолютних значень інтенсивності симетричного метиленового розтягування та аміду I). (B) Відносний вміст підсилювача в ліпідах SC (показано як співвідношення значень інтенсивності симетричного розтягування CD_2 та CH_2). (C) Порядок ланцюга ліпідів SC (показано як позиція симетричного метиленового розтягування). (D) Відносний вміст орторомбічної фази (показано як співвідношення абсолютних значень інтенсивності коливальних вібрацій 730 і 720 см⁻¹). Дані наведено як середнє значення $\pm$ SD (1 донор шкіри, n = 4). Показано значення p нижче 0,05

спирту. На рис. 4B також показано, що підсилювачі повільно вимиваються з SC після припинення застосування, а відносна концентрація олеїнової кислоти в ліпідах вища, ніж відносна концентрація олеїлового спирту, що може бути поясненням того, що вплив олеїнової кислоти на електричний опір не є повністю оборотним (на відміну від олеїлового спирту).

4. Висновки

Олеїнова кислота та олеїловий спирт широко використовуються як підсилювачі просочування/проникнення через шкіру в лікарських засобах для місцевого застосування. Відповідно, детальне розуміння їх механізмів дії та впливу на функцію шкірного бар'єра має важливе значення для вибору між ними на ранніх етапах розробки лікарських засобів місцевого застосування. Хоча у літературі є багато повідомлень щодо кожного з цих підсилювачів, ці дані складно порівняти, оскільки їх було отримано за різних умов. У межах цього дослідження вперше здійснено порівняння способів дії та оборотності впливу олеїнової кислоти й олеїлового спирту на функцію шкірного бар'єра в комерційних концентраціях. Окрім того, ми вперше порівняли безпосередньо два підсилювачі у дейтерованій формі, що дозволило нам розмежувати спектральні сигнатури ліпідів шкіри та ланцюгів підсилювача.

У межах цього дослідження було показано, що дія олеїлового спирту і олеїнової кислоти та їх взаємодія з бар'єром людської шкіри відрізняються за кількома важливими параметрами, при цьому ці відмінності залежать від часу. Пермеабілізація шкіри під впливом олеїнової кислоти відбувається швидше, ніж під впливом олеїлового спирту, імовірно, у зв'язку з початковим псевдозрідженням ліпідів SC олеїновою кислотою. Через 12–24 години псевдозрідження ліпідів не спостерігається, обидва підсилювачі формують окремі зони рідини в ліпідах шкірного бар'єра, а їх вплив на просочування DIC-DEA є ідентичним, незважаючи на те, що відносне утримання олеїлового спирту в ліпідах SC є нижчим, ніж аналогічний показник олеїнової кислоти. Що важливо, в межах експерименту з одноразовим застосуванням вдалося досить добре спрогнозувати результат повторного застосування (4 дози з інтервалом у 12 годин); тобто вдалося спрогнозувати, що олеїловий спирт і олеїнова кислота підвищують просочування DIC-DEA через шкіру приблизно однаково (майже у 3 рази), а утримання DIC-DEA у шкірі при застосуванні олеїнової кислоти є нижчим, ніж при застосуванні олеїлового спирту.

Що стосується підсилювачів, утримання DIC-DEA у шкірі через 24 години для олеїлового спирту є вищим, ніж для олеїнової кислоти. Більш високий вміст олеїнової кислоти, що утримується в SC (порівняно з олеїловим спиртом), зберігається протягом як мінімум 12 годин після видалення підсилювача з поверхні шкіри, а її негативний вплив на показники цілісності шкірного бар'єра (TEWL та електричний опір) не є повністю оборотним. Такі зміни у бар'єрі несуть у собі невід'ємний ризик втрати ендогенних речовин тіла,

порушення гомеостазу епідермісу або просочування речовин із зовнішнього середовища та їх небажаної взаємодії в тілі.

Таким чином, олеїловий спирт відкриває шкірний бар'єр достатньо для проникнення лікарського засобу через шкіру в досить великих кількостях без тривалого негативного впливу на цілісність шкірного бар'єра. Вибір підсилювача з більш м'якою дією має важливе значення при багаторазовому застосуванні лікарського засобу місцево, особливо для ніжної шкіри.

Хоча ми використовували DIC-DEA як репрезентативний препарат для місцевого застосування, отримані нами результати є актуальними для інших препаратів для місцевого застосування, якщо полегшення їх просочування через шкірний бар'єр сприяло б їх застосуванню. Більш глибоке розуміння взаємодії допоміжних речовин препаратів місцевого застосування зі шкірою та їх захисних функцій має важливе значення для розумного вибору препаратів для місцевого застосування у майбутньому.

Інформація про авторів

Відповідальний автор

Katerina Vávrová — група дослідження шкірного бар'єра, Карлів університет, фармацевтичний факультет у Hradec Králové, 50005 Hradec Králové, Чеська Республіка; ID orcid.org/0000-0002-r8502-4372; e-mail: katerina.vavrova@faf.cuni.cz

Автори

Andrej Kováčik — група дослідження шкірного бар'єра, Карлів університет, фармацевтичний факультет у Hradec Králové, 50005 Hradec Králové, Чеська Республіка; ID orcid.org/0000-0002-5597-3155

Monika Kopečná — група дослідження шкірного бар'єра, Карлів університет, фармацевтичний факультет у Hradec Králové, 50005 Hradec Králové, Чеська Республіка

Iva Hrdinová — група дослідження шкірного бар'єра, Карлів університет, фармацевтичний факультет у Hradec Králové, 50005 Hradec Králové, Чеська Республіка

Lukáš Opálka — група дослідження шкірного бар'єра, Карлів університет, фармацевтичний факультет у Hradec Králové, 50005 Hradec Králové, Чеська Республіка

Mila Bončeva Bettex — HALEON CH SARL, Nyon 1260, Швейцарія

Повна контактна інформація доступна за адресою: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00648>.

Внесок авторів. К.В. та М.В.В. розробили це дослідження. А.К., М.К. та І.Н. провели дослідження просочування та оборотності. Л.О. синтезував дейтерований олеїловий спирт. А.К. та І.Н. зібрали та проаналізували інфрачервоні спектри. А.К. підготував зображення. К.В. проаналізувала дані та написала статтю разом з усіма іншими авторами.

Примітки. Авторі заявляють про наявність таких конкуrentних фінансових інтересів: фінансову під-

тримку дослідження було забезпечено Haleon Czech Republic s.r.o.

Подяка. Автори висловлюють подяку Zuzana Országhová з Haleon Czech Republic s.r.o. за пропозицію щодо порівняльного дослідження. Вони також висловлюють подяку доктору Robert Cáp з хірургічного центру Sanus за надання тканини шкіри від людей-донорів. І.Н. отримала часткову підтримку від Карлового університету (SVV 260 661), а K.V. — від EFSA-CDN No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/ 0000841, що фінансується Європейським Союзом.

Скорочення. DIC — диклофенак; DIC-DEA — диклофенаку діетиламін; SC — роговий шар; TEWL — транспідермальна втрата води; FTIR — інфрачервона Фур'є-спектроскопія з перетворенням; BERPX — високоефективна рідинна хроматографія; PBS — фосфатний буферний розчин.

