

АНОТАЦІЯ

Цимбалюк Т.С. Вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби») – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню впливу симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на перебіг остеоартрозу колінних суглобів та хребта у хворих з супутнім ожирінням, гіперурикемією та зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини.

В дослідження, яке тривало з 2016 по 2019 рр., було включено 134 пацієнти (88 жінок, 46 чоловіків) віком від 30 до 80 років. Всі хворі були розділені на 3 групи, в залежності від проведеної терапії. Пацієнти I групи приймали діацереїн, II групи – глюкозамін сульфат, III групи – фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру. Також пацієнтів було розподілено на групи в залежності від ожиріння, наявності гіперурикемії та мінеральної щільності кісткової тканини.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутнім ожирінням, гіперурикемією та зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини шляхом диференційованого застосування симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості перебігу суглобового синдрому при остеоартрозі колінних суглобів та хребта у хворих з супутньої патологією.
2. Визначити вплив симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на перебіг остеоартрозу, біль, якість життя, функціональний та психоемоційний стан хворого.
3. Оцінити ефективність діацереїну, глюкозаміну сульфату та екстракту кореня імбиру у хворих на остеоартроз колінних суглобів і хребта та їх вплив на

показники пуринового вуглеводного, ліпідного обмінів, імунологічного стану, запального процесу.

4. Вивчити вплив діацерейну, глюкозаміну сульфату та екстракту кореня імбиру на мінеральну щільність кісткової тканини та динаміку суглобового синдрому.
5. Визначити диференційований підхід до лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з ожирінням, гіперурикемією та зниженою мінеральною щільністю кісток, на підставі отриманих при динамічному спостереженні даних.

Об'єкт дослідження: остеоартроз колінних суглобів, остеоартроз хребта, ожиріння, гіперурикемія, мінеральна щільність кісткової тканини.

Предмет дослідження: клінічні особливості суглобового синдрому у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з ожирінням, гіперурикемією, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, ефективність симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів, у лікуванні хворих на остеоартроз із супутньою патологією, їх плейотропні ефекти, вплив на показники запального процесу, імуного стану, пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів.

В ході дослідження використовувалися такі методи: загальноклінічні (збір скарг та анамнезу захворювання, фізикальне обстеження хворих, оцінка їх суглобового стану); анкетні дані (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників); лабораторні показники пуринового, ліпідного та вуглеводного обмінів; рівень IL-1 β , NO, IGF-1, СРБ, ШОЕ; інструментальні дослідження (рентгенологічне дослідження суглобів та хребта, ультразвукова денситометрія, вимірювання артеріального тиску, ЕКГ, індекс маси тіла, УЗД органів черевної порожнини та нирок), методи біомедичної статистики.

Інтенсивність больового синдрому визначалася за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ). Тяжкість гонартрозу оцінювалася за допомогою альго-функціонального індексу Лекена. Оцінка інтенсивності болю, функціонального стану колінних суглобів та ефективності проведеного лікування проводилась за допомогою індексу WOMAC. Для оцінки психоемоційного стану пацієнта використовували опитувальник Мак-Гілла, який дає якісну характеристику болю в нижній частині спини (на емоційному, сенсорному рівні та по

інтенсивності). Порушення життєдіяльності у хворих з болем в нижній частині спини визначалося за допомогою опитувальника Роланда-Морріса. Опитувальник Освестрі використовувався при хронічному і рецидивуючому болю в спині і надав можливість оцінити в балах вплив болю на можливість самообслуговування, суспільне життя, сон, ходьбу, переміщення у просторі, знатність піднімати важкі предмети, довготривало стояти і сидіти.

На етапі відбору всім пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів, а за допомогою класифікації J.H. Kellgren та J.S. Lawrence визначали стадію ураження колінних суглобів. Також проводилося рентгенологічне дослідження хребта, для діагностики порушень постави, спондилоартритів та інших дегенеративних захворювань хребта, наслідків травм. Стан кісткової тканини пацієнтам оцінювали за допомогою методу ультразвукової денситометрії променевої кістки.