Список літератури

- Williams, A. Трансдермальне та дермальне введення лікарських засобів: від теорії до клінічної практики. Pharmaceutical Press: London, 2003. 0-85369-4893.
- Derry, S.; Moore, R. A.; Gaskell, H.; McIntyre, M.; Wiffen, P. J. НПЗП місцевого застосування для лікування скелетно-м'язового болю у дорослих. Cochrane Database Syst. Rev. 20156CD007402.
- Panwar, A.; Upadhyay, N.; Bairagi, M.; Gujar, S.; Darwekar, G.; Jain, D. Емульгель: аналіз. Asian J. Pharm. Life Sci. 2011, 2231, 4423.
- Hagen, M.; Baker, M. Проникнення через шкіру та просочування тканин після місцевого застосування диклофенаку. Curr. Med. Res. Opin. 2017, 33 (9), 1623-1634.
- Pradal, J.; Vallet, C. M.; Frappin, G.; Bariguan, F.; Lombardi, M. S. Важливість формули при місцевому застосуванні диклофенаку на шкірі: не всі препарати диклофенаку для місцевого застосування однакові. J. Pain Res. 2019, 1149-1154.
- Pradal, J.; Vallet, C.; Frappin, F.; Lombardi, M.S.; Cheignon, C. Місцеве застосування НПЗП: вплив вибору препарату, формули та дози та просочування шкіри in vitro. Postgrad Med. 2018, 130, 59.
- Kováčik, A.; Коресна, М.; Vavrova, K. Підсилювачі просочування у трансдермальному введенні ліків: переваги та обмеження. Expert Opin. Drug Delivery. 2020, 17 (2), 145-155.
- Marjukka Suhonen, T.; Bouwstra, J.A.; Urtti, A. Хімічне підсилення черезшкірного всмоктування у зв'язку зі структурними змінами у роговому шарі. J. Controlled Release. 1999, 59 (2), 149-161.
- Williams, A.C.; Barry, B.W. Підсилювачі проникнення. Adv. Drug Deliver Rev. 2012, 64, 128-137.
- Mao, G.; VanWyck, D.; Xiao, X.; Mack Correa, M.C.; Gunn, E.; Flach, C.R.; Mendelsohn, R.; Walters, R.M. Оліїнова кислота викликає порушення ліпідного обміну в роговому шарі у моношарах Ленгмюра. Langmuir. 2013, 29 (15), 4857-4865.
- Rowat, A.C.; Kitson, N.; Thewalt, J.L. Взаємодія оліїнової кислоти та модельних мембран рогового шару при дослідженні методом 2H NMR. Int. J. Pharm. 2006, 307 (2), 225-231.
- Naik, A.; Pechtold, L.A.R.M.; Potts, R.O.; Guy, R.H. Механізм викликаного оліїновою кислотою підсилення проникнення через шкіру in vivo у людей. J. Controlled Release. 1995, 37 (3), 299-306.
- Ongpipattanakul, B.; Burnette, R.R.; Potts, R.O.; Francoeur, M.L. Докази наявності оліїнової кислоти в окремій фазі у складі ліпідів рогового шару. Pharm. Res. 1991, 8 (3), 350-354.
- Mak, V.H.; Potts, R.O.; Guy, R.H. Концентрація оліїнової кислоти та вплив на роговий шар людини: неінвазивне визначення методом інфрачервоної спектроскопії порушеного повного внутрішнього відбиття in vivo. J. Controlled Release. 1990, 12 (1), 67-75.
- Francoeur, M.L.; Golden, G.M.; Potts, R.O. Оліїнова кислота: вплив на роговий шар у зв'язку із (транс)дермальним введенням ліків. Pharm. Res. 1990, 7 (6), 621-627.
- Tanojo, H.; Boelsma, E.; Junginger, H.E.; Ponc, M.; Bodde, H.E. Підсилення просочування людської шкіри оліїновою кислотою in vivo: дослідження методом лазерної доплерівської велосиметрії. J. Controlled Release. 1999, 58 (1), 97-104.
- Andega, S.; Kanikkannan, N.; Singh, M. Порівняння впливу жирних спиртів на просочування мелатоніну між свинячою та людською шкірою. J. Controlled Release. 2001, 77 (1-2), 17-25.
- Dias, M.; Naik, A.; Guy, R.H.; Hadgraft, J.; Lane, M.E. Дослідження впливу алканолу на людську шкіру in vivo методом інфрачервоної спектроскопії. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 69 (3), 1171-1175.
- Kim, M.J.; Doh, H.J.; Choi, M.K.; Chung, S.J.; Shim, C.K.; Kim, D.D.; Kim, J.S.; Yong, C.S.; Choi, H.G. Підсилення просочування через шкіру диклофенаку жирними кислотами. Drug Delivery. 2008, 15 (6), 373-379.
- Zhang, Q.; Saad, P.; Mao, G.; Walters, R.M.; Mack Correa, M.C.; Mendelsohn, R.; Flach, C.R. Інфрачервона спектроскопічна візуалізація дозволяє відстежувати латеральний розподіл у роговому шарі людини. Pharm. Res. 2014, 31 (10), 2762-2773.
- Ibrahim, S.A.; Li, S.K. Розчинність хімічного підсилювача у ліпідах рогового шару людини та механізм дії підсилювача на зону ліпідів рогового шару. Int. J. Pharm. 2010, 383 (1-2), 89-98.
- Boelsma, E.; Tanojo, H.; Boddé, H.; Ponc, M. Оцінка потенційної подразливості людської шкіри під впливом оліїнової кислоти: аналіз in vitro та in vivo. Toxicol. In Vitro. 1996, 10 (6), 729-742.
- Lashmar, U.T.; Hadgraft, J.; Thomas, N. Місцеве застосування підсилювачів проникнення на оголеній шкірі мишей: гістопатологічне дослідження. J. Pharm. Pharmacol. 2011, 41 (2), 118-122.
- Звіт про оцінку лікарського засобу DE/H/5493 + 6245 + 6603/001-002/DC стосовно диклофенаку AbZ Schmerzgel Диклокс/Диклокс Форте Диклофенак-Паріофарм 2020; https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE_H_5493_002_PAR.pdf.

25. Kienzler, J.L.; Gold, M.; Nollevaux, F. Системна біодоступність гелю диклофенаку натрію 1% місцевого введення порівняно з диклофенаком натрію для перорального застосування у здорових добровольців. *J. Clin. Pharmacol.* 2010, 50 (1), 50-61.

26. Sioufi, A.; Pommier, F.; Boschet, F.; Godbillon, J.; Lavoignat, D.; Salliere, D. Черезшкірне всмоктування диклофенаку у здорових добровольців після одноразового та багаторазового застосування диклофенаку Емульгель. *Biopharm. Drug Dispos.* 1994, 15 (6), 441-449.

27. Zhang, Q.; Flach, C.R.; Mendelsohn, R.; Page, L.; Whitson, S.; Boncheva Bettex, M. Візуалізація формування резервуарів в епідермісі в результаті місцевого застосування гелів диклофенаку методом раманівської спектроскопії. *J. Pain Res.* 2020, 13, 1621-1627.

28. Kopečná, M.; Kovacik, A.; Novak, P.; Boncheva Bettex, M.; Vavrova, K. Трансдермальне просочування та утримання у шкірі диклофенаку та етофенамату/флуфенамової кислоти у складі знеболювальних засобів, що відпускаються без рецепта. *J. Pharm. Sci.* 2021, 110 (6), 25172523.

29. Fasano, W.J.; Hinderliter, P.M. Tinsley LCR Data-bridge Model 6401 та вимірювання електричного опору для оцінки цілісності шкіри *in vitro*. *Toxicol. In Vitro.* 2004, 18 (5), 725-729, DOI: 10.1016/j.tiv.2004.01.003.

30. Kopečná, M.; Machacek, M.; Prchalova, E.; Stepanek, P.; Drasar, P.; Kotora, M.; Vavrova, K. Галактозилу пентадекан оборотно підсилює трансдермальне та місцеве введення ліків. *Pharm. Res.* 2017, 34 (10), 2097-2108.

31. Kopečná, M.; Macháček, M.; Novácková, A.; Paraskevopoulos, G.; Roh, J.; Vávrová, K. Ефіри терпенових

спиртів як сильнодіючі, оборотні та малотоксичні підсилювачі черезшкірного проникнення. *Sci. Rep.* 2019, 9 (1), No. 14617.

32. Roberts, M.S.; Cross, S.E. Фізіологічна фармакокінетична модель розташування розчиненої речовини у тканинах нижче зони місцевого застосування. *Pharm. Res.* 1999, 16 (9), 1392-1398.

33. Kienzler, J.L.; Gold, M.; Nollevaux, F. Системна біодоступність гелю диклофенаку натрію 1% місцевого введення порівняно з диклофенаком натрію для перорального застосування у здорових добровольців. *J. Clin. Pharmacol.* 2010, 50 (1), 50-61.

34. Sioufi, A.; Pommier, F.; Boschet, F.; Godbillon, J.; Lavoignat, D.; Salliere, D. Черезшкірне всмоктування диклофенаку у здорових добровольців після одноразового та багаторазового застосування диклофенаку Емульгель. *Biopharm. Drug Dispos.* 1994, 15 (6), 441-449, DOI: 10.1002/bdd.2510150602.