Для статистичної обробки даних використовувалася програма для роботи з електронними таблицями «Microsoft Excel 2013» (Microsoft) та комп'ютерна програма для статистичного аналізу та обробки даних «SPSS Statistics trial version» (IBM, США).

В ході дослідження, на основі клініко-лабораторних даних, було виявлено особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів та хребта у хворих з ожирінням та гіперурикемією, а саме: інтенсивніший біль, скутість та обмеження функціональної активності за даними опитувальників ($p < 0,05$), активніший запальний процес (більш високий рівень СРБ, ШОЕ, NO, IL -1) ($p < 0,05$). Був виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між показником ІМТ та рентгенологічною стадією ($r = 0,567$, $p < 0,0001$). До того ж гіршою була динаміка лікування у пацієнтів з ОА, ожирінням та гіперурикемією, порівняно з хворими на ОА, що мали нормальну вагу та рівень сечової кислоти.

Вперше на основі комплексного клініко-функціонального та інструментального обстеження досліджено та проаналізовано особливості перебігу остеоартрозу колінних суглобів та хребта у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини. Доведено, що зниження МЩКТ супроводжується збільшенням важкості

перебігу ОА: більш тяжким ураженням колінних суглобів за рентгенологічними ознаками, вищим рівнем болю за показником ВАШ в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, скутості та зниженням показників функціональної активності за даними опитувальника WOMAC ($p < 0,05$), а також значно погіршенням психоемоційного стану, якості життя та життєдіяльності за даними опитувальників Освестрі, Роланда-Морріса та Мак-Гілла ($p < 0,05$), активністю запального процесу (за даними показників ШОЕ, СРБ, IL-1, NO, IGF-1) ($p < 0,05$). Зниження мінеральної щільності кісткової тканини погіршує динаміку лікування пацієнтів з остеоартрозом, за даними опитувальників, імунологічних та неспецифічних показників запалення.

Показано, що пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів та ураженням хребта порівняно з особами без ураження хребта, мали більш тяжкий перебіг захворювання: інтенсивніший біль, скутість та зниження показників функціональної активності, за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена ($p < 0,05$). Спостерігалось більш тяжке ураження суглобів, враховуючи рентгенологічну стадію, активніший запальний процес (за даними показників ШОЕ, СРБ, IL-1 та NO), а також значно нижчі показники МЦКТ в порівнянні з особами, що мали лише гонартроз без ураження хребта ($p < 0,05$). У пацієнтів, що страждали на остеоартроз колінних суглобів та хребта, перебіг захворювання та динаміка лікування діацерейном була гіршою порівняно з особами без ураження хребта.

Був оцінений вплив симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів (діацерейну, глюкозаміну сульфату, екстракту кореня імбиру) на показники запального процесу (ШОЕ, СРБ), рівні IL-1 β , IGF-1, NO, показники обміну речовин (рівень сечової кислоти, ліпідний, вуглеводний, печінкові маркери), а також мінеральну щільність кісткової тканини.

Встановлено достовірну клінічну ефективність діацерейну, що проявилась в зниженні больових відчуттів, скутості та обмеження функціональної активності, за показниками опитувальників ВАШ, Лекена та WOMAC ($p < 0,05$). Під впливом лікування спостерігалось зниження NO, IL-1, СРБ, ШОЕ, сечової кислоти ($p = 0,001$) та глюкози ($p = 0,001$), а також підвищення МЦКТ ($p = 0,001$) та IGF-1, що свідчить

про виражений протизапальний ефект ($p < 0,05$); таким чином обґрунтовано доцільність та доведено ефективність застосування діацереїну у хворих на ОА із гіперурикемією та зниженням МЦКТ і порушенням толерантності до глюкози.