35. Opálka, L.; Kovacik, A.; Sochorova, M.; Roh, J.; Kunes, J.; Lenco, J.; Vavrova, K. Масштабований синтез довголанцюгових керамідів людини. *Org. Lett.* 2015, 17 (21), 5456-5459.

36. Boncheva, M.; Damien, F.; Normand, V. Молекулярна організація ліпідного матриксу в неушкодженому роговому шарі шляхом застосування спектроскопії ATR-FTIR. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 2008, 1778 (5), 1344-1355, DOI: 10.1016/j.bbmem.2008.01.022.

Оригінал статті надруковано в *Mol. Pharmaceutics*. 2023, 20, 12, 6237-6245, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00648> ■

Andrej Kováčik, Monika Kopečná, Iva Hrdinová, Lukáš Opálka, Mila Boncheva Bettex, Katerina Vávrová

Time-dependent differences in the effects of oleic acid and oleyl alcohol on the human skin barrier

Abstract. Oleic acid and oleyl alcohol are commonly used permeation and penetration enhancers to facilitate topical drug delivery. Here, we aimed to better understand the mechanism of their enhancing effects in terms of their interactions with the human skin barrier using diclofenac diethylamine (DIC-DEA), a nonsteroidal anti-inflammatory drug for topical pain management. Oleic acid promoted DIC-DEA permeation through *ex vivo* human skin more rapidly than oleyl alcohol (both applied at 0.75%) due to fluidization of stratum corneum lipids as revealed by infrared spectroscopy. After 12 h, the effect of these enhancers on DIC-DEA permeation leveled off, fluidization was no longer evident, and skin permeabilization was mainly due to the formation of fluid enhancer-rich domains. Contrary to oleyl alcohol, oleic acid adversely

affected two indicators of the skin barrier integrity, transepidermal water loss and skin electrical impedance. The content of oleyl alcohol in the stratum corneum was lower than that of oleic acid (even 12 h after the enhancers were removed from the skin surface), but it caused higher DIC-DEA retention in both epidermis and dermis compared to oleic acid. The effects of oleyl alcohol and oleic acid on DIC-DEA permeation and retention in the skin were similar after a single and repeated application (4 doses every 12 h). Thus, oleyl alcohol offers several advantages over oleic acid for topical drug delivery.

Keywords: topical drug delivery; permeation enhancer; penetration enhancer; skin barrier; lipid interactions; infrared spectroscopy; diclofenac

Єгудіна Є.Д.¹, Трупілка С.А.²¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Ревматоїдний артрит з початком у літньому віці — особливості клінічної картини та лікування (систематичний огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) з початком у літньому віці характеризується початком захворювання після 60 років. З огляду на глобальне збільшення частки осіб старшого віку серед населення та потенційні наслідки РА, проблема його діагностики та лікування є досить актуальною. **Мета:** проаналізувати поточні літературні дані щодо особливостей клінічної картини, диференційної діагностики та методів лікування пацієнтів з РА з початком у літньому віці з урахуванням коморбідних станів. **Матеріали та методи.** Аналітичний огляд літературних даних було проведено з використанням інформаційного аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період 2013–2023 рр., але з нього не виключали основні роботи, опубліковані раніше, за ключовими словами «РА з початком у літньому віці», «РА», «діагностика», «лікування», «прогноз». **Результати.** Аналіз літератури продемонстрував, що якщо більш ранні дослідження стверджували, що РА з початком у літньому віці є більш легкою формою захворювання зі сприятливим прогнозом, то сучасніші дослідження показали більшу активність та тяжкість захворювання, а також гірші клінічні, функціональні та рентгенологічні результати. Незважаючи на сучасні досягнення в розумінні патогенезу РА та новітні стратегії в лікуванні, досі тривають суперечки щодо розуміння та менеджменту пацієнтів з РА з початком у літньому віці. Як показує клінічна практика, більшості пацієнтів з РА з початком у літньому віці призначаються лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК) без додавання хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП). Сучасні дані показали, що лікування літніх пацієнтів з РА часто є незадовільним через занепокоєння щодо можливих побічних ефектів ХМПП, наявність супутніх захворювань, поліпрагмазії та когнітивну дисфункцію. **Висновки.** РА з початком у літньому віці являє собою унікальний клінічний профіль, такі пацієнти потребують індивідуальних стратегій лікування, обов'язкового додавання чи переходу на ХМПП на підставі активності захворювання, супутніх захворювань і міркувань безпеки, щоб оптимізувати результати лікування та мінімізувати прийом ГК і НПЗП, тим самим підвищуючи якість лікування літніх пацієнтів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит з початком у літньому віці; ревматоїдний артрит; діагностика; лікування; прогноз

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) — це системне запальне захворювання, яке характеризується симетричним запальним периферичним поліартритом і за відсутності лікування призводить до руйнування суглоба через ерозію хряща та кістки. Пік захворюваності припадає на вік від 25 до 45 років [1]. Окремо виділяють РА з початком у літньому віці, який характеризується початком захворювання після 60, а за даними деяких авторів, після 65 років, поширеність його зростає з віком, особливо до восьмого десятиліття [2, 3]. У дослідженні,

проведеному в США, поширеність РА в молодому віці становила 0,5–1 %, а в осіб старше від 60 років — 2 % [4]. З огляду на значення глобального збільшення частки людей старшого віку серед населення планети та потенційні наслідки захворювання, проблема діагностики та лікування РА з початком у літньому віці є достатньо актуальною.

Мета нашого огляду — проаналізувати поточні літературні дані щодо особливостей клінічної картини, диференційної діагностики та методів лікування пацієнтів з РА з початком у літньому віці з урахуванням

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Єгудіна Єлизавета Давидівна, доктор медичних наук, професор, лікар-ревматолог Клініки сучасної ревматології, Дніпровська набережна, 25, Київ, 02000, Україна; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; тел. +380 (99) 059-54-75

For correspondence: Yelyzaveta Yehudina, MD, PhD, Professor, Rheumatologist of the Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovskaya Embankment, 25, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; tel. +380 (99) 059-54-75

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

коморбідних станів відповідно до огляду літератури за останні 10 років; порівняння з РА з початком у молодому віці та актуалізація проблеми діагностики і лікування РА з початком у літньому віці, який являє собою унікальний клінічний профіль, з акцентом на те, що такі пацієнти потребують індивідуальних стратегій лікування.

Матеріали та методи

Систематичний огляд літературних даних (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) було проведено з використанням інформаційного аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період 2013–2023 рр., але з пошуку ми не виключали основні роботи, опубліковані раніше. Пошук проводили за ключовими словами «ревматоїдний артрит з початком у літньому віці», «ревматоїдний артрит», «діагностика», «лікування», «прогноз».

Результати

На сьогодні чітко встановлено, що РА з початком у літньому віці має значний системний запальний статус, більше погіршує якість життя, має гірший прогноз, гірші клінічні, функціональні та рентгенологічні результати порівняно з РА з початком у молодому віці, навіть у літніх пацієнтів [5], хоча в більш ранніх роботах цей фенотип захворювання описаний як більш легкий варіант [6, 7]. Відповідно до цього було зроблено припущення, що існує специфічний віковий фенотип РА — РА у літніх людей, але залишається без відповіді, чи це різний перебіг одного і того ж захворювання, чи це різні фенотипові сутності.

Ще одне складне питання — це лікування пацієнтів з РА з початком у літньому віці. Сучасні керівництва щодо лікування РА у пацієнтів літнього віку не містять специфічних для них рекомендацій, а клінічні випробування часто виключають пацієнтів літнього віку. Як показує клінічна практика, більшості пацієнтів з РА з початком у літньому віці призначаються лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК) без додавання хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП), хоча слід мати на увазі, що люди літнього віку набагато більш схильні до розвитку побічних ефектів через НПЗП та ГК або мають протипоказання через супутні захворювання.

Клінічні відмінності між РА з початком у літньому та молодому віці

РА з початком у літньому віці помітно відрізняється від РА з початком у молодому віці в кількох ключових аспектах.