Доведено більшу ефективність застосування глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів у хворих із супутнім ураженням хребта. Було виявлено виражений терапевтичний ефект препарату: зниження болю за шкалою ВАШ та альгофункціональними індексами WOMAC і Лекена ($p < 0,05$). Глюкозамін сульфат проявив високу ефективність в лікуванні болю в нижній частині спини: зменшилась інтенсивність больових відчуттів, покращилась якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність пацієнтів, за даними опитувальників Освестрі, Роланда-Морріса та Мак-Гілла ($p < 0,05$). В процесі лікування глюкозаміну сульфатом виявлено виражений протизапальний ефект (за показниками СРБ, ІЛ-1, NO), а також анаболічний ефект (за рівнем IGF-1) ($p < 0,05$).

Було встановлено ефективність екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих із остеоартрозом колінних суглобів та хребта на тлі ожиріння та дисліпідемії: зменшення інтенсивності болю, скутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів за показниками опитувальників ВАШ, WOMAC, Лекена, Освестрі, Роланда-Морріса та Мак-Гілла ($p < 0,05$). Проведена терапія показала виражений протизапальний ефект – зниження показників СРБ та ШОЕ, а також прозапальних цитокінів ІЛ-1 та NO ($p < 0,05$), а також істотний позитивний вплив на екстракту кореня імбиру на ліпідний обмін (статистично значиме зниження холестерину в крові) ($p = 0,001$) та зниження ваги пацієнтів ($p = 0,001$).

Оцінивши ефективність трьох препаратів (діацереїну, глюкозамін сульфату, екстракту кореня імбиру) було встановлено, що в лікуванні гонартрозу найбільш ефективним був діацереїн, в тому числі у пацієнтів з ожирінням. Проте в лікуванні болю в нижній частині спини ефективність діацереїну була незначною, порівняно з екстрактом кореня імбиру, а особливо глюкозаміну сульфату.

Отримані результати дослідження дозволили висвітлити теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання з диференційованого

призначення симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними супутніми станами та захворюваннями .

Практичні рекомендації:

1. Рекомендовано визначення мінеральної щільності кісткової тканини та рівня сечової кислоти сироватки крові з метою диференційованого вибору лікування у всіх хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта.

2. У хворих на ОА з остеопенією (Т-індекс -1,00 – -2,5) слід рекомендувати діацереїн в якості монотерапії, у дозі 50 мг 2 рази на добу протягом 6-ти місяців в комплексі з дієтичними рекомендаціями та дозованими фізичними навантаженнями для корекції МЩКТ, а хворим з остеопорозом (Т-індекс < -2,5) бажано включати в терапію класичні антиостеопоротичні препарати.

3. У пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів та хребта із супутньою гіперурикемією рекомендовано застосовувати діацереїн у дозі 50 мг 2 рази на добу протягом 6-ти місяців, в якості препарату, що здатний нормалізувати рівень сечової кислоти.

4. Рекомендовано використовувати глюкозаміну сульфат протягом перших 2-х місяців у дозі 400 мг тричі на тиждень внутрішньом'язово, а впродовж наступних 4-х місяців по 1500 мг у формі саше 1 раз на добу у хворих на ОА колінних суглобів та хребта для лікування болю в нижній частині спини.

5. У пацієнтів на ОА колінних суглобів та хребта з супутнім ожирінням, рекомендована терапія екстрактом кореня імбиру у дозі 300 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців, що дозволяє покращувати стан ліпідного обміну та сприяє зменшенню ваги тіла.

Ключові слова: остеоартроз, супутні захворювання, ожиріння, гіперурикемія, мінеральна щільність кісткової тканини, симптоматичні повільної дії протизапальні препарати, діацереїн, глюкозамін сульфат, екстракт кореня імбиру.

ABSTRACT

Tsybaliuk T.S. Study of the effectiveness of symptomatic slow action anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis of knee and spine with concomitant diseases. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Philosophy Doctor in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty "Internal diseases") - Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation work is devoted to a complex study of the influence of symptomatic slow action anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis (OA) of the knee joints and spine in patients with concomitant obesity, hyperuricemia and low bone mineral density.

The study, which lasted from 2016 to 2019, included 134 patients (88 women, 46 men) aged 30 to 80 years. All patients were divided into 3 groups, depending on the therapy. Group I patients received diacerein, group II - glucosamine sulfate, group III - phytopreparation of standardized ginger root extract. Patients were also divided into groups according to obesity, hyperuricemia, and bone mineral density (BMD).