РА з початком у молодому віці вражає переважно жінок із співвідношенням жінок і чоловіків 3 : 1. На відміну від цього РА з початком у літньому віці демонструє зменшення превалювання жінок (4 : 1 проти 2 : 1), а за даними деяких авторів, однаковий розподіл за статтю (1 : 1) [1, 8]. Зміна статевих розподілу може свідчити

про складну взаємодію між рівнями статевих гормонів та їх впливом на імунну систему. Слід відзначити, що у жінок ризик захворювання на РА зменшується після періоду менопаузи, коли спостерігається зниження рівнів естрогену та прогестерону. Водночас літні чоловіки зі зниженням рівня тестостерону стикаються зі збільшеним ризиком розвитку РА [9].

Якщо РА з початком у молодому віці зазвичай характеризується поступовим, повільно прогресуючим початком болю та скутості суглобів, то РА з початком у літньому віці має помітно іншу клінічну картину, тенденцію проявлятися раптовим і гострим початком, часто нагадуючи гострі інфекційні захворювання [10]. У цієї групи пацієнтів може виникати швидке загострення симптомів: інтенсивний біль у суглобах, набряк, втома та підвищена температура тіла, що створює хибні діагностичні тлумачення, призводячи до затримки діагностики та початку лікування.

Відомо, що класичний РА характеризується залученням у патологічний процес дрібних суглобів кистей та стоп, проте пацієнти з РА з початком у літньому віці мають частіше ураження великих суглобів, що клінічно нагадує ревматичну поліміалгію (РПМ) [10]. Це також було відмічено й у нещодавньому дослідженні В. Targońska-Stepniak та співавт. [8], у якому у пацієнтів з РА з початком у молодому віці частіше уражались дрібні суглоби кистей та стоп, а у пацієнтів з РА з початком у літньому віці частіше уражались плечові, колінні та кульшові суглоби.

У пацієнтів з РА з початком у літньому віці порівняно з пацієнтами з РА з початком у молодому віці відмічені нижчі рівні гемоглобіну, вищі рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ), більш виражені загальні симптоми, що свідчить про потенційні відмінності в профілях цитокінів [8]. Дані Альянсу з лікування ревматоїдного артриту Кіотського університету (KURAMA) [11] продемонстрували, що пацієнти з РА з початком у літньому віці порівняно з молодими пацієнтами мали вищу активність захворювання, вищі рівні СРБ, ШОЕ, більшу кількість набряклих та болючих суглобів. Крім того, пацієнти з РА та початком у літньому віці мали гірший патерн ураження суглобів за даними ультразвукового дослідження (УЗД) як до, так і після лікування. Синовіальне потовщення на УЗД, активний синовіт, підтверджений доплерографічним дослідженням, були більш вираженими і були незалежно пов'язані з гіршою відповіддю на лікування через 6 місяців і рентгенографічним прогресуванням РА через 12 місяців [12].

У пацієнтів з РА з початком у літньому віці відмічена менша частота позитивності за ревматоїдним фактором (РФ) [11], незважаючи на те, що рівні РФ IgM мають тенденцію до підвищення з віком у загальній популяції. Позитивність за антитілами до циклічних цитрулінових білків (анти-CCP) була однаковою в обох популяціях пацієнтів з РА, але рівні цього маркера були значно вищими у пацієнтів з РА з початком у літньому віці [11]. Варіабельність цих профілів антитіл може бути ще одним фактором, який пояснює різний клініч-

ний перебіг та прогноз РА, що спостерігаються в різних вікових групах.

Відомо, що позитивність та вищі титри саме анти-ССР, а не РФ IgM є фактором ризику рентгенологічного прогресування РА [11, 13]. Було відзначено, що у пацієнтів з РА з початком у літньому віці кісткові ерозії виникають на ранніх стадіях РА [11]. Це спостереження узгоджується з висновками, наданими L. Inppala та співавт. [14], які вказали на тенденцію до більшої кількості рентгенологічно виявлених пошкоджень і вищих показників Ларсена у літніх пацієнтів з РА (молодше за 58 років) порівняно з молодшими пацієнтами під час 24 місяців спостереження.

Вражає, що в 2,5 раза більше анти-ССР-позитивних пацієнтів з РА з початком у літньому віці мали кісткові ерозії на 2-му році перебігу захворювання, навіть якщо вони досягли ремісії за CDAI або SDAI після 1-го року лікування порівняно з пацієнтами з РА з початком у молодому віці (25/10 %) [11]. Отримані дані свідчать про те, що досягнення ремісії в анти-ССР-позитивних пацієнтів з РА та початком захворювання в літньому віці може бути недостатнім для захисту від структурних уражень суглобів.

У табл. 1 підсумовано порівняння РА з початком у молодому та літньому віці.

РА, що розвивається в літньому віці, є різномірним захворюванням і відзначається трьома різними клінічними варіантами [15]. Найпоширеніша форма (2/3 випадків) схожа на класичний РА з позитивним РФ, ерозіями суглобів та менш сприятливим прогнозом. Інша форма (25 %) нагадує за своїм проявом РПМ із залученням плечових та кульшових суглобів. Цей варіант є РФ-негативним, має гострий початок, не призводить

до ерозії суглобів і, як правило, має сприятливий прогноз. Однак важливо відзначити, що і у пацієнтів з РПМ може бути залучення променево-зап'ясткових та іноді дрібних суглобів кистей, що робить необхідним ретельну диференціальну діагностику. Діагностичними підказками можуть бути позитивний анти-ССР для РА з початком у літньому віці та двосторонній субакроміальний бурсит при РПМ. У недавньому дослідженні M. Nawata та співавт. [16] було визначено предиктори розвитку РА з початком у літньому віці протягом 1 року після діагнозу РПМ: це РФ-позитивність, напівкількісна оцінка синовіту за сірою шкалою ≥ 2 ступеня та на енергетичному доплері ≥ 1 ступеня у суглобах кистей.

Третій варіант РА з початком у літньому віці — це ремітуючий серонегативний симетричний синовіт із синдромом м'якого набряку (RS3PE). Синдром RS3PE характеризується гострим початком у літньому віці, симетричним синовітом і теносиновітом, м'яким набряком тильної поверхні кистей і стоп, негативним РФ і анти-ССР, відсутністю кісткових ерозій, доброю відповіддю на низькі дози ГК та спонтанною ремісією протягом 3–18 місяців [17]. Пацієнти з синдромом RS3PE зазвичай мають більш виражений теносиновіт сухожиль згиначів пальців і паратеноніт сухожиль розгиначів пальців [17]. Слід нагадати, що RS3PE відносять до паранеопластичних проявів, тому такі пацієнти потребують ретельного онкоскрінінгу.

У табл. 2 наведені основні диференціальні ознаки між РА з початком у літньому віці, РПМ і RS3PE (табл. 2).

Слід враховувати, що під час діагностичного пошуку варто виключати й інші захворювання, як-от остеоартрит, периферичний спондилоартрит, псоріа-

Таблиця 1. Порівняння основних характеристик пацієнтів з РА з початком у літньому віці та пацієнтів з РА з початком у молодому віці (адаптовано з [3])

Характеристики	РА з початком у літньому віці	РА з початком у молодому віці
Вік початку	Після 65 років	25–45 років
Поширеність	2 %	0,5–1 %
Співвідношення жінки/чоловіки	2 : 1 або частіше у чоловіків	4 : 1
Початок	Гострий	Поступовий
Кількість залучених суглобів	Олігоартрит	Поліартрит
Залучені суглоби	Великі суглоби (плечові, колінні, кульшові)	Дрібні суглоби кистей та стоп
Загальноконституційні симптоми	Більш виражені	Менш виражені
Ревматоїдний фактор	Менша частота	Більша частота
Титр анти-ССР	Вищий	Нижчий
Кісткові ерозії	Більш часто	Часто
Підвищення ШОЕ/СРБ	Більш часто	Часто
Вищі DAS28, CDAI, SDAI	Більш часто	Часто
УЗД-ознаки (ПС, СД)	Більш часто	Часто
Коморбідність	Більш часто	Менш часто

Примітки: анти-ССР — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ПС — потовщення синовії, РА — ревматоїдний артрит, СД — синовіт на доплер-дослідженні, СРБ — С-реактивний білок, УЗД — ультразвукова діагностика, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів, DAS28 — шкала активності захворювання, CDAI — клінічний індекс активності захворювання, SDAI — спрощений індекс активності захворювання.

тичний артрит, системні захворювання сполучної тканини, системний васкуліт, паранеопластичні артрити, кристаліндуковані артрити (подагра, псевдоподагра, хронічна пірофосфатна артропатія та артропатія з відкладенням фосфату кальцію), вірусний і септичний артрит.