The aim of the study: to increase the effectiveness of treatment of patients with OA of the knee and spine with concomitant obesity, hyperuricemia and low bone mineral density through the differentiated use of symptomatic slow-acting anti-inflammatory drugs.

Objectives of the study:

1. To investigate the features of the joint syndrome in OA of knee joints and spine in patients with concomitant pathology.
2. To determine the effect of symptomatic slow action anti-inflammatory drugs on the course of OA, pain, quality of life, functional and psycho-emotional state of the patient.
3. To evaluate the effectiveness of diacerein, glucosamine sulfate and ginger root extract in patients with OA of knee joints and spine and their impact on purine carbohydrate, lipid metabolism, immunological status, inflammation.
4. To study the effect of diacerein, glucosamine sulfate and ginger root extract on bone mineral density and the dynamics of the joint syndrome.

5. To determine a differentiated approach to the treatment of patients with OA of the knee and spine with obesity, hyperuricemia and low bone mineral density, based on the data obtained from dynamic observation.

Object of study: osteoarthritis of the knee joints, osteoarthritis of the spine, obesity, hyperuricemia, bone mineral density.

Subject of research: clinical features of the joint syndrome in patients with OA of knee and spine with obesity, hyperuricemia, decreased bone mineral density, the effectiveness of symptomatic slow action anti-inflammatory drugs in the treatment of patients with osteoarthritis with concomitant pathology, their concomitant pathology process, immune status, purine, carbohydrate, lipid metabolism.

The following methods were used in the study: general clinical (collection of complaints and medical history, physical examination of patients, assessment of their joint condition); personal data (filling in adapted questionnaires by patients); laboratory indicators of purine, lipid and carbohydrate metabolism; level of IL-1 β , NO, IGF-1, CRP, ESR; instrumental studies (X-ray examination of joints and spine, ultrasound densitometry, blood pressure measurement, ECG, body mass index, ultrasound of the abdominal cavity and kidneys), methods of biomedical statistics.

The intensity of the pain syndrome was determined using a visual analog scale of pain (VAS). The severity of gonarthrosis was assessed using the Leken index. Evaluation of pain intensity, functional condition of knee joints and effectiveness of treatment was performed by calculating the WOMAC index. To assess the patient's psycho-emotional state, the McGill questionnaire was used, which gives a qualitative description of lower back pain (emotional, sensory level and intensity). Violation of vital functions in patients with lower back pain was determined using the Roland-Morris questionnaire. The Oswestry questionnaire was used for chronic and recurrent back pain and provided an opportunity to assess the impact of pain on self-care, social life, sleep, walking, moving in space, nobility to lift heavy objects, long standing and sitting.

At the selection stage, all patients underwent X-ray examination of knee joints, and using the classification of Kellgren-Lawrence the stage of knee joint was determined. X-ray examination of spine was also performed to diagnose posture disorders,

spondyloarthritis and other degenerative diseases of spine, the consequences of injuries. The condition of bone tissue in patients was assessed using ultrasonic densitometry of radial bone.

For statistical data processing, a spreadsheet program "Microsoft Excel 2013" (Microsoft) and a computer program for statistical analysis and data processing "SPSS Statistics trial version" (IBM, USA) were used.

The study, based on clinical and laboratory data, revealed the features of the clinical course of OA of knee and spine in patients with obesity and hyperuricemia, namely: more intense pain, stiffness and limited functional activity according to the questionnaires ($p < 0.05$), more active inflammatory process (higher level of CRP, ESR, NO, IL -1) ($p < 0.05$). There was a positive correlation of moderate strength between BMD and radiological stage ($r = 0,567$, $p < 0.0001$). In addition, the dynamics of treatment was worse in patients with OA, obesity and hyperuricemia, compared with patients with OA who had normal weight and uric acid levels.