Супутні захворювання у пацієнтів з РА з початком у літньому віці

Пацієнти літнього віку з РА часто мають велику кількість коморбідних захворювань. Найбільш частими є коронарна хвороба серця, остеоартрит, остеопороз і депресія, крім того, збільшена поширеність артеріальної гіпертензії, інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ), неалкогольної жирової хвороби печінки, інфекційних захворювань, цукрового діабету, метаболічного синдрому та раку [18, 19].

Основною причиною смертності пацієнтів з РА є смерть від серцево-судинних захворювань. Серцево-судинна захворюваність лише частково пояснюється традиційними серцево-судинними факторами ризику, оскільки автоімунне запалення через артрит та використання ГК і НПЗП сприяють підвищенню серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА, особливо літнього віку [20].

Відзначено, що супутній цукровий діабет погіршує рентгенологічне пошкодження суглобів у пацієнтів з РА з початком у літньому віці, коморбідна артеріальна гіпертензія, ІЗЛ і компресійний перелом є незалежними предикторами смертності, а ІЗЛ і легенева гіпертензія є незалежними предикторами відсутності ремісії [5].

Популяційні дослідження показали, що пацієнти з РА більш сприйнятливі до інфекції порівняно з особами без РА [21, 22]. Коефіцієнт ризику інфекції у пацієнтів з РА становив від 1,45 до 1,83 залежно від визначення інфекцій [21], а коефіцієнт ризику інфекції, яка вимагала госпіталізації, у пацієнтів з РА становив 2,7 порівняно з популяцією без РА [22]. Літній вік є

значним фактором ризику інфікування або серйозної інфекції у пацієнтів з РА. Дослідження, проведене J. Widdifield та співавт. [23] з використанням даних про стан здоров'я осіб віком ≥ 66 років у Канаді, показало, що найчастішими у пацієнтів з РА з початком у літньому віці є респіраторні інфекції, оперізуючий герпес та інфекції шкіри/м'яких тканин. Вищий індекс коморбідності, проживання в сільській місцевості, маркери тяжкості захворювання, попередня інфекція та використання ГК, інгібіторів фактору некрозу пухлини і деяких ХМПРП або імунодепресантів були значними факторами ризику серйозної інфекції [23]. Застосування ГК подвоювало рівень захворюваності на серйозні бактеріальні інфекції серед пацієнтів з РА віком ≥ 65 років, з чітким співвідношенням доза — відповідь і більшим впливом протягом 1–90 днів після початку лікування порівняно з > 90 днями [24]. Ці дані вказують на те, що інфекція є основною проблемою для літніх пацієнтів з РА, які починають лікування ХМПРП.

ІЗЛ може бути як позасуглобовим проявом РА, так і коморбідним станом. Перед лікуванням пацієнтів з РА з початком у літньому віці слід обстежити на наявність ІЗЛ, оскільки старший вік на момент встановлення діагнозу є фактором ризику розвитку ІЗЛ, що зустрічається на 41 % більше, ніж у пацієнтів молодого віку [25]. Крім того, ризик смерті у пацієнтів з РА та ІЗЛ був утричі вищий, ніж у пацієнтів з РА без ІЗЛ. Середня виживаність після встановлення діагнозу ІЗЛ — лише 2,6 року. Пневмонія та ІЗЛ становили відповідно 50 та 46 % захворювань органів дихання у пацієнтів з РА з початком у літньому віці [25].

Процес імунного старіння при РА може сприяти підвищенню ризику розвитку злоякісних новоутворень, насамперед через наявність хронічного запалення. У дослідженні A. Parikh-Patel та співавт. [26] виявлено значно вищий ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань. Крім того, у пацієнтів чоловічої статі з РА значно підвищений ризик розвитку раку легенів,

Таблиця 2. Диференційна діагностика РА з початком у літньому віці, РПМ та RS3PE

Характеристика	РА з початком у літньому віці	РПМ	RS3PE
Стать	Ж = Ч	Ж > Ч	Ч > Ж
Залучення великих суглобів (плечові, кульшові)	Менш виражено	Більш виражено	Не залучені
Залучення дрібних периферичних суглобів	Більш виражено	Менш виражено	Більш виражено
М'який набряк кистей та стоп	Менш виражений	Не характерний	Більш виражений
РФ-позитивність	Зрідка	Відсутня	Відсутня
Анти-CCP-позитивність	Часто	Відсутня	Відсутня
Теносиновіти на МРТ/УЗД	Помірно виражені	Менш виражені	Більш виражені
Синовіт на МРТ/УЗД	Часто	Рідко	Рідко
Підвищення гострофазових показників	Помірне	Значне	Помірне
Відповідь на малі дози ГК	Добра	Дуже добра	Добра

Примітки: ГК — глюкокортикоїди, Ж — жінки, РА — ревматоїдний артрит, РПМ — ревматична поліміалгія, Ч — чоловіки, МРТ — магнітно-резонансна томографія, УЗД — ультразвукове дослідження, RS3PE — ремітуючий серонегативний синовіт з м'яким набряком.

печінки, стравоходу та знижений ризик — простати, а у жінок знижений ризик раку молочної залози, яєчників, матки, шийки матки та меланом (ризик нижчий від 15 до 57 %, ніж у загальній популяції) [26].

З огляду на наявність великої кількості коморбідних станів у пацієнтів з РА з початком у літньому віці такі пацієнти потребують ретельного скринінгу перед початком лікування та мультидисциплінарного підходу, а призначення базисних препаратів вимагає урахування розвитку можливих небажаних явищ.

Лікування

Підхід до лікування літніх пацієнтів з РА збігається з цілями для молодих пацієнтів: контроль активності захворювання, мінімізація симптомів і запалення, запобігання структурним пошкодженням, збереження функціональних можливостей, зменшення надлишкової смертності.

Не існує окремих рекомендацій щодо лікування РА з початком у літньому віці, тому ми користуємося рекомендаціями EULAR, що рішення щодо лікування повинне ґрунтуватися на оцінці активності захворювання та враховувати інші фактори, пов'язані з пацієнтом, як-от супутні захворювання та питання безпеки [27].

Першими препаратами, які призначаються пацієнтам з РА, є НПЗП і ГК, хоча перші не відмічені в рекомендаціях. Однак дані щодо тривалої безпеки цих ліків не обнадійливі. У пацієнтів з РА з початком у літньому віці НПЗП часто є вибором у лікуванні, їх призначають приблизно 60 % пацієнтів на початку захворювання, на відміну від 40 % молодих пацієнтів [8]. Що стосується ГК, то пацієнти з РА з початком у літньому віці отримують меншу щоденну та кумулятивну дозу ГК порівняно з молодією популяцією, але різниця була статистично незначуща [28]. Якщо в дослідженні В. Targońska-Stepniak та співавт. [8] лікування ГК було більш частим у молодих пацієнтів з РА, зазвичай включало низькі дози (преднізолон 7,5 мг/д) та частіше було хронічним порівняно з більш старшими пацієнтами, то в проспективному дослідженні L. Innala та співавт. [14] саме пацієнти з РА з початком у літньому віці більш часто лікувалися ГК. У літніх пацієнтів на тлі лікування НПЗП частіше було зареєстровано ураження нирок, шлунково-кишкового тракту [29], а на тлі лікування преднізолоном у дозі ≥ 5 мг/д — частіше ризики інфекцій (туберкульозу, оперізуючого герпесу) [30, 31]. Вплив ГК на мінеральну щільність кісткової тканини був однаковим у молодих та літніх пацієнтів з РА [28].

Недавнє дослідження М. Voers та співавт. [32], у якому оцінювали ефективність і безпеку додавання 5 мг/д преднізолону до стандартної терапії пацієнтів літнього віку з РА (віком 65+), надало значні обнадійливі дані щодо тривалого застосування малих доз ГК. Дослідники рандомізували 451 пацієнта (1 : 1) для отримання преднізолону (5 мг/д) або плацебо протягом 2 років. Припинення лікування було подібним в обох групах через побічні ефекти (обидві 14 %) та активне захворювання (3 проти 4 %). При прийомі преднізоло-

ну активність захворювання була нижчою на 0,37 бала, а прогресування ураження суглобів — на 1,7 бала. Найпоширенішими побічними ефектами були легкі (41 %) або помірні (56 %) несерйозні інфекції, без чітких відмінностей між групами. Під час випробування симптоматичні та безсимптомні переломи виникали з дещо вищою частотою в групі преднізолону, але частота нових компресійних переломів істотно не відрізнялася. Інші побічні ефекти спостерігалися рідко, без істотних відмінностей, а скарги на екхімози, гематоми та атрофію шкіри переважно спостерігалися в групі преднізолону (28 проти 3). Збільшення маси тіла спостерігалося рідко, а про надниркову недостатність не повідомлялося. Це дослідження додає вагомий докази на підтримку клінічної практики, а не рекомендацій: додатковий тривалий прийом преднізолону у дозі 5 мг/д протягом 2 років у пацієнтів з РА є ефективним та доволі безпечним. При належному моніторингу, профілактиці та лікуванні шкідливих ефектів, особливо інфекцій і втрати кісткової маси, титрування ГК до дози ≤ 5 мг/д дозволить оптимально пригнітити активність захворювання.

Починаючи базисну терапію ХМПРП у пацієнтів з РА з початком у літньому віці, слід мати на увазі супутню поліпрагмацію, зміну у фармакокінетиці та фармакодинаміці препаратів в осіб літнього віку та наявність супутніх захворювань.

Гідроксихлорохін (ГХХ) знайшов широке застосування в лікуванні РА та інших ревматичних захворювань. У метааналізі, який мав на меті дослідити використання ГХХ у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, як-от РА, системний червоний вовчак і вовчаковий нефрит, було повідомлено про зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань у користувачів ГХХ [33]. Крім того, лікування ГХХ у пацієнтів з РА було пов'язане з поліпшенням метаболічного профілю та зниженням частоти серцево-судинних подій, зниженням ризику розвитку діабету та зниженням частоти хронічної хвороби нирок порівняно з тими, хто його не застосовує [33]. Щодо ризику ретинопатії, пов'язаної з ГХХ, то її кумулятивна частота становить 2,5 і 8,6 % через 10 і 15 років відповідно. Крім того, цей побічний ефект залежить від дози — ризик розвитку ретинопатії середнього та тяжкого ступеня через 15 років становив 5,9 % для дози ГХХ ≥ 6 мг/кг, 2,4 % — для 5–6 мг/кг та 1,1 % — для < 5 мг/кг [34]. Відповідно, усім літнім пацієнтам необхідний огляд офтальмолога, перш ніж розглядати ГХХ. ГХХ був найбільш часто вживаним ХМПРП у пацієнтів з РА з початком у літньому віці (74,96 %) порівняно з пацієнтами з РА з початком у молодому віці (72,11 %), тоді як метотрексат (МТК), сульфасалазин та азатіоприн частіше використовувалися у пацієнтів з РА з початком у молодому віці [35]. Лефлуномід показав однакову частоту використання в групах пацієнтів з РА з початком у літньому та молодому віці [35].

МТК часто обирають як початковий ХМПРП приблизно у 86 % пацієнтів з РА з початком у літньому віці, але порівняно з молодією популяцією — рідше [8,

14], дозування також було нижчим, ніж у молодших пацієнтів, середня щотижнева доза МТК 11,25 проти 16,25 мг [36]. Більш низькі дози МТК у літніх пацієнтів можна пояснити зниженою функцією нирок, порушеною функцією печінки, зниженою толерантністю до МТК через супутні захворювання або побічні ефекти. Але шлунково-кишкові побічні ефекти, пов'язані з прийомом МТК, не посилюються у пацієнтів з РА з початком у літньому віці, а нудота та блювання спостерігаються рідше, ніж у молодих пацієнтів [37]. Популяційне дослідження в Канаді виявило, що збільшення віку пов'язане з більшою ймовірністю припинення прийому МТК у пацієнтів із нещодавно діагнованим РА [38].

Хоча підвищення МТК до максимально допустимої дози є ключовим компонентом стратегії лікування до цілі (Т2Т), що призводить до кращих результатів у літніх пацієнтів, Т. Sugihara та співавт. [39] дійшли висновку, що МТК-наївні пацієнти з РА з початком у літньому віці можуть досягти клінічної ремісії та нормальної фізичної функції протягом 3 років, дотримуючись стратегії Т2Т, спрямованої на низьку активність захворювання, з більш низькими дозами МТК.

Великим проривом у лікуванні РА стала поява біологічних ХМППРП (бХМППРП) і таргетних синтетичних ХМППРП (тсХМППРП). Варто зазначити, що наявні дані літератури свідчать про те, що пацієнти з РА з початком у літньому віці отримують бХМППРП рідше, ніж пацієнти з РА з початком у молодому віці, включно з інгібіторами фактору некрозу пухлини (іФНП) та іншими біологічними препаратами [8]. Враховуючи, що літній вік є суттєвим фактором ризику інфекційних захворювань і серйозних побічних ефектів, це часто змушує лікарів бути обережними щодо використання б/тсХМППРП у цієї категорії пацієнтів. Але слід зазначити, що втручання Т2Т з використанням ХМППРП для РА з початком у літньому віці має прийнятний профіль безпеки [39]. Лікарям завжди потрібно збалансувати переваги та ризики інтенсифікації лікування для літніх пацієнтів.

Дані реальної клінічної практики свідчать про те, що ефективність іФНП у літніх пацієнтів подібна до такої у молодих пацієнтів, особливо щодо клінічної відповіді, хоча функціональні показники можуть відрізнятися через супутні захворювання та наявність остеоартриту [40]. Post-hoc аналізи РКД показали ефективність іФНП (етанерцепт, інфліксимаб або адаліумаб) у пацієнтів літнього віку з РА з початком у молодому віці [41]. Однак порівняння прийому іФНП та інгібіторів інтерлейкіну-6 (іІЛ-6) у пацієнтів із РА з початком у літньому віці в когортному дослідженні ANSWER продемонструвало, що загальне припинення прийому препарату було значно нижчим для іІЛ-6 порівняно з іФНП через неефективність останнього, хоча частота побічних ефектів і частота досягнення ремісії була однаковою в обох групах [42]. Причини цих відмінностей між двома віковими групами не зовсім зрозумілі, але одне дослідження [43] показало, що пацієнти з РА з початком у літньому віці мали вищі рівні ІЛ-6, ніж

ФНП-альфа, порівняно з пацієнтами з РА з початком у молодому віці.

Ефективність тоцилізумабу (ТЦЗ) є дещо нижчою у пацієнтів літнього віку з РА порівняно з молодшою популяцією [44]. Ретроспективне дослідження серед 222 пацієнтів з РА з початком у літньому віці, які отримували лікування ТЦЗ, показало, що у пацієнтів старше за 65 років відсоток ремісії та хорошої клінічної відповіді EULAR були значно нижчими порівняно з молодшими пацієнтами (27,8 проти 45,6 % ($p = 0,02$) та 40,7 проти 61,0 % ($p < 0,01$)) [44].

Що стосується ритуксимабу (РТК), то через 24 місяці терапії не було виявлено вірогідних відмінностей між групами щодо частоти припинення прийому РТК (36,1 %, якщо вік хворих був < 50 років, 32,6 %, якщо вік пацієнтів становив 50–64 роки, 34,5 %, якщо вік був 65–74 роки, і 32,5 %, якщо вік був > 75 років) [45]. Причини припинення (неефективність, побічні явища) були однакові в усіх чотирьох групах. Пацієнти віком 65–75 років мали більшу ймовірність отримати хорошу відповідь на лікування, ніж особи, які не відповіли на першому році спостереження, та пацієнти віком ≥ 75 років. Після шостого місяця зниження показника DAS28 було менш вираженим у популяції віком > 75 років, ніж у групі віком < 50 років [45].

Проспективне когортне дослідження з використанням японського реєстру РА не виявило вірогідних відмінностей частоти тяжких інфекцій між використанням ТЦЗ і іФНП, крім дещо нижчої для етанерцепту [46]. Однак на тлі РТК інфекції спостерігали частіше в осіб літнього віку [45]. Імовірно, що специфічні для пацієнта фактори ризику, зокрема супутні захворювання, можуть мати більш значний вплив на ризик тяжкої інфекції, ніж вибір бХМППРП між іФНП та іІЛ-6. Крім того, метааналіз західних обсерваційних досліджень не показав суттєвих змін у ризику загального злоякісного новоутворення у пацієнтів, які отримували іФНП [47].