For the first time on the basis of a complex clinical-functional and instrumental examination the peculiarities of the course of OA of knee and spine in patients with low BMD were studied and analyzed. It is proved that the decrease in BMD is accompanied by an increase in the severity of OA: more severe lesions of knee joints on radiological signs, higher levels of pain according to VAS in the knee and back at rest and walking, stiffness and decreased functional activity according to the WOMAC questionnaire ($p < 0.05$), as well as a significant deterioration in psycho-emotional state, quality of life and life according to questionnaires Oswestry, Roland-Morris and McGill ($p < 0.05$), the activity of the inflammatory process (according to ESR, CRP, IL-1, NO, IGF-1) ($p < 0.05$). Decreased BMD worsens the dynamics of treatment of patients with OA, according to questionnaires, immunological and nonspecific indicators of inflammation.

It was shown that patients with OA of knee and spine compared to persons without spine injury, had a more severe course of the disease: more intense pain, stiffness and decreased functional activity, according to questionnaires VAS, WOMAC and Leken ($p < 0.05$). There was more severe joint damage, given the radiological stage, more active inflammatory process (according to ESR, CRP, IL-1 and NO), as well as significantly

lower BMD compared with those who had only gonarthrosis without spine injury ($p < 0.05$). In patients with OA of knee and spine, the course of the disease and the dynamics of diacerein treatment was worse compared to those without spine injury.

The effect of symptomatic slow action anti-inflammatory drugs (diacerein, glucosamine sulfate, ginger root extract) on the indicators of the inflammatory process (ESR, CRP), levels of IL-1 β , IGF-1, NO, metabolic indicators (uric acid, lipid, carbohydrate, liver markers), as well as bone mineral density, was assessed.

Significant clinical efficacy of diacerein, which was manifested in the reduction of pain, stiffness and limitation of functional activity, according to the indicators of the questionnaires VAS, Leken and WOMAC ($p < 0.05$). Under the influence of treatment there was a decrease in NO, IL-1, CRP, ESR, uric acid ($p = 0.001$) and glucose ($p = 0.001$), as well as an increase in BMD ($p = 0.001$) and IGF-1, indicating a pronounced anti-inflammatory effect ($p < 0.05$); thus, the expediency and effectiveness of diacerein in patients with OA with hyperuricemia and decreased BMD and impaired glucose tolerance were substantiated.

Glucosamine sulfate has been shown to be more effective in the treatment of OA of knee in patients with concomitant spine injury. There was a pronounced therapeutic effect of the drug: reduction of pain on the scale of VAS and indices WOMAC and Leken ($p < 0.05$). Glucosamine sulfate has been shown to be highly effective in the treatment of lower back pain: decreased pain intensity, improved patient quality of life, psychoemotional status, and patient performance, according to Oswestry, Roland-Morris, and McGill questionnaires ($p < 0.05$). During treatment with glucosamine sulfate revealed a pronounced anti-inflammatory effect (CRP, IL-1, NO), as well as an anabolic effect (IGF-1) ($p < 0.05$).

The effectiveness of ginger root extract in the treatment of patients with OA of knee and spine on the background of obesity and dyslipidemia was established: reducing the intensity of pain, stiffness, increasing functional activity, improving the quality of life and psycho-emotional state of patients according to questionnaires VAS, WOMAC, Leken, Oswestry, Roland-Morris and McGill ($p < 0.05$). The therapy showed a pronounced anti-inflammatory effect – a decrease in CRP and ESR, as well as pro-inflammatory cytokines

IL-1 and NO ($p < 0.05$). The effect of ginger root extract on lipid metabolism (statistically significant reduction in blood cholesterol) ($p = 0.001$) and weight losses of patients ($p = 0.001$) were found.

After evaluating the effectiveness of three drugs (diacerein, glucosamine sulfate, ginger root extract), it was found that the most effective in the treatment of gonarthrosis was diacerein, including in cases of obesity. However, in the treatment of lower back pain, the effectiveness of diacerein was negligible compared to ginger root extract, and especially glucosamine sulfate.

The results of the study allowed to shed light on a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem of differentiated use of symptomatic slow-acting anti-inflammatory drugs for the treatment of patients with OA of knee with various comorbidities and diseases.