Щодо пероральних інгібіторів янус-кінази (іЯК), а саме тофацитинібу та барицитинібу, наявні дані свідчать про те, що їх ефективність у літніх популяціях подібна до такої в молодших популяціях [48], але міркування щодо безпеки відрізняються. У клінічних контрольованих дослідженнях тофацитиніб і барицитиніб асоціювалися з чисельно вищими показниками серйозних інфекцій і оперізуючого герпесу у літніх пацієнтів з РА порівняно з молодшими пацієнтами [49, 50]. Нещодавно опубліковане дослідження ORAL Surveillance [51] показало, що застосування тофацитинібу у пацієнтів старше від 50 років, курців і тих, хто має принаймні один серцево-судинний фактор ризику, призвело до збільшення частоти побічних ефектів, як-от серйозні несприятливі серцево-судинні події та злоякісні новоутворення, порівняно з іФНП. Тож іЯК можуть стати дійсною альтернативою для пацієнтів, які мають множинні невдачі лікування, оскільки вони мають механізми дії проти більшої кількості цитокінів.

Дані великого японського реєстру 7183 пацієнтів з РА, з яких 2815 (39,2 %) були ідентифіковані як РА з

початком у літньому віці, не виявили істотної різниці в клінічному поліпшенні через 48 тижнів між пацієнтами з РА з початком у літньому та молодому віці, які розпочали б/тсХМПРП [42]. Однак частка пацієнтів, які отримували бХМПРП, була нижчою серед пацієнтів з РА з початком у літньому віці порівняно з молодими пацієнтами (18,3 проти 28,0 %, $p < 0,001$). Було проведено порівняння найбільш застосовуваних ХМПРП серед пацієнтів з РА з початком у літньому та молодому віці: найбільш часто застосовуваним ХМПРП у пацієнтів з РА з початком у літньому віці був абатацепт (29 %), а у молодих — ТЦЗ (23 %), призначення іФНП було приблизно однаковим, найменш призначеними були іЯК (3 проти 6 %) [42]. Неефективність препаратів та припинення лікування через небажані явища були подібними між пацієнтами молодого та старшого віку.

Висновки

Провівши аналіз літературних джерел, можна дійти висновків, що РА з початком у літньому віці та РА з початком у молодому віці є різними підтипами одного захворювання. РА, який починається у літньому віці, відрізняється статевим розподілом, клінічними ознаками, лабораторними маркерами та даними інструментальних досліджень. У хворих з початком захворювання у літньому віці спостерігається більш рівномірний розподіл за статтю, частіше гострий початок захворювання з конституційними симптомами, більш часте ураження великих суглобів, більш високі рівні ШОЕ та СРБ, менша частота позитивного РФ та вищі титри анти-ССР. Також характерною ознакою є раннє ерозивне ураження кісток, незважаючи на лікування та низьку активність, та більш інтенсивне запалення суглобів за даними УЗД. Крім того, за даними вивченої літератури, РА з початком у літньому віці має три різні клінічні варіанти перебігу, що, на нашу думку, вимагає ретельної диференційної діагностики, зокрема з РПМ. За нашими власними клінічними спостереженнями, саме з цим захворюванням доводиться проводити диференційну діагностику найчастіше. На нашу думку, також слід брати до уваги значну поширеність коморбідних станів у пацієнтів з РА з початком у літньому віці — серцево-судинних захворювань, остеоартриту та остеопорозу.

Досі тривають суперечки щодо менеджменту пацієнтів з РА з початком у літньому віці. За оглянутими літературними джерелами нами зроблені висновки, що підхід до лікування літніх пацієнтів з РА збігається з таким у молодих пацієнтів, лікування Т2Т має кращі наслідки і для літніх хворих. Дослідження показали, що лікування літніх пацієнтів з РА часто є незадовільним у поточній клінічній практиці. Такі особи частіше та триваліше приймають ГК та НПЗП, рідше ХМПРП. Переважним препаратом для використання був МТК з нижчим дозуванням порівняно з молодими пацієнтами, серед бХМПРП переважав абатацепт. Ми вважаємо, що це можна пояснити декількома факторами, зокрема відсутністю надійних доказів, занепокоєнням щодо можливих побічних ефектів, наявністю

супутніх захворювань, поліпрагмацією та когнітивною дисфункцією у літніх пацієнтів. бХМПРП мали подібну ефективність та переносимість у пацієнтів з РА з початком у літньому віці порівняно з пацієнтами з РА з початком у молодому віці, за винятком РТК, на тлі якого інфекційні ускладнення зустрічалися частіше. Великі дослідження висловлюють занепокоєння щодо серцево-судинних ускладнень у літніх пацієнтів на тлі лікування іЯК. І хоча окремих рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів не наведено, використання загальних рекомендацій є оптимальним.

Визнання цих відмінностей у характері хвороби є важливим для ранньої діагностики, своєчасного втручання та персоналізованих стратегій лікування, гарантує, що пацієнти, незалежно від того, молоді вони чи похилого віку, отримають найбільш ефективну та адаптовану допомогу відповідно до їхніх коморбідних станів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при написанні даної статті.

Внесок кожного автора. Єгудіна Є.Д. — концепція та дизайн дослідження; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; Трипілка С.А. — концепція та дизайн дослідження; збір даних; аналіз та інтерпретація даних; редагування статті.

Список літератури

1. Kobak S., Bes C. An autumn tale: Geriatric rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2018. 10(1). 3-11. doi: 10.1177/1759720X17740075.
2. Uchiyama S., Takanashi S.M., Gono T., Kaneko Y., Takeuchi T., Kuwana M. Should we reconsider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an ageing society? *Mod. Rheumatol.* 2022. 32(2). 323-329. doi: 10.1093/mr/roab013.
3. Pavlov-Dolijanovic S., Bogojevic M., Nozica-Radulovic T., Radunovic G., Mujovic N. Elderly-onset rheumatoid arthritis: characteristics and treatment options. *Medicine.* 2023. 59(10). 1878. doi: 10.3390/medicina59101878.
4. Rasch E.K., Hirsch R., Paulose-Ram R. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum.* 2003. 48. 917-926.
5. Ke Y., Dai X., Xu D. et al. Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: Does the Age of Onset Matter? A Comparative Study From a Single Center in China. *Rheumatol. Ther.* 2021. 8(1). 243-254. doi: 10.1007/s40744-020-00267-8.
6. Corrigan A.B., Robinson R.G., Terenty T.R., Dick-Smith J.B., Walters D. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br. Med. J.* 1974. 1(5905). 444-6. doi: 10.1136/bmj.1.5905.444.
7. Shiozawa K., Tanaka Y., Imura S. et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis: ageing as an independent marker for better joint prognosis. *Japanese Journal of Rheumatology.* 1997. 7. 103-114. <https://doi.org/10.1007/BF03041300>.

8. Targońska-Stepniak B., Grzechnik K., Kolarz K., Gagol D., Majdan M. Systemic Inflammatory Parameters in Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Young-Onset Rheumatoid Arthritis (YORA) — An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2021. 10(6). 1204. doi: 10.3390/jcm10061204.
9. Nilsson J., Andersson M.L.E., Hafström I. et al. Influence of Age and Sex on Disease Course and Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021. 13. 123-138. doi: 10.2147/OARRR.S306378.
10. Soubrier M., Mathieu S., Payet S., Dubost J.J., Ristori J.M. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine.* 2010. 77(4). 290-296. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.004.
11. Murata K., Ito H., Hashimoto M. et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019. 22(6). 1084-1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428.
12. Romão V.C., Humby F., Kelly S. et al. Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020. 50(4). 735-743. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.018.
13. Nishimura K., Sugiyama D., Kogata Y. et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2007. 146(11). 797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
14. Innala L., Berglin E., Möller B. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2014. 16(2). R94. doi: 10.1186/ar4540.
15. Radu A.F., Bungau S.G. Nanomedical approaches in the realm of rheumatoid arthritis. *Ageing Res. Rev.* 2023. 87. 101927. doi: 10.1016/j.arr.2023.101927.
16. Nawata M., Someya K., Kosaka S. et al. Usefulness of ultrasound as a predictor of elderly-onset rheumatoid arthritis with polymyalgia rheumatica-like onset. *Mod. Rheumatol.* 2023. 33(2). 318-322. doi: 10.1093/mr/roac024.
17. Origuchi T., Arima K., Umeda M. et al. Clinical outcomes in the first year of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome. *Mod. Rheumatol.* 2017. 27(1). 150-154. doi: 10.1080/14397595.2016.1192744.
18. Balsa A., Lojo-Oliveira L., Alperi-López M. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2019. 15(2). 102-108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002.
19. Ramos A.L., Redeker I., Hoffmann F., Callhoff J., Zink A., Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *The Journal of Rheumatology* January. 2019. *Jrheum.* 180668; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180668>.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005. 32(3). 435-42.
21. Franklin J., Lunt M., Bunn D., Symmons D., Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. 66(3). 308-12. doi: 10.1136/ard.2006.057265.
22. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002. 46(9). 2287-93. doi: 10.1002/art.10524.
23. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013. 65(3). 353-6. doi: 10.1002/acr.21812.
24. Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M.E., et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(6). 1754-64. doi: 10.1002/art.22600.
25. Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010. 62(6). 1583-1591. doi: 10.1002/art.27405.
26. Parikh-Patel A., White R.H., Allen M., Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control.* 2009. 20(6). 1001-10. doi: 10.1007/s10552-009-9298-y.
27. Smolen J.S., Landewé 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). 685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
28. Palmowski A., Boyadzhieva Z., Nielsen S.M. et al. Sex and age do not modify the association between glucocorticoids and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 2023. 25(1). 98. doi: 10.1186/s13075-023-03083-x.
29. Monteiro C., Silvestre S., Duarte A.P., Alves G. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2022. 19(6). 3541. doi: 10.3390/ijerph19063541.
30. Lim C.H., Chen H.-H., Chen Y.-H. et al. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: a 15-year real world experience in Taiwan. *PLoS One.* 2017. 12. e0178035. doi: 10.1371/journal.pone.0178035.
31. Kawashima H., Kagami S., Kashiwakuma D. et al. Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2017. 37. 369-76. doi: 10.1007/s00296-016-3631-z.
32. Boers M., Hartman L., Opris-Belinski D. et al. GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone

lone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022. 81(7). 925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957.

33. Rempenault C., Combe B., Barnetche T. et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018. 77(1). 98-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.

34. Melles R.D., Jorge A.M., Marmor M.F. et al. Hydroxychloroquine Dose and Risk for Incident Retinopathy: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2023. 176(2). 166-173. doi: 10.7326/M22-2453.

35. Won S., Cho S.K., Kim D. et al. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. *Rheumatol. Int.* 2018. 38(4). 649-656. doi: 10.1007/s00296-017-3925-9.

36. Tutuncu Z., Reed G., Kremer J., Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann. Rheum. Dis.* 2006. 65(9). 1226-1229. doi: 10.1136/ard.2005.051144.

37. Bayrak E.D., Aktas I. Efficacy and gastrointestinal tolerability of methotrexate in late-onset rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study. *Egypt Rheumatol. Rehabil.* 2023. 50(1). 8. doi: 10.1186/s43166-023-00178-w.

38. Bernatsky S., Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: Analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging.* 2008. 25(10). 879-884. doi: 10.2165/00002512-200825100-00007.

39. Sugihara T., Ishizaki, T., Onoguchi W. et al. Effectiveness and safety of treat-to-target strategy in elderly-onset rheumatoid arthritis: A 3-year prospective observational study. *Rheumatology.* 2021. 60(9). 4252-4261. doi: 10.1093/rheumatology/keaa922.

40. Radovits B.J., Kievit W., Fransen J. et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009. 68(9). 1470-1473. doi: 10.1136/ard.2008.094730.

41. Sugihara T., Harigai M. Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging.* 2016. 33. 97-107. doi: 10.1007/s40266-015-0341-2.

42. Jinno S., Onishi A., Dubreuil M. et al. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between elderly-onset and young-onset RA patients: The ANSWER co-

hort study. *Rheumatol. Int.* 2020. 40(12). 1987-1995. doi: 10.1007/s00296-020-04660-y.

43. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease. *Gerontology.* 2009. 55(3). 250-258. doi: 10.1159/000164393.

44. Pers Y.M., Schaub R., Constant E. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine.* 2015. 82(1). 25-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.010.

45. Payet S., Soubrier M., Perrodeau E. et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2014. 66(9). 1289-95. doi: 10.1002/acr.22314.

46. Sakai R., Cho S.K., Nanki T. et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: Results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res. Ther.* 2015. 17(1). 74. doi: 10.1186/s13075-015-0583-8.

47. Mariette X., Matucci-Cerinic M., Pavelka K. et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70. 1895-1904. doi: 10.1136/ard.2010.149419.

48. Novella-Navarro M., Balsa A. Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis in Older Adults: Implications of Ageing for Managing Patients. *Drugs Aging.* 2022. 39(11). 841-849. doi: 10.1007/s40266-022-00976-5.

49. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L., Mebus C.A., Terry K.K., Biswas P., Jones T.V. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017. 35(3). 390-400. PMID: 28079500.

50. Fleischmann R., Alam J., Arora V., Bradley, J., Schlichting D.E., Muram D., Smolen J.S. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2017. 3(2). e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546.

51. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R. et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2022. 386(4). 316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 15.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2024 ■

Information about authors

Yelyzaveta Yehudina, MD, PhD in medicine, Professor, Rheumatologist of the Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Svitlana Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate Professor, Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

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. Yehudina Ye.D. — research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article; Trypilka S.A. — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, editing the article.

Ye.D. Yehudina¹, S.A. Trypilka²

¹*Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine*

²*Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine*

Elderly-onset rheumatoid arthritis — clinical findings and treatment features (systematic literature review)

Abstract. *Background.* Elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) is characterized by the disease onset after 60 years. Given the importance of the global increase in the proportion of older people in the population and the potential consequences, the problem of diagnosis and treatment of EORA is quite relevant. *Purpose:* to analyze the current literature data on the peculiarities of the clinical picture, differential diagnosis, and treatment of patients with EORA, taking into account comorbidity. *Materials and methods.* An analytical review of literature data was conducted using information analysis of the databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar for the period 2013–2023, but it did not exclude key works that were published earlier, using the keywords “elderly-onset rheumatoid arthritis”, “rheumatoid arthritis”, “diagnosis”, “treatment”, “prognosis”. *Results.* A review of the literature demonstrated that while previous studies have mainly argued that EORA is a milder form of the disease with a favorable prognosis, recent studies have shown greater disease activity and severity, as well as worse clinical, functional, and radiological outcomes.

Despite recent advances in the understanding of RA pathogenesis and new treatment strategies, there is still controversy regarding the management of EORA patients. Clinical practice shows that most patients with EORA are prescribed purely nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and glucocorticoids (GC) without the addition of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Real-world data have demonstrated that the treatment of elderly patients with RA is often unsatisfactory due to concerns about the possible side effects of DMARD, the presence of comorbidities, polypharmacy, and cognitive dysfunction in elderly patients. *Conclusions.* EORA presents a unique clinical profile, such patients require individualized treatment strategies, mandatory addition or switch to DMARD based on disease activity, comorbidities, and safety considerations to optimize treatment outcomes and minimize GC and NSAIDs intake, thereby improving the quality of treatment of elderly patients.

Keywords: elderly-onset rheumatoid arthritis; rheumatoid arthritis; diagnosis; treatment; prognosis

Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



Лінійка ТЕРАФЛЕКС: подвійна дія* для суглобів та хребта



**Знеболювання
+ Відновлення**

Відновлення

- ✓ перший зареєстрований комбінований хондропротектор в Україні**
- ✓ у формі капсул
- ✓ складові ефективно стимулюють синтез колагену та інших компонентів сполучної тканини

* Зменшення болю і позитивний вплив на структуру хрящової тканини.

** Дата першої реєстрації в Україні — лютий 2003 року.

Реклама лікарського засобу, призначена для використання на семінарах з медичної тематики. Терафлекс®: № UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс®: № UA/4142/01/01 від 22.12.2020. ТОВ «Байєр», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00