Practical recommendations:

1. It is recommended to determine the BMD and serum uric acid level in order to differentiate the choice of treatment in patients with osteoarthritis of the knee and spine.
2. In patients with OA with osteopenia (T-index $-1,00 - -2,5$) diacerein should be recommended as monotherapy, at a dose of 50 mg 2 times a day for 6 months in combination with dietary recommendations and dosed physical loads for the correction of BMD, while in patients with OA (T-index $< -2,5$) it is desirable to include in the therapy of classic antiosteoporotic drugs.
3. In patients with OA of knee and spine with concomitant hyperuricemia, it is recommended to use diacerein at a dose of 50 mg 2 times a day for 6 months, as a drug that can normalize uric acid levels.
4. It is recommended to use glucosamine sulfate for the first 2 months at a dose of 400 mg three times a week intramuscularly, and for the next 4 months at 1500 mg in the form of sachets 1 time per day in patients with OA of the knee joints and spine for treatment pain in the lower back.
5. In patients with OA of knee joints and spine with concomitant obesity, the recommended therapy is a ginger root extract at a dose of 300 mg 2 times a day for 6 months, which improves the state of lipid metabolism and helps to reduce body weight.

Key words: osteoarthritis, concomitant diseases, obesity, hyperuricemia, bone mineral density, symptomatic slow-acting anti-inflammatory drugs, diacerein, glucosamine sulfate, ginger root extract.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Шуба Н.М., Воронова Т. Д., Крилова А. С., Пилипенко А.В., Хамбір Т.С. Клінічні особливості перебігу остеоартрозу у поєднанні з гіперурикемією. Український ревматологічний журнал, 2015. № 2 (60). С. 24-27.
2. Шуба Н.М., Воронова Т. Д., Хамбір Т.С. Вивчення ефективності та безпеки глюкозаміну сульфату в лікуванні хворих на гонартроз. Ортопедия, травматология и протезирование, 2016. № 3. С. 78– 84.
3. Шуба Н.М., Воронова Т. Д., Хамбір Т.С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту імбиру в лікуванні хворих з болем в нижній частині спини. Сімейна медицина, 2016. №4 (66). С.101-106.
4. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крилова А. С, Хамбір Т.С., Пилипенко А.В. Диференційований підхід до лікування остеоартрозу з коморбідною патологією. Український ревматологічний журнал, 2017. №68 (2). С. 6-16.
5. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крилова А. С, Хамбір Т.С., Пилипенко А.В. Обґрунтування оптимального вибору препаратів для лікування остеоартрозу із супутньою гіперурикемією. Сімейна медицина, 2017. №3 (71). С. 14-21.
6. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Хамбір Т. С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих з гонартрозом. Лікарська справа. Врачебное дело, 2016. № 5/6. С. 116-122.
7. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крилова А. С, Хамбір Т.С. Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій. Ліки України, 2018. № 1 (217). С. 11-18
8. Шуба Н.М., Хамбір Т.С., Воронова Т.Д., Крилова А.С. Вплив протизапальних препаратів на перебіг остеоартрозу у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та особливості його перебігу. Український ревматологічний журнал, 2019. № 2 (76). С. 36-43.

9. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С., Хамбір Т.С., Пилипенко А.В. Плейотропні ефекти деяких протизапальних препаратів, що застосовуються при лікуванні остеоартрозу. Український ревматологічний журнал, 2019. № 3 (77). С. 65-71.

10. Khambir T.S. Features of the course and treatment of knee osteoarthritis in patients with low bone mineral density. East European Science Journal, 2019. № 10 (50). С. 50-56.

11. Шуба Н.М., Цимбалюк Т.С., Воронова Т.Д., Крилова А.С. Особливості перебігу, клінічні прояви суглобового синдрому та лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта. Український ревматологічний журнал, 2020. № 2 (80). С. 24-29.

12. N.M. Shuba, T.S. Tsymbaliuk, A.S. Krylova, T.D. Voronova. Features of the course and treatment of low back pain in patients with reduced bone mineral density. Neurologijos seminarai, 2020. №3(84). 208-212